

Warszawa, 13 czerwca 2013 roku



GlaxoSmithKline

Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia

Trobalt (retygabina)

Trobalt® (retygabina) - ograniczenia dotyczące stosowania preparatu – leczenie może prowadzić do zmian barwnikowych w tkankach oka, w tym siatkówki oraz na skórze, wargach i/lub paznokciach.

GSK Services Sp. z o.o.
Siedziba w Poznaniu
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań

Tel. 0 61 860 12 00
Fax 0 61 867 57 17

Biuro w Warszawie
ul. Rzymowskiego 53
02-697 Warszawa

Tel. 0 22 576 90 00
Fax 0 22 576 90 01

www.gsk.com.pl

Szanowna Pani Doktor
Szanowny Panie Doktorze,

GlaxoSmithKline (GSK) chce poinformować Panią/Pana o ograniczeniach we wskazaniach dla preparatu Trobalt® (retygabina) po doniesieniach na temat zmian barwnikowych i przekazać Pani/Panu zalecenia dotyczące monitorowania.

Podsumowanie

- Zastosowanie preparatu Trobalt® ogranicza się obecnie do leczenia wspomagającego lekoopornych napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów w wieku 18 lat lub więcej z padaczką, u których inne właściwe leczenie skojarzone okazało się niewystarczające lub nie było tolerowane
- Zmiany barwnikowe (przebarwienia) tkanek oka, w tym siatkówki, były zgłaszane w ramach długoterminowych badań klinicznych retygabiny.
- W badaniach tych obserwowano także niebiesko-szare zmiany barwnikowe na paznokciach, wargach i/lub skórze.
- Pacjenci obecnie leczeni powinni zostać zweryfikowani podczas rutynowej (nie pilnej) wizyty lekarskiej. Stosunek korzyści do ryzyka powinien zostać ponownie oceniony. Pacjenci powinni zostać poinformowani o ryzyku wystąpienia zmian barwnikowych podczas długotrwałego leczenia.
- Należy wykonać kompleksowe badanie okulistyczne (obejmujące badanie ostrości wzroku, badanie w lampie szczelinowej, badanie dna oka po rozszerzeniu źrenic) na początku leczenia i co najmniej raz na 6 miesięcy w trakcie trwania leczenia. U pacjentów już leczonych retygabiną należy zaplanować wizytę w celu wykonania badania okulistycznego.
- W razie wykrycia zmian barwnikowych w obrębie siatkówki lub zaburzeń widzenia, leczenie produktem Trobalt należy kontynuować jedynie po ponownej, wnikliwej ocenie stosunku korzyści do ryzyka. Także

u pacjentów u których pojawiły się zmiany barwnikowe (zmiany zabarwienia) skóry, ust lub paznokci, leczenie produktem Trobalt należy kontynuować jedynie po ponownej, wnikliwej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Dodatkowe informacje na temat zagrożenia bezpieczeństwa

Trobalt® (retygabina) jest obecnie wskazany jako leczenie wspomagające w przypadku lekoopornych napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów w wieku 18 lat lub więcej z padaczką, u których inne właściwe leczenie skojarzone okazało się niewystarczające lub nie było tolerowane.

Wśród pacjentów leczonych retygabiną w dwóch długotrwałych badaniach klinicznych oraz w ramach powiązanych z tymi badaniami programów współczucia (compassionate use programme), do dnia 2 maja 2013 roku przeprowadzono badania oczu u 55 pacjentów. W ww. badaniach klinicznych nie wykonywano wyjściowych badań oczu. Zaobserwowano 21 przypadków zmian barwnikowych (przebarwień) w tkankach oka, przy czym w 15 przypadkach dotyczyły one siatkówki. U pięciu pacjentów ostrość widzenia była gorsza niż 20/20. U jednego z tych pacjentów ostrość widzenia w jednym oku wynosiła 20/160, natomiast u pozostałych czterech osób ostrość wzroku wynosiła od 20/25 do 20/40 w jednym lub obu oczach.

U dwóch innych pacjentów zaobserwowano niewielkie nieprawidłowości w badaniach elektrofizjologicznych siatkówki, przy czym u obu tych pacjentów ostrość widzenia opisano jako prawidłową. U jednego z tych pacjentów zaobserwowano także uogólnione ograniczenie pola widzenia w obu oczach w teście widzenia Humphreya.

Do dnia 2 maja 2013 roku w dwóch długotrwałych badaniach klinicznych oraz w programach współczucia (compassionate use programme), odnotowano 51 przypadków zmian barwnikowych /pigmentacji paznokci, warg i/lub skóry po leczeniu retygabiną. Zdarzenia te na ogół występowały po długotrwałej ekspozycji na retygabinę, przy czym mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 4,4 roku (zakres od 4 miesięcy do 6,7 roku) (czas do wystąpienia dotyczy momentu, w którym przebarwienie zostało zgłoszone po raz pierwszy; w niektórych przypadkach zaznaczono, że zdarzenie wystąpiło u pacjenta przed jego zgłoszeniem badaczowi). Wydaje się, że występowanie tego typu zdarzeń nie było zależne od wieku ani od płci. Zdarzenia te występowały częściej po zastosowaniu wyższych dawek, zazwyczaj 900 mg/dobę lub więcej.

Opisane powyżej zmiany zaobserwowano u dużego odsetka pacjentów, którzy nadal kontynuują udział w długotrwałych badaniach klinicznych. Zmiany barwnikowe w siatkówce wystąpiły u około jednej trzeciej zbadanych dotychczas pacjentów. Przyczyna i naturalny przebieg tych zmian oraz związane z nimi odległe rokowanie są obecnie nieznane, a dodatkowe prace badawcze są w toku.

Przebarwienia/ zmiany barwnikowe są uznawane za bardzo częste działania niepożądane ($\geq 1/10$) po długotrwałym leczeniu retygabiną.

Charakterystyka Produktu Leczniczego i ulotka dla pacjenta są obecnie poddawane zmianom w celu dołączenia informacji na temat uaktualnionych wskazań, jak też wspomnianych zagrożeń dla bezpieczeństwa.

Prośba o zgłaszanie

Ten produkt leczniczy podlega dodatkowemu monitorowaniu. Pozwoli to na szybką identyfikację nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa.

Wszystkie działania niepożądane leków należy zgłaszać do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, GSK Services Sp. z o.o., ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa, tel. (22) 576-90-00, fax (22) 576-92-81 i/lub Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, ul. Żąbkowska 41, 03-736 Warszawa, tel. (22) 492-13-01, fax (22) 492-13-09, zgodnie z zasadami monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych w Polsce.

Formularz zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego dostępny jest na stronie Urzędu <http://www.urpl.gov.pl/formulndl.asp> lub stronie głównej GSK - www.gsk.com.pl.

Informacje dotyczące komunikacji

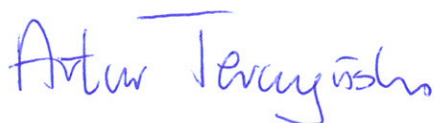
W razie jakichkolwiek pytań lub chęci uzyskania dodatkowych informacji prosimy o kontakt z GSK Commercial Sp. z o.o, ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa, tel. (22) 576-90-00, fax (22) 576-90-01.

Informacje zawarte w niniejszym liście zostały potwierdzone przez Europejską Agencję ds. Leków i właściwe organy krajowe.

Załączniki:

1. ANEKS I, Zmiany w CHARAKTERYSTYCE PRODUKTU LECZNICZEGO, punkty: 4.1, 4.4, 4.8
2. Zmiany w ULOTCE DLA PACJENTA, punkty:1,2,4
3. ANNEX II, WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO,

Z poważaniem,



Dr Artur Terczyński

Dyrektor Medyczny

Załącznik 1

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

4.1 Wskazania do stosowania

Trobalt jest wskazany jako lek wspomagający leczenie lekoopornych napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów w wieku 18 lat lub więcej z padaczką, u których inne właściwe leczenie skojarzone okazało się niewystarczające lub nie było tolerowane.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia oka

Zmiany barwnikowe (zmiany zabarwienia) tkanek oka, w tym siatkówki, obserwowano w długoterminowych badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Trobalt, czasem, ale nie zawsze, w połączeniu ze zmianami barwnikowymi skóry, ust lub paznokci (patrz akapit poniżej i punkt 4.8). Odległe rokowanie odnośnie tego objawu jest obecnie nieznanne, jednak niektórym zgłoszeniom towarzyszyło pogorszenie widzenia. Należy przeprowadzić ogólne badanie okulistyczne (obejmujące badanie ostrości wzroku, badanie w lampie szczelinowej, badanie dna oka po rozszerzeniu źrenic) na początku leczenia, a następnie przynajmniej co 6 miesięcy w trakcie leczenia. W razie wykrycia zmian barwnikowych w obrębie siatkówki lub zaburzeń widzenia, leczenie produktem Trobalt można kontynuować jedynie po ponownej, wnikliwej ocenie stosunku korzyści do ryzyka. Produkt leczniczy Trobalt należy odstawić, chyba że inne odpowiednie opcje terapeutyczne nie są dostępne. Jeśli leczenie jest kontynuowane, pacjenta należy uważnie obserwować.

Zaburzenia skóry

Zmiany barwnikowe (zmiany zabarwienia) skóry, ust lub paznokci obserwowano w długoterminowych badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Trobalt, czasem, ale nie zawsze, w połączeniu ze zmianami barwnikowymi tkanek oka (patrz akapit powyżej i punkt 4.8). U pacjentów, u których wystąpiły te zmiany, leczenie produktem Trobalt można kontynuować jedynie po ponownej, wnikliwej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

4.8 Działania niepożądane

Grupa układowo-narządowa	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste
Zaburzenia oka	Zmiany zabarwienia tkanek oka, w tym siatkówki,	Podwójne widzenie Nieostre widzenie	

Grupa układowo-narządowa	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste
	obserwowane po kilkuletnim leczeniu. Niektórym z tych zmian towarzyszyło pogorszenie widzenia		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zasinienie (niebieskoszare zabarwienie) paznokci, ust i (lub) skóry, zazwyczaj po zastosowaniu dużych dawek i po kilkuletnim leczeniu.		Wysypka skórna Nadmierna potliwość

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, GSK Services Sp. z o.o., ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa, tel. (22) 576-90-00, fax (22) 576-92-81 i/lub Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, ul. Żąbkowska 41, 03-736 Warszawa, tel. (22) 492-13-01, fax (22) 492-13-09, zgodnie z zasadami monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych w Polsce.

Załącznik 2.

ULOTKA DLA PACJENTA

1. Co to jest lek Trobalt i w jakim celu się go stosuje

Trobalt należy do grupy leków zwanych lekami przeciwpadaczkowymi. Działa, zapobiegając nadmiernej aktywności mózgu powodującej napady padaczkowe.

Stosowany jest jednocześnie z innymi lekami przeciwpadaczkowymi u osób dorosłych z trudnymi do opanowania napadami częściowymi, którzy nie mogą przyjmować innych leków przeciwpadaczkowych lub u których leki te nie były skuteczne.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Trobalt

Zmiana zabarwienia skóry, paznokci, ust i oczu

U pacjentów przyjmujących Trobalt przez wiele lat obserwowano zmianę zabarwienia części oka, w tym siatkówki (znajdującej się wewnątrz gałki ocznej, na jej tylnej powierzchni) (patrz punkt 4). Lekarz powinien zalecić badanie okulistyczne przed rozpoczęciem leczenia. Badanie okulistyczne należy powtarzać przynajmniej co sześć miesięcy w trakcie stosowania leku Trobalt. W razie stwierdzenia jakichkolwiek nieprawidłowości, leczenie zostanie przerwane, chyba że inne odpowiednie leczenie nie jest dostępne. Lekarz będzie uważniej obserwował pacjenta, jeśli leczenie lekiem Trobalt będzie kontynuowane.

Jeśli podczas leczenia lekiem Trobalt u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek zmiany widzenia, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.

U pacjentów przyjmujących Trobalt przez wiele lat obserwowano również zasinienie skóry, ust lub paznokci (patrz punkt 4). Występuje to czasem razem ze zmianami zabarwienia części oka.

Jeśli pacjent zauważy takie zmiany podczas stosowania leku, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.

Lekarz omówi z pacjentem, czy można kontynuować leczenie lekiem Trobalt.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, Trobalt może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy zwrócić uwagę na poważne objawy

Zmiana zabarwienia części oka, w tym siatkówki, (znajdującej się wewnątrz gałki ocznej, na jej tylnej powierzchni): może być bardzo częste u pacjentów przyjmujących lek Trobalt przez wiele lat. Lekarz powinien zalecić badanie okulistyczne przed rozpoczęciem leczenia. Badanie okulistyczne powinno być powtarzane przynajmniej co sześć miesięcy w trakcie stosowania leku Trobalt. Jeśli ujawni jakiegokolwiek nieprawidłowości, leczenie zostanie przerwane, chyba że inne leczenie nie jest dostępne. Lekarz będzie uważniej obserwował pacjenta, jeśli leczenie lekiem Trobalt będzie kontynuowane.

Zasinienie skóry, ust lub paznokci: jest bardzo częste u pacjentów przyjmujących lek Trobalt przez wiele lat. Może czasem występować razem ze zmianami zabarwienia części oka. Lekarz omówi z pacjentem, czy leczenie lekiem Trobalt można kontynuować.

Problemy z oddawaniem moczu

Występują często u pacjentów stosujących lek Trobalt i mogą prowadzić do całkowitej niemożności oddawania moczu. Występują najczęściej w ciągu kilku pierwszych miesięcy leczenia lekiem Trobalt. Do objawów należą:

- ból w trakcie oddawania moczu (*dyzuria*)
 - trudności z rozpoczęciem oddawania moczu (*opóźnione oddawanie moczu*)
 - niemożność oddawania moczu (*zatrzymanie moczu*).
- ➔ W razie wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Zaburzenia psychiczne

Występują często u pacjentów stosujących lek Trobalt, najczęściej w ciągu kilku pierwszych miesięcy leczenia. Do objawów należą:

- dezorientacja
 - zaburzenia psychotyczne (ciężkie zaburzenia psychiczne)
 - omamy (widzenie lub słyszenie rzeczy, które nie są rzeczywiste).
- ➔ W razie wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz może zdecydować, że Trobalt nie jest właściwym lekiem dla pacjenta.

Bardzo częste działania niepożądane

Mogą wystąpić u co najmniej u 1 na 10 pacjentów:

- zawroty głowy
 - senność
 - brak energii.
- ➔ W razie nasilenia któregośkolwiek z tych objawów, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

Częste działania niepożądane

Mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów:

- krew w moczu; nieprawidłowe zabarwienie moczu
- uczucie dezorientacji; lęk
- zaburzenia pamięci (*amnezja*)
- trudności z czytaniem, pisaniem lub formułowaniem myśli lub problemy ze zrozumieniem słów
- problemy z koncentracją
- brak koordynacji; uczucie wirowania (*zawroty głowy pochodzenia błędnikowego*); zaburzenia równowagi; problemy z chodzeniem

- drżenia; nagłe szarpnięcia (kurcze) mięśni (*drgawki kloniczne*)
 - mrowienia lub drętwienia rąk lub stóp
 - podwójne lub niewyraźne widzenie
 - zaparcie; nudności; niestrawność; suchość w jamie ustnej
 - zwiększenie masy ciała; zwiększenie łaknienia
 - obrzęki dolnych części nóg i stóp
 - osłabienie i ogólnie złe samopoczucie
 - zmiany czynnościowe wątroby, wykazane w wynikach badania krwi.
- ➔ W razie nasilenia któregokolwiek z tych objawów, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Niezbyt częste działania niepożądane

Mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów

- powolna lub ograniczona ruchomość mięśni
- trudności z połykaniem
- wysypka skórna
- nadmierne pocenie
- kamica nerkowa.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów wieku 65 lat i powyżej, częściej niż u młodych dorosłych, mogą wystąpić następujące objawy:

- senność
 - zaburzenia pamięci
 - zaburzenia równowagi, brak koordynacji, uczucie wirowania (*zawroty głowy pochodzenia błędnikowego*), problemy z chodzeniem
 - drżenia
- ➔ Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, GSK Services Sp. z o.o., ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa, tel. (22) 576-90-00, fax (22) 576-92-81 i/lub Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, ul. Żąbkowska 41, 03-736 Warszawa,

tel. (22) 492-13-01, fax (22) 492-13-09, zgodnie z zasadami monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych w Polsce. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Załącznik 3.

ANNEX II

WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbieżne, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu do obrotu a także po wystąpieniu zmian dotyczących zasadniczych fragmentów programu edukacyjnego podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu uzgodni szczegóły programu edukacyjnego z lokalnymi władzami rejestracyjnymi.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, w momencie wprowadzenia produktu do obrotu oraz po wprowadzeniu do obrotu zapewni wszystkim lekarzom, którzy mają przepisywać TROBALT, dostęp do zestawu informacyjnego dla personelu medycznego zawierającego:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- materiały edukacyjne dla personelu medycznego zawierające następujące podstawowe informacje:
 - O konieczności poinformowania pacjentów o tym, że produkt leczniczy TROBALT może powodować lub nasilać objawy zatrzymania moczu lub trudności z rozpoczęciem oddawania moczu

- O konieczności poinformowania pacjentów o działaniach niepożądanych związanych z wydłużeniem odstępu QT
- O konieczności zachowania ostrożności, gdy produkt leczniczy TROBALT stosowany jest u pacjentów z chorobą serca lub jednocześnie przyjmujących leki, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odstępu QT
- O konieczności poinformowania pacjentów, o tym, że produkt TROBALT może wywoływać stany splątania, omamy i zaburzenia psychiatryczne oraz o konieczności przyjmowania leku zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki, w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia tych objawów;
- O konieczności poinformowania pacjentów, o tym, że produkt TROBALT może powodować zmianę zabarwienia tkanek w obrębie oka, w tym siatkówki, a także skóry, ust i (lub) paznokci;
- O konieczności przeprowadzenia kompleksowego badania okulistycznego, w tym badania ostrości wzroku, badania w lampie szczelinowej, badania dna oka po rozszerzeniu źrenic na początku leczenia, a następnie przynajmniej co 6 miesięcy w trakcie leczenia. W razie wykrycia zmian barwnikowych w obrębie siatkówki lub zaburzeń widzenia, TROBALT należy odstawić, chyba że nie są dostępne inne odpowiednie opcje terapeutyczne.