



Les autorités de santé de l'Union Européenne ont assorti la mise sur le marché du médicament TROBALT de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique et au Luxembourg, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament TROBALT (RMA version modifiée 04/2016).

TrobaltTM
retigabine



▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.

GUIDE DU MÉDECIN

Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour une information complète, lisez attentivement le RCP avant de prescrire TROBALT. Le texte complet et actualisé de ce RCP est disponible sur le site www.afmps.be, rubrique «NOTICES et RCP d'un médicament».

But de ce matériel (RMA ou Risk Minimisation Activities):

Cette information fait partie du plan de gestion des risques en Belgique et au Luxembourg, qui met du matériel d'information à la disposition des professionnels de la santé (et des patients). Ces activités additionnelles de minimisation des risques ont pour but une utilisation sûre et efficace de TROBALT et doivent comporter les parties importantes suivantes :


- **Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)**
- **Une lettre mettant en évidence les principaux changements**
- **Un Guide du médecin pour la prescription, incluant les messages clés suivants:**
 - La nécessité d'informer les patients que TROBALT peut provoquer ou potentialiser les symptômes de rétention urinaire / vessie instable
 - La nécessité d'informer les patients sur les événements indésirables liés à la prolongation de l'intervalle QT
 - Une attention lors de l'utilisation de TROBALT chez les patients présentant une maladie cardiaque ou ceux prenant de façon concomitante des médicaments connus pour provoquer l'allongement du QT
 - Le besoin d'informer les patients que TROBALT peut entraîner un état confusionnel, des hallucinations, et troubles psychotiques et le besoin à se conformer à l'augmentation de la dose pour minimiser ces risques
 - Le besoin d'informer les patients que TROBALT peut entraîner des modifications de la pigmentation des tissus oculaires, y compris de la rétine, et également de la peau, des lèvres et/ou des ongles ainsi qu'une forme distincte d'anomalie maculaire avec des caractéristiques de maculopathie vitelliforme
 - La nécessité d'exams ophtalmologiques complets incluant l'acuité visuelle, l'examen à la lampe à fente, des photographies du fond d'œil et un examen maculaire par tomographie en cohérence optique (OCT) à l'initiation du traitement et au moins tous les 6 mois par la suite pendant la durée du traitement. Si un changement de pigmentation rétinienne, une maculopathie vitelliforme ou des changements de la vision sont détectés, le traitement par TROBALT doit être poursuivi uniquement après une réévaluation minutieuse de la balance bénéfiques/risques. Si le traitement est poursuivi, le patient doit être étroitement surveillé.

GUIDE DU MEDECIN

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES (à partir de 18 ans)

Trobalt est indiqué en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielle résistantes avec ou sans généralisation secondaire chez les patients épileptiques âgés de 18 ans et plus, lorsque les autres associations médicamenteuses appropriées se sont révélées inadéquates ou n'ont pas été tolérées.

POSOLOGIE

	<p>MESSAGE-CLE: Avant d'instaurer le traitement, dites au patient:</p> <p>Une augmentation trop rapide de la dose de retigabine peut augmenter le risque d'effets indésirables liés au système nerveux central, comprenant un état confusionnel, des hallucinations et des troubles psychotiques!</p> <p>Veillez à compléter la posologie sur la carte patient !</p>
---	---

La dose de Trobalt doit être augmentée **progressivement** en fonction de la réponse de chaque patient afin d'optimiser la balance bénéfice risque.

- La dose maximale (totale) journalière en début de traitement est de 300 mg/jour (100 mg trois fois par jour).
- Puis, la dose journalière totale peut être augmentée de 150 mg maximum chaque semaine, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient.
- Une dose entre 600 mg/jour et 1200 mg/jour est attendue comme dose d'entretien efficace.
- La dose maximale d'entretien est de 1200 mg/jour.
- Lors de l'arrêt du traitement avec Trobalt, la dose doit être diminuée progressivement sur une période d'au moins 3 semaines.
- Chez les personnes âgées (> 65 ans), le traitement par Trobalt débute par 3 x 1 comprimé à 50 mg (dose journalière de 150 mg) la 1^{ère} semaine. La dose totale journalière doit être augmentée de 150 mg maximum par semaine, selon la réponse individuelle et la tolérance du patient. Des doses supérieures à 900 mg par jour ne sont pas recommandées.

(Voir la rubrique 4.2 du RCP pour une information complète concernant la posologie.)


MODE D'ADMINISTRATION

Trobalt doit être pris par voie orale en 3 prises quotidiennes.

- Il peut être pris avec ou sans nourriture
- Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être croqués, écrasés ou coupés.

4 POINTS IMPORTANTS A DISCUTER AVEC VOS PATIENTS

1. Troubles oculaires et modifications de la pigmentation des tissus oculaires, de la peau, des lèvres ou des ongles

	<p>MESSAGES CLES :</p> <ul style="list-style-type: none">○ Informez le patient avant le début du traitement: TROBALT peut entraîner des troubles oculaires et des modifications de la pigmentation des tissus oculaires, y compris de la rétine, et également de la peau, des lèvres et/ou des ongles !○ Il est nécessaire que le patient passe un examen ophtalmologique complet à l'initiation du traitement et au moins tous les 6 mois !
---	--

Des modifications de la pigmentation (modification de la couleur) des tissus oculaires, incluant la rétine ont été rapportées dans les études cliniques à long terme avec Trobalt, parfois mais pas toujours associées à des changements pigmentaires de la peau, des lèvres ou des ongles. Chez certains sujets, des cas de régression de la pigmentation rétinienne ont été rapportés après l'arrêt de la retigabine. Le pronostic à long terme de ces effets est actuellement inconnu, mais certains cas ont été associés à un trouble visuel.

Des modifications de la pigmentation (modification de couleur bleu-gris) de la peau, des lèvres ou des ongles ont été observées, généralement à des doses élevées et après plusieurs années de traitement.

De plus, une forme distincte d'anomalie maculaire avec des caractéristiques de maculopathie vitelliforme a aussi été identifiée, le plus souvent par tomographie en cohérence optique (OCT). La progression de la maculopathie vitelliforme et son impact sur la fonction maculaire et rétinienne ainsi que sur la vision ne sont pas établis. Les anomalies de la vision (constriction du champ visuel, perte de sensibilité centrale et acuité visuelle diminuée) ont été rapportées.

- Il est recommandé d'effectuer **un examen ophtalmologique complet** (incluant l'acuité visuelle, l'examen à la lampe à fente, des photographies du fond d'œil et un examen maculaire par OCT) chez tous les patients à l'instauration du traitement et au moins tous les 6 mois.
- **Si des changements de pigmentation rétinienne, une maculopathie vitelliforme ou des modifications de la vision** sont détectés, le traitement par Trobalt doit être poursuivi uniquement après une réévaluation minutieuse du rapport bénéfices-risques. Si le traitement est poursuivi, le patient doit être plus étroitement surveillé.

Questions éventuelles à propos du/au patient :

- **Votre patient présente-t-il un signe de maculopathie vitelliforme acquise diagnostiquée durant l'examen ophtalmologique ?**
- **Votre patient présente-t-il une modification de sa vision ou un changement de couleur de la peau, des lèvres ou des ongles ?**
- **Votre patient a-t-il passé un examen ophtalmique tel que décrit ci-dessus ?**

2. Rétention urinaire



MESSAGE CLE : Informez le patient avant le début du traitement:

TROBALT peut provoquer ou rendre possible une hésitation mictionnelle ou une rétention urinaire !

- De la rétention urinaire (être absolument INCAPABLE d'uriner),
- de la dysurie (difficulté et/ou douleur pour uriner),
- et de l'hésitation urinaire (difficultés pour commencer la miction ; hésitation mictionnelle)

ont été rapportées lors des essais cliniques contrôlés avec Trobalt ; celles-ci surviennent en général dans les 8 premières semaines du traitement.

Trobalt doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent un risque de rétention urinaire.

Questions éventuelles à propos du/au patient :

- **Votre patient présente-t-il des symptômes de rétention urinaire, tels que hésitation mictionnelle, faible jet urinaire ?**
- **Votre patient prend-il des médicaments pouvant provoquer de la rétention urinaire, par ex. des anticholinergiques ?**
- **Votre patient est-il capable de signaler de nouveaux symptômes relatifs à la rétention urinaire ?**

3. Intervalle QT



MESSAGE-CLE :

- **Une mise en garde en cas d'utilisation de TROBALT chez des patients souffrant de maladie cardiaque ou chez des patients prenant simultanément des médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT !**
- **Avant de débiter le traitement, discutez avec le patient des effets indésirables en relation avec un allongement de l'intervalle QT !**

Une étude sur la conduction cardiaque chez les volontaires sains a montré que le Trobalt à la dose de 1200 mg/jour a entraîné un prolongement de l'intervalle QT. Une augmentation moyenne de l'intervalle QT corrigé individuellement (QTcl) d'un maximum de 6,7 ms (limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95% de 12,6 msec) a été observée dans les 3 heures suivant la prise.

La prudence est recommandée lors de la prescription de Trobalt à des patients :

- qui prennent des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT,
- qui présentent un allongement connu de l'intervalle QT,
- qui souffrent d'insuffisance cardiaque congestive,
- qui présentent une hypertrophie ventriculaire,
- qui présentent une hypokaliémie ou une hypomagnésémie,
- et chez les patients âgés d'au moins 65 ans et qui commencent un traitement.

Chez ces patients, il est recommandé d'**effectuer un électrocardiogramme (ECG) avant de commencer le traitement avec Trobalt** et pour ceux dont l'intervalle QT de base est supérieur à 440 ms, un ECG devra être réalisé dès atteinte de la dose d'entretien.

Questions éventuelles à propos du/au patient :

- **Votre patient a-t-il actuellement un problème cardiaque ou a-t-il des antécédents de maladie cardiaque ?**
- **Votre patient prend-il des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ?**

Les études cliniques randomisées n'ont pas montré d'arythmies cardiaques causées par la retigabine. Cependant, les patients doivent être informés de rapporter tout nouveau symptôme qui pourrait indiquer un prolongement de l'intervalle QT, par exemple: palpitations, syncope.

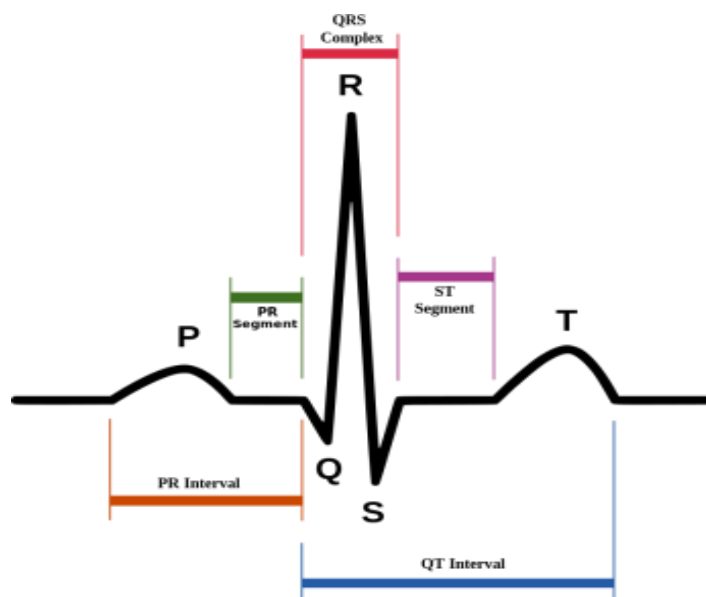


LISTE SUCCINCTE (NON-EXHAUSTIVE) de MEDICAMENTS QUI ALLONGENT L'INTERVALLE QT

Classe/Fonction	Substance active
Antiarythmiques	amiodarone, disopyramide, flécaïnide, sotalol
Médicaments agissant sur le système nerveux central : antidépresseurs/antiépileptiques/stimulant central	amitriptyline, clomipramine, dosulépine, doxépine, imipramine, maprotiline, nortriptyline, citalopram, escitalopram, atomoxétine
Médicaments agissant sur le système nerveux central : antipsychotiques (notamment)	dropéridol, halopéridol, pimozide, sertindole
Analgésiques	méthadone
Antiémétiques	dompéridone, ondansétron
Anti-infectieux :	azythromycine, érythromycine, clarithromycine, télichromycine, lévofloxacine, moxifloxacine, ofloxacine, amphotéricine B, chloroquine, artéméther + luméfantrine, arténimol + pipéraquline, pentamidine, atazanavir, lopinavir, saquinavir
Antitumoraux	trioxyde d'arsenic, dasatinib, géfitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, sorafénib, sunitinib

Le médecin doit disposer de la liste de tous les médicaments pris actuellement par le patient et tenir compte de l'utilisation future de médicaments (éviter les médicaments de la liste).

Représentation schématique de l'intervalle QT:



4. Troubles psychiques



MESSAGE-CLE : Avant d'instaurer le traitement, dites au patient :

Qu'il doit se tenir au schéma de titration de la dose pour réduire au minimum le risque d'état confusionnel, d'hallucinations et de troubles psychotiques !

Un état confusionnel, des troubles psychotiques et des hallucinations ont été rapportés lors d'essais cliniques contrôlés avec Trobalt. Ces effets surviennent généralement dans les 8 premières semaines de traitement, et ont fréquemment conduit à l'arrêt du traitement chez les patients affectés.

Les patients doivent être informés du risque de ces effets indésirables et de ne pas dépasser le schéma de titration recommandé.

Risque de suicide

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés contre placebo portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour Trobalt.

- ➔ Par conséquent, les patients doivent être surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé.
- ➔ Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées ou de comportements suicidaires.

Notification des effets indésirables

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de TROBALT :

En Belgique : à la division Vigilance de l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (afmps). La notification peut se faire en ligne via www.fichejaune.be ou à l'aide de la «fiche jaune papier» disponible via le Répertoire Commenté des Médicaments et via les Folia Pharmacotherapeutica. La fiche jaune peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – division Vigilance – Eurostation II – Place Victor Horta 40/40 – 1060 Bruxelles, par fax au numéro 02/528.40.01, ou encore par email à : adversedrugreactions@afmps.be.

Au Luxembourg : au Ministère de la Santé du Grand-Duché de Luxembourg (Division de la Pharmacie et des Médicaments au numéro de fax +35 2 24795615 ou par courrier postal) ou au Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine (au numéro de fax +33 3 83 27 60 ou crpv@chu-nancy.fr).

CARTE PATIENT TROBALT

Le médecin **doit remettre à chaque patient** une CARTE PATIENT TROBALT que celui-ci devra toujours porter sur lui (par ex. dans son portefeuille) et montrer à l'occasion de toute consultation médicale chez un praticien des soins de santé et qui n'est pas le médecin prescripteur (par ex. le personnel soignant qui dispense les premiers soins).




Cette CARTE PATIENT rappelle aux patients les risques principaux en relation avec leur sécurité :

- Troubles oculaires et modifications de la pigmentation des tissus oculaires, y compris de la rétine, et également de la peau, des lèvres et/ou des ongles
- Problèmes urinaires (problèmes de vidange de la vessie)
- Troubles du rythme cardiaque
- Idées d'automutilation ou de suicide
- Problèmes de santé mentale
- Les patients doivent se tenir au schéma de titration de la dose → **à compléter par le médecin, car celui-ci est propre à chaque patient**



Complétez la CARTE PATIENT TROBALT pour chaque patient et la lui remettre !

Exemple de la CARTE patient dépliant (format « carte bancaire »)

<p>RMA version modifiée 04/2016 </p> <p style="text-align: center;">Trobalt <i>religabine</i></p> <p>▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.</p> <p style="text-align: center; border: 1px solid black; padding: 2px;">CARTE PATIENT</p> <p>Lisez attentivement la notice avant d'utiliser le médicament Trobalt.</p>	<p style="text-align: center; font-weight: bold; font-size: 0.8em;">Soyez attentif aux symptômes sévères !</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">  → Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez un de ces symptômes. </div> <ul style="list-style-type: none"> • Troubles oculaires et changement de couleur de parties de l'œil, de la peau, des lèvres et/ou des ongles, ou modification de votre vision : <i>Un examen complet ophtalmologique est requis avant Trobalt + tous les 6 mois.</i> • Idées d'automutilation ou de suicide. 	<ul style="list-style-type: none"> • Problèmes urinaires : Difficultés et/ou douleurs pour uriner, pour commencer à uriner ou impossibilité totale d'uriner. • Troubles du rythme cardiaque : pouls inhabituel (ex : trop rapide ou trop lent). Surtout si vous utilisez d'autres médicaments, si vous souffrez déjà d'une maladie cardiaque, si vous avez un faible taux sanguin de potassium ou de magnésium, ou si vous avez 65 ans ou plus. Vous pourriez avoir besoin de contrôles cardiaques supplémentaires. 	<ul style="list-style-type: none"> • Problèmes de santé mentale : confusion, troubles psychotiques (graves problèmes de santé mentale), hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas). <p style="text-align: center; font-weight: bold; font-size: 0.8em;">Faites attention !</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prudence avec l'alcool pendant l'utilisation de Trobalt : votre vue peut devenir trouble. • Grossesse et allaitement : Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez 																
<p>être enceinte ou planifiez une grossesse : → Demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si l'on vous fait un prélèvement de sang ou d'urine : Trobalt peut affecter certains résultats de tests. Si vous passez un examen sanguin ou urinaire : → Signalez que vous utilisez Trobalt. 	<p style="font-weight: bold; font-size: 0.8em;">Respectez la dose prescrite par votre médecin</p> <p style="font-size: 0.8em;">pour réduire au minimum le risque d'état confusionnel, d'hallucinations et de troubles psychotiques.</p> <p style="font-weight: bold; font-size: 0.8em;">SCHEMA MEDICAMENTEUX de</p> <p>..... (nom) (à compléter par le médecin)</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: 0.8em;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Semaine</th> <th style="width: 15%;">Conditionnement</th> <th style="width: 15%;">Dose max/jour</th> <th style="width: 15%;">Nombre de comprimés/jour</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Semaine	Conditionnement	Dose max/jour	Nombre de comprimés/jour	1				2				3				<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; font-size: 0.8em;">  Signalez à votre médecin ou à votre pharmacien que vous prenez TROBALT. Si vous utilisez aussi d'autres médicaments (même des médicaments sans ordonnance), prévenez votre médecin ou votre pharmacien. </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; font-size: 0.8em; margin-top: 5px;"> <p style="text-align: center; font-weight: bold;">Le patient doit TOUJOURS porter cette fiche sur lui (par ex. dans son portefeuille) et la montrer à tout médecin/pharmacien ou autre prestataire des soins de santé !</p> </div> <p style="font-size: 0.7em; margin-top: 5px;">E.R./V.U. : GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v. Site Apollo Avenue Pasteur, 2-4-6 1300 Wavre Belgium.</p>
Semaine	Conditionnement	Dose max/jour	Nombre de comprimés/jour																
1																			
2																			
3																			

Commander des exemplaires supplémentaires

Le matériel éducatif approuvé de TROBALT est **disponible en version électronique** sur le site de l'afmps sous : Usage humain ⇒ Additional RMA (non-routine Risk Minimisation Activities) ⇒ dossiers RMA approuvés : http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/bon_usage/programme_de_gestion_de_risques/rma/

Pour recevoir **une version imprimée de ces documents**, veuillez contacter le département MEDICAL Information de GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a. :
 TEL : 010/85 52 00 (Pour le Luxembourg : 0032 10/85 85 00)
 Mail : be.medinfo@gsk.com.

E.R./V.U.: GlaxosmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Site Apollo Avenue Pascal,
2-4-6 1300 Wavre Belgium.

