

Giugno 2013

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

**Limitazioni all'uso di TROBALT® (retigabina) – il trattamento può comportare alterazioni della pigmentazione dei tessuti oculari, compresa la retina, e della cute, delle labbra e/o delle unghie**

Gentile Dottoressa, Gentile Dottore,

GlaxoSmithKline (GSK) desidera informarla di una limitazione delle indicazioni di Trobalt® (retigabina) a seguito delle segnalazioni di alterazioni della pigmentazione e fornirle le raccomandazioni per il monitoraggio.

**Sintesi**

- Trobalt® deve essere ora utilizzato solo 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 appropriate associazioni di farmaci si sono dimostrate inadeguate o non sono state tollerate.
- Alterazioni della pigmentazione (alterazione della colorazione) dei tessuti oculari, compresa la retina, sono state segnalate negli studi clinici a lungo termine con retigabina.
- Colorazione blu-grigia delle unghie, delle labbra e/o della cute è stata anche osservata in tali studi.
- I pazienti attualmente in trattamento devono essere rivalutati con una visita di routine (non urgente). Il bilancio beneficio - rischio deve essere ri-valutato, e i pazienti devono essere informati del rischio di pigmentazione con il trattamento a lungo termine.
- Deve essere effettuato un esame oftalmologico completo (comprendente acuità visiva, esame con lampada a fessura e fundoscopia con pupilla dilatata) all'inizio del trattamento e successivamente almeno ogni sei mesi nel corso del trattamento. I pazienti già trattati con retigabina devono programmare un appuntamento per un esame oftalmologico.
- Se si rilevano alterazioni del pigmento retinico o della visione, il trattamento con Trobalt può essere continuato solo dopo un'attenta ri-valutazione del bilancio beneficio - rischio. Anche nei pazienti che presentano alterazione della colorazione delle unghie, delle labbra o della cute, il trattamento con Trobalt può essere continuato solo dopo un'attenta ri-valutazione del bilancio beneficio - rischio.

**Ulteriori informazioni sui problemi di sicurezza**

Trobalt® (retigabina) è ora 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 appropriate associazioni di farmaci si sono dimostrate inadeguate o non sono state tollerate.

Tra i pazienti trattati con retigabina nei due studi clinici a lungo termine e nel programma di uso compassionevole associato, fino al 2 maggio 2013 l'esame oculistico è stato completato in 55 pazienti. In questi studi non è stata eseguita la valutazione oculistica al basale. Sono stati riportati ventuno casi di alterazione della pigmentazione (alterazione della colorazione) del tessuto oculare, compresi 15 che coinvolgevano la retina. Cinque pazienti presentavano un'acuità visiva inferiore a 20/20. Uno di questi pazienti aveva un'acuità visiva di 20/160 in un occhio, mentre i rimanenti quattro avevano un'acuità visiva da 20/25 a 20/40 in uno o in entrambi gli occhi.

Lievi anomalie nei test elettrofisiologici retinici sono state riportate in due ulteriori soggetti, per entrambi i quali l'acuità visiva è stata riportata come normale. In uno di questi soggetti, è stata notata una riduzione generalizzata dei campi visivi di entrambi gli occhi al Humphrey Visual Testing.

Alla data del 2 maggio 2013, 51 casi di eventi correlati ad alterazione della colorazione / pigmentazione delle unghie, delle labbra e/o della cute a seguito del trattamento con retigabina sono stati riportati nei due studi clinici a lungo termine e nel programma di uso compassionevole. Gli eventi generalmente si presentavano dopo un'esposizione a lungo termine a retigabina, con un tempo mediano di comparsa di 4,4 anni (*range* da 4 mesi a 6,7 anni) (il tempo di comparsa si riferisce alla data nella quale gli eventi di alterazione della colorazione sono stati segnalati la prima volta; in alcuni casi vengono descritti pazienti che hanno presentato gli eventi prima della loro segnalazione allo sperimentatore clinico). Non sembra esserci una correlazione con l'età o il genere. Gli eventi tendono a presentarsi alle dosi più alte, generalmente a dosi pari o superiori a 900 mg al giorno.

Le alterazioni descritte sopra sono state osservate in una elevata percentuale di pazienti che erano ancora arruolati negli studi a lungo termine in corso. Circa un terzo dei pazienti esaminati finora ha presentato alterazioni della pigmentazione della retina. La causa, la storia naturale e la prognosi a lungo termine delle alterazioni non sono attualmente note, e un'ulteriore attività investigativa è in corso.

Le segnalazioni di alterazioni della pigmentazione / colorazione sono considerate, di conseguenza, eventi avversi molto comuni ( $\geq 1/10$ ) a seguito del trattamento prolungato con retigabina.

Il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il Foglio illustrativo sono in fase di revisione per includere l'indicazione modificata e questi rischi per la sicurezza.

### **Segnalazione di reazioni avverse**

Questo medicinale è sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza.

*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 all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).*

## **Comunicazione delle informazioni**

Le informazioni contenute in questa lettera sono state concordate con l'Agenzia Europea dei Medicinali e le Autorità nazionali competenti (AIFA).

**La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/>) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.**

**Allegati:** aggiornamento paragrafi del Riassunto delle caratteristiche del prodotto, del Foglio Illustrativo e delle Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

**Trobalt (retigabina):** aggiornamento paragrafi del Riassunto delle caratteristiche del prodotto, del Foglio Illustrativo e delle Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **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 farmaci si siano dimostrate inadeguate o non siano state tollerate.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Disturbi oculari

Negli studi clinici a lungo termine con Trobalt 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). La prognosi a lungo termine di tali eventi non è al momento nota, ma alcune segnalazioni sono state associate ad alterazioni della funzione visiva. Deve essere condotto un esame oftalmologico completo (comprendente acuità visiva, esame con lampada a fessura, e fundoscopia con pupilla dilatata) al basale e successivamente almeno ogni 6 mesi nel corso del trattamento. Se vengono rilevate pigmentazione retinica o alterazioni visive, il trattamento con Trobalt deve essere continuato solo dopo una attenta rivalutazione del bilancio beneficio - rischio. Trobalt deve essere interrotto a meno che non sia disponibile nessun'altra opzione terapeutica adatta. Se viene proseguito il trattamento, il paziente deve essere monitorato più strettamente.

#### Disturbi della cute

Negli studi clinici a lungo termine con Trobalt 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.

### **4.8 Effetti indesiderati**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>
<b>Patologie dell'occhio</b>	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

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Colorazione blu-grigia di unghie, labbra, cute è stata osservata, generalmente alle dosi più alte e dopo diversi anni di trattamento

## FOGLIO ILLUSTRATIVO

### 1. Che cos'è Trobalt e a che cosa serve

Trobalt appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati *antiepilettici*. Agisce prevenendo l'iperattività del cervello che causa le crisi epilettiche (chiamate anche convulsioni).

E' usato assieme ad altri medicinali antiepilettici per il trattamento di adulti con crisi parziali "difficili da controllare", che non possono prendere altri medicinali antiepilettici o quando altri medicinali antiepilettici non abbiano funzionato bene.

### 2. Cosa deve sapere prima di prendere Trobalt

#### **Prestare attenzione ai sintomi gravi**

(...)

#### **Alterazioni del colore della pelle, delle unghie, delle labbra e degli occhi**

L'alterazione del colore di parti dell'occhio, compresa la retina (all'interno della parte posteriore dell'occhio) è stata riportata nelle persone che hanno preso Trobalt per diversi anni (vedere paragrafo 4). Il medico le racconderà un esame dell'occhio prima di iniziare il trattamento. L'esame dell'occhio deve essere ripetuto almeno ogni sei mesi mentre sta prendendo Trobalt. Il trattamento sarà interrotto qualora insorga qualsiasi problema a meno che nessun altro trattamento adatto sia disponibile. Il medico la controllerà con maggiore attenzione se il trattamento con Trobalt continua.

Informi il medico se nota qualsiasi cambiamento della vista mentre è in trattamento con Trobalt.

E' stata anche riportata un'alterazione blu-grigia del colore della pelle, delle labbra o delle unghie nelle persone che hanno preso Trobalt per diversi anni (vedere paragrafo 4). Questo a volte si presenta assieme all'alterazione della colorazione di parti dell'occhio.

Se nota tali alterazioni mentre sta prendendo il medicinale, informi il medico.

Il medico discuterà con lei sulla opportunità o meno di continuare il trattamento con Trobalt.

### 4. Possibili effetti indesiderati

#### **Prestare attenzione ai sintomi gravi**

**Alterazione del colore di parti dell'occhio, compresa la retina (all'interno della parte posteriore dell'occhio):** questo può essere comune nelle persone che prendono Trobalt per diversi anni. Il medico deve raccomandarle di effettuare un esame dell'occhio prima di iniziare il trattamento. L'esame dell'occhio deve essere ripetuto almeno ogni sei mesi mentre sta prendendo Trobalt. Il trattamento sarà interrotto qualora insorga qualsiasi problema a meno che nessun altro trattamento adatto sia disponibile. Il medico la controllerà con maggiore attenzione se il trattamento con Trobalt continua.

**Alterazione blu-grigia della colorazione della pelle, delle labbra o delle unghie:** questo è molto comune nelle persone che prendono Trobalt per diversi anni. Questo alcune volte può avvenire assieme

all'alterazione del colore di parti dell'occhio. Il medico discuterà con lei sulla opportunità o meno di continuare il trattamento con Trobalt.

## ALLEGATO II

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

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

(...)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, al lancio e dopo il lancio, sia fornito a tutti i medici potenziali prescrittori di TROBALT un pacchetto di informazioni per il medico contenente i seguenti elementi:

(...)

- 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
- la necessità di esami oftalmologici completi, che comprendono acuità visiva, esame con lampada a fessura e fundoscopia con pupilla dilatata, all'inizio del trattamento e successivamente almeno ogni 6 mesi nel corso del trattamento. Se vengono rilevate pigmentazione retinica o alterazioni visive, TROBALT deve essere interrotto a meno che non sia disponibile nessuna altra opzione terapeutica adatta.

(giugno 2013)