

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ETIBRAL 100 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera 100 mg lewetyracetamu.
Każda fiolka 5 ml zawiera 500 mg lewetyracetamu.

Substancje pomocnicze:
Każda maksymalna dawka jednorazowa zawiera 19,1 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Przezroczysty, bezbarwny, koncentrat

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

ETIBRAL jest wskazany jako monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

ETIBRAL jest wskazany jako terapia wspomagająca:

- w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i dzieci w wieku od 4 lat z padaczką.
- w leczeniu napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z młodzieńczą padaczką miokloniczną.
- w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną.

ETIBRAL w postaci koncentratu stanowi alternatywę dla pacjentów, u których podanie doustne jest czasowo niemożliwe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Monoterapia: dorośli i młodzież w wieku od 16 lat

Zalecana dawka początkowa wynosi 250 mg dwa razy na dobę, po dwóch tygodniach można ją zwiększyć do początkowej dawki terapeutycznej wynoszącej 500 mg dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej, dawkę dobową można zwiększać co dwa tygodnie o 250 mg dwa razy na dobę. Maksymalna dawka wynosi 1500 mg dwa razy na dobę.

Terapia wspomagająca: dorośli (≥ 18 lat) i młodzież (od 12 do 17 lat) o masie ciała 50 kg lub więcej.

Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 500 mg dwa razy na dobę. Podawanie tej dawki można rozpocząć w pierwszym dniu leczenia. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę dobową można zwiększyć do 1500 mg dwa razy na dobę. Dawkowanie można zmieniać co dwa do czterech tygodni, zwiększając lub zmniejszając dawkę dobową o 500 mg dwa razy na dobę.

Czas trwania leczenia

Brak danych na temat podawania lewetyracetamu dożylnie przez okres dłuższy niż 4 dni.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

U osób w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek zaleca się dostosowanie dawki (patrz „Zaburzenia czynności nerek” poniżej).

Zaburzenia czynności nerek

Dawkę dobową ustala się indywidualnie w zależności od czynności nerek.

U dorosłych pacjentów dawkowanie należy dostosować zgodnie z poniższą tabelą. Aby skorzystać z tabeli dawkowania należy obliczyć klirens kreatyniny u pacjenta (CL_{kr}) w ml/min. Klirens kreatyniny w ml/min można obliczyć na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy (w mg/dl), u dorosłych i młodzieży o masie ciała 50 kg i więcej posługując się następującym wzorem:

$$CL_{kr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{wiek (lata)}] \times \text{masa ciała (kg)}}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ dla kobiet})$$

Następnie należy określić CL_{kr} dostosowany do powierzchni ciała (*Body Surface Area, BSA*) według poniższego wzoru:

$$CL_{kr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{CL_{kr} \text{ (ml/min)}}{\text{Powierzchnia ciała (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Dostosowanie dawkowania u dorosłych i młodzieży o masie ciała powyżej 50 kg z zaburzeniami czynności nerek

Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min/1,73 m ²)	Dawka i częstość stosowania
Czynność prawidłowa	>80	500 do 1500 mg dwa razy na dobę
Łagodne zaburzenia czynności	50-79	500 do 1000 mg dwa razy na dobę
Umiarkowane zaburzenia czynności	30-49	250 do 750 mg dwa razy na dobę
Ciężkie zaburzenia czynności	<30	250 do 500 mg dwa razy na dobę
Schyłkowa niewydolność nerek pacjenci poddawani dializie ⁽¹⁾	-	500 do 1000 mg jeden raz na dobę ⁽²⁾

⁽¹⁾ pierwszego dnia leczenia lewetyracetamem zalecana jest dawka nasycająca 750 mg.

⁽²⁾ po dializie zalecana jest dawka uzupełniająca 250 do 500 mg.

U dzieci z zaburzeniami czynności nerek, dawki lewetyracetamu należy dostosować w zależności od czynności nerek, ponieważ klirens lewetyracetamu jest z nią związany. Niniejsze zalecenie jest oparte na badaniu przeprowadzonym u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

U młodszej młodzieży i dzieci klirens kreatyniny w ml/min/1,73 m² można obliczyć na podstawie stężenia kreatyniny w ich surowicy (mg/dl), korzystając z poniższego wzoru (wzór Schwartz):

$$CL_{kr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Wzrost (cm)} \times k_s}{\text{Stężenie kreatyniny (mg/dl)}}$$

$k_s = 0,55$ u dzieci w wieku poniżej 13 lat i młodzieży płci żeńskiej; $k_s = 0,7$ u młodzieży płci męskiej

Dostosowanie dawkowania u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 50 kg z zaburzeniami czynności nerek

Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min/1,73 m ²)	Dawka i częstość stosowania
		Dzieci od 4 lat i młodzież o masie ciała mniejszej niż 50 kg
Czynność prawidłowa	>80	10 do 30 mg/kg mc. (0,10 do 0,30 ml/kg mc.) dwa razy na dobę
Łagodne zaburzenia czynności	50-79	10 do 20 mg/kg mc. (0,10 do 0,20 ml/kg mc.) dwa razy na dobę
Umiarkowane zaburzenia czynności	30-49	5 do 15 mg/kg mc. (0,05 do 0,15 ml/kg mc.) dwa razy na dobę
Ciężkie zaburzenia czynności	<30	5 do 10 mg/kg mc. (0,05 do 0,10 ml/kg mc.) dwa razy na dobę
Schyłkowa niewydolność nerek, pacjenci poddawani dializie	--	10 do 20 mg/kg mc. (0,10 do 0,20 ml/kg mc.) jeden raz na dobę ^{(1) (2)}

⁽¹⁾ pierwszego dnia leczenia lewetyracetamem zalecana jest dawka nasycająca 15 mg/kg mc. (0,15 ml/kg mc.).

⁽²⁾ po dializie zalecana jest dawka uzupełniająca 5 do 10 mg/kg mc. (0,05 do 0,10 ml/kg mc.).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma potrzeby dostosowania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, klirens kreatyniny może nie oddawać w pełni stopnia rzeczywistej, współistniejącej niewydolności nerek. Z tego względu, gdy klirens kreatyniny wynosi <60 ml/min/1,73 m², zaleca się zmniejszenie podtrzymującej dawki dobowej o 50%.

Dzieci i młodzież

Lekarz powinien zalecić najwłaściwszą postać farmaceutyczną i moc w zależności od wieku, masy ciała i dawki.

Monoterapia

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lewetyracetamu w monoterapii u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat. Brak dostępnych danych.

Terapia wspomagająca u dzieci w wieku od 4 do 11 lat i młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) o masie ciała mniejszej niż 50 kg

Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę.

W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę można zwiększyć do 30 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Zmiany dawkowania nie powinny przekraczać zmniejszania lub zwiększania dawki o więcej niż 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę, co dwa tygodnie. Należy stosować najniższą skuteczną dawkę. Dawkowanie u dzieci o masie ciała 50 kg lub większej jest takie samo jak u dorosłych.

Zalecana dawka dla dzieci i młodzieży:

Masa ciała	Dawka początkowa: 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę	Dawka maksymalna: 30 mg/kg mc. dwa razy na dobę
15 kg ⁽¹⁾	150 mg dwa razy na dobę	450 mg dwa razy na dobę
20 kg ⁽¹⁾	200 mg dwa razy na dobę	600 mg dwa razy na dobę
25 kg	250 mg dwa razy na dobę	750 mg dwa razy na dobę
od 50 kg ⁽²⁾	500 mg dwa razy na dobę	1500 mg dwa razy na dobę

⁽¹⁾ U dzieci o masie ciała 25 kg lub mniejszej zaleca się rozpoczęcie leczenia lewetyracetamem w postaci roztworu doustnego 100 mg/ml.

⁽²⁾ Dawka u dzieci i młodzieży o masie ciała 50 kg lub większej jest taka sama, jak u dorosłych.

Terapia wspomagająca u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 4 lat

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności lewetyracetamu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 4 lat.

Obecnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, jednak nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Leczenie produktem ETIBRAL można rozpocząć poprzez podanie dożylnie lub doustnie. Zmiana podania dożylnego na doustne lub podania doustnego na dożylnie, może być dokonana bezpośrednio, bez stopniowego dostosowywania dawki. Należy utrzymywać całkowitą dawkę dobową oraz częstość podawania.

ETIBRAL w postaci koncentratu jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Zalecaną dawkę należy rozcieńczyć w co najmniej 100 ml odpowiedniego rozcieńczalnika i podawać dożylnie w postaci 15-minutowej infuzji dożylniej (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne związki pochodne piperolidonów, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakończenie podawania

Jeśli leczenie lewetyracetamem ma być zakończone, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną zaleca się stopniowe odstawianie produktu (tj. dorośli i młodzież o masie ciała powyżej 50 kg: zmniejszanie dawki o 500 mg dwa razy na dobę, co dwa do czterech tygodni; dzieci i młodzież o masie ciała poniżej 50 kg: zmniejszanie dawki nie powinno przekroczyć redukcji o 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę co dwa tygodnie).

Niewydolność nerek

Podawanie lewetyracetamu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek może wymagać odpowiedniego dostosowania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się ocenę czynności nerek przed ustaleniem odpowiedniej dawki (patrz punkt 4.2).

Samobójstwa

U pacjentów leczonych produktami przeciwpadaczkowymi (w tym lewetyracetamem) opisywano przypadki samobójstw, prób samobójczych oraz myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza wyników randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych z zastosowaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka występowania myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego działania nie jest znany.

Dlatego należy monitorować pacjentów pod względem występowania depresji i (lub) myśli oraz zachowań samobójczych i rozważyć odpowiednie leczenie. Należy zalecić pacjentom (i ich opiekunom), aby zgłaszali się po pomoc medyczną, jeśli wystąpią objawy depresji i (lub) myśli oraz zachowania samobójcze.

Dzieci i młodzież

Dostępne dane dotyczące stosowania u dzieci nie sugerują wpływu lewetyracetamu na wzrost i dojrzewanie. Jednak długotrwały wpływ na uczenie się, inteligencję, wzrost, czynność układu endokrynologicznego, dojrzewanie i płodność pozostaje nieznany.

Substancje pomocnicze

Lek ETIBRAL zawiera 0,831 mmol (lub 19,1 mg) sodu w maksymalnej dawce jednorazowej. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów będących na diecie ubogosodowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwpadaczkowe produkty lecznicze

Dane z okresu przed wprowadzeniem do obrotu, pochodzące z badań klinicznych prowadzonych u dorosłych wskazują, że lewetyracetam nie wywiera wpływu na stężenie w surowicy innych stosowanych aktualnie leków przeciwpadaczkowych (fenytoiny, karbamazepiny, kwasu walproinowego, fenobarbitalu, lamotryginy, gabapentyny i prymidonu) oraz że powyższe leki przeciwpadaczkowe nie wpływają na farmakokinetykę lewetyracetamu.

Tak jak u dorosłych, u pacjentów pediatrycznych przyjmujących lewetyracetam w dawce do 60 mg/kg mc./dobę nie zaobserwowano jednoznacznych dowodów na istnienie klinicznie znaczących interakcji z innymi produktami leczniczymi.

Ocena retrospektywna interakcji farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży z padaczką (od 4 do 17 lat) potwierdziła, że terapia wspomagająca lewetyracetamem podawanym doustnie nie miała wpływu na stężenie w stanie stacjonarnym w surowicy podawanych jednocześnie karbamazepiny i walproinianu. Jednak dane wskazywały na zwiększenie klirensu lewetyracetamu o 20% u dzieci przyjmujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze indukujące enzymy. Dostosowanie dawki nie jest wymagane.

Probenecyd

Wykazano, że probenecyd (podawany w dawce 500 mg cztery razy na dobę), lek hamujący wydzielanie w kanalikach nerkowych, zmniejsza klirens nerkowy głównego metabolitu lewetyracetamu, nie wpływając jednak na klirens lewetyracetamu. Mimo to, stężenie tego metabolitu pozostaje niewielkie. Należy się spodziewać, że inne produkty lecznicze wydalone na drodze aktywnego wydzielania kanalikowego mogą również zmniejszać klirens nerkowy tego metabolitu. Wpływ lewetyracetamu na probenecyd nie był badany. Nie jest również znany wpływ lewetyracetamu na inne produkty lecznicze wydzielane aktywnie, takie jak: niesteroidowe leki przeciwzapalne, sulfonamidy i metotreksat.

Doustne środki antykoncepcyjne i inne interakcje farmakokinetyczne

Lewetyracetam w dawce dobowej 1000 mg nie wpływał na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu i lewonorgestrelu); parametry układu endokrynnego (stężenie hormonu luteinizującego i progesteronu) pozostawały niezmiennione. Lewetyracetam w dawce dobowej 2000 mg nie wpływał na farmakokinetykę digoksyny i warfaryny; czas protrombinowy pozostawał niezmienniony. Jednoczesne stosowanie z digoksyną, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi oraz z warfaryną nie wpływało na farmakokinetykę lewetyracetamu.

Alkohol

Brak danych dotyczących interakcji lewetyracetamu z alkoholem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania lewetyracetamu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ryzyko u ludzi nie jest znane.

Jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne, nie zaleca się stosowania leku ETIBRAL w czasie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Podobnie jak w przypadku innych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, zmiany fizjologiczne zachodzące podczas ciąży mogą wpływać na stężenie lewetyracetamu. Obserwowano zmniejszenie stężenia lewetyracetamu w osoczu podczas ciąży. Zmniejszenie stężenia jest bardziej wyraźne w trzecim trymestrze (do 60% wartości względem okresu wyjściowego, przed ciążą).

W przypadku kobiet w ciąży stosujących lewetyracetam, należy zapewnić odpowiednie postępowanie kliniczne. Zaprzerwanie leczenia przeciwpadaczkowego może spowodować zaostrzenie choroby, co może być szkodliwe dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Lewetyracetam przenika do mleka kobiecego. Z tego względu karmienie piersią nie jest zalecane. Jednak, jeżeli konieczne jest leczenie lewetyracetamem podczas karmienia piersią, należy uwzględniając znaczenie karmienia piersią, rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związanej z leczeniem.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykryto wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). Brak danych klinicznych, nie jest znane ryzyko u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Z powodu możliwości różnic w osobniczej wrażliwości, szczególnie na początku leczenia lub podczas zwiększania dawki, u niektórych pacjentów może wystąpić senność lub inne objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Z tego względu, pacjentom wykonującym czynności złożone, zaleca się ostrożność, np.: podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie maszyn dopóki nie jest znany wpływ leku na zdolność pacjenta do wykonywania tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Przedstawiony poniżej profil zdarzeń niepożądanych sporządzono na podstawie zbiorczej analizy badań klinicznych kontrolowanych placebo we wszystkich badanych wskazaniach, w których lewetyracetam podawano w sumie 3 416 pacjentom. Do uzyskanych danych włączono również informacje dotyczące stosowania lewetyracetamu w otwartych badaniach uzupełniających oraz dane z

okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należało zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, senność, ból głowy, zmęczenie i zawroty głowy. Profil bezpieczeństwa lewetyracetamu jest na ogół podobny we wszystkich grupach wiekowych (dorośli i dzieci) i zarejestrowanych wskazaniach w leczeniu padaczki.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych (u dorosłych, młodzieży, dzieci) i po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawiono poniżej według częstości występowania oraz układów i narządów.

Częstość występowania została określona w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów narządów wg MedDRA	Częstość występowania			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie błony śluzowej nosa i gardła			infekcje
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			małopłytkowość, leukopenia ⁽¹⁾	pancytopenia ^(1,2) , neutropenia ⁽¹⁾
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		jadłowstręt	zmniejszenie masy ciała ⁽¹⁾ , zwiększenie masy ciała	
Zaburzenia psychiczne		depresja, wrogość/agresywność, lęk ⁽¹⁾ , bezsenność, nerwowość/drażliwość	próby samobójcze ⁽¹⁾ , myśli samobójcze ⁽¹⁾ , zaburzenia psychiatryczne ⁽¹⁾ , zaburzenia zachowania ⁽¹⁾ , omamy ⁽¹⁾ , uczucie złości ⁽¹⁾ , splątanie ⁽¹⁾ , chwiejność emocjonalna/wahania nastroju, pobudzenie	samobójstwo ⁽¹⁾ , zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia
Zaburzenia układu nerwowego	senność, bóle głowy	drgawki, zaburzenia równowagi, zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), ospałość, drżenie	niepamięć, zaburzenia pamięci, zaburzenia koordynacji ruchów/ataksja, parestezja ⁽¹⁾ , zaburzenia koncentracji	choreoatetoza ⁽¹⁾ , dyskineza ⁽¹⁾ , hiperkinezja
Zaburzenia oka			podwójne widzenie, niewyraźne widzenie	
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego)		
Zaburzenia układu oddechowego,		kaszel		

klatki piersiowej i śródpiersia				
Zaburzenia żołądka i jelit		ból brzucha, biegunka, dyspepsja, wymioty, nudności		zapalenie trzustki ⁽¹⁾
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych ⁽¹⁾	niewydolność wątroby ⁽¹⁾ , zapalenie wątroby ⁽¹⁾
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka	łysienie ⁽¹⁾ , wyprysk, świąd	martwica toksyczno-rozplywna naskórka ⁽¹⁾ , zespół Stevensa-Johnsona ⁽¹⁾ , rumień wielopostaciowy ⁽¹⁾
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			osłabienie mięśni, ból mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		astenia/zmęczenie		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			urazy	
⁽¹⁾ Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu.				
⁽²⁾ W kilku przypadkach zaobserwowano zahamowanie czynności szpiku kostnego.				

Opis wybranych działań niepożądanych

Ryzyko wystąpienia jadłowstrętu jest większe w wypadku jednoczesnego podawania topiramatu i lewetyracetamu. W kilku przypadkach łysienia zaobserwowano ustąpienie zmian po odstawieniu lewetyracetamu.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo i otwartych badaniach uzupełniających, lewetyracetam podawano 190 pacjentom w wieku od 1 miesiąca do poniżej 4 lat (60 z nich otrzymywało lewetyracetam w badaniach kontrolowanych placebo). W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo i otwartych badaniach uzupełniających, lewetyracetam podawano 645 pacjentom w wieku od 4 do 16 lat (233 z nich otrzymywało lewetyracetam w badaniach kontrolowanych placebo). W obu grupach wiekowych, dane te uzupełniono informacjami na temat stosowania lewetyracetamu uzyskanymi w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Profil zdarzeń niepożądanych lewetyracetamu jest na ogół podobny we wszystkich grupach wiekowych i zarejestrowanych wskazaniach w leczeniu padaczki. Dane dotyczące bezpieczeństwa u dzieci uzyskane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo były podobne do profilu bezpieczeństwa lewetyracetamu u dorosłych, z wyjątkiem działań niepożądanych dotyczących zachowania i zaburzeń psychicznych, które u dzieci występowały częściej. U dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 16 lat, częściej niż w innych grupach wiekowych lub niż to wynika z ogólnego profilu

bezpieczeństwa zgłaszano: wymioty (bardzo często, 11,2%), pobudzenie (często, 3,4%), wahania nastroju (często, 2,1%), chwiejność emocjonalną (często, 1,7%), agresję (często, 8,2%), zaburzenia zachowania (często, 5,6%) i ospałość (często, 3,9%). U niemowląt i dzieci w wieku od 1 miesiąca do poniżej 4 lat, częściej niż w innych grupach wiekowych lub w ramach ogólnego profilu bezpieczeństwa zgłaszano: drażliwość (bardzo często, 11,7%) i zaburzenia koordynacji ruchów (często, 3,3%).

Badanie równoważności u dzieci i młodzieży (ang.: *non-inferiority*), prowadzone metodą podwójnie ślepej próby i z grupą kontrolną placebo, dotyczące bezpieczeństwa stosowania, oceniało wpływ lewetyracetamu na funkcje poznawcze oraz neuropsychiczne u dzieci w wieku od 4 do 16 lat z napadami częściowymi. Stwierdzono, że lewetyracetam nie różnił się (nie był gorszy) od placebo pod względem zmiany Złożonego wyniku testu pamięci w części Uwaga i pamięć Międzynarodowej Wykonaniowej Skali Leitera-R (ang.: *Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite*) wobec stanu wyjściowego w populacji zdefiniowanej przez protokół badania. Wyniki dotyczące funkcji behawioralnych i emocjonalnych u pacjentów leczonych lewetyracetamem wskazywały pogorszenie w zakresie zachowań agresywnych, co zmierzono w sposób standaryzowany i systematyczny z wykorzystaniem zwalidowanego narzędzia - Kwestionariusza zachowań dziecka Achenbacha (ang.: *CBCL - Achenbach Child Behavior Checklist*). U pacjentów, którzy przyjmowali lewetyracetam w ramach długoterminowego, otwartego badania obserwacyjnego, zazwyczaj nie występowało jednak pogorszenie w zakresie funkcji behawioralnych i emocjonalnych; w szczególności wyniki pomiarów dotyczących zachowań agresywnych nie były gorsze od wartości wyjściowych.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Po przedawkowaniu lewetyracetamem obserwowano: senność, pobudzenie, agresywność, zmniejszenie stanu świadomości, depresję oddechową, śpiączkę.

Postępowanie po przedawkowaniu

Nie istnieje żadne swoiste antidotum dla lewetyracetamu. Leczenie przedawkowania polega na leczeniu objawowym, z możliwością zastosowania hemodializy. Skuteczność dializy wynosi 60% dla lewetyracetamu oraz 74% dla jego głównego metabolitu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX14.

Substancja czynna, lewetyracetam, jest pochodną pirolidonu (S-enancjomer amidu kwasu α -etylo-2-oksy-1-pirolidynoocetowego) chemicznie niepowiązaną z istniejącymi substancjami czynnymi o działaniu przeciwpadaczkowym.

Mechanizm działania

Mechanizm działania lewetyracetamu nadal nie jest w pełni poznany, wydaje się różny od sposobu działania dostępnych obecnie leków przeciwpadaczkowych. Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że lewetyracetam nie zmienia podstawowych właściwości komórki ani prawidłowych procesów neurotransmisji.

Badania *in vitro* wykazały, że lewetyracetam wpływa na stężenie Ca^{2+} w neuronach, częściowo hamując prądy Ca^{2+} typu N oraz ograniczając uwalnianie jonów Ca^{2+} zmagazynowanych wewnątrz neuronów. Dodatkowo częściowo znosi indukowane przez cynk i beta-karboliny hamowanie prądów

bramkowanych przez GABA i glicynę. Ponadto w badaniach *in vitro* wykazano, że lewetyracetam wiąże się z określonym miejscem w tkance mózgowej gryzoni. Tym miejscem jest białko pęcherzyków synaptycznych 2A, które, jak się uważa, bierze udział w procesie fuzji pęcherzyków i egzocytozy neurotransmiterów. Stopień powinowactwa lewetyracetamu i spokrewnionych analogów do białka 2A koreluje z mocą działania przeciwpadaczkowego tych substancji w modelu audiogennych napadów padaczkowych u myszy. To odkrycie wskazuje, że interakcja lewetyracetamu z białkiem pęcherzyków synaptycznych 2A wydaje się mieć wpływ na przeciwpadaczkowe działanie tego produktu leczniczego.

Działania farmakodynamiczne

Lewetyracetam wywołuje ochronę przed drgawkami w wielu zwierzęcych modelach napadów padaczkowych częściowych i pierwotnie uogólnionych, nie działa drgawkotwórczo. Główny metabolit jest nieaktywny.

Działanie przeciwdrgawkowe u ludzi, zarówno w padaczce z napadami częściowymi, jak i uogólnionymi (wyładowania padaczkowe w EEG/odpowieź świetlno-napadowa w EEG na przerywane bodźce świetlne), potwierdziło szeroki zakres farmakologicznego profilu lewetyracetamu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Terapia wspomagająca w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, młodzieży, dzieci w wieku powyżej 4 lat z padaczką:

Skuteczność lewetyracetamu u dorosłych wykazano w trzech badaniach porównawczych, kontrolowanych placebo, wykonanych metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem dawek dobowych wynoszących 1000 mg, 2000 mg lub 3000 mg, podawanych w dwóch dawkach podzielonych, z okresem leczenia do 18 tygodni. Zsumowane dane wykazały, że odsetek pacjentów, u których stwierdzono zmniejszenie liczby napadów częściowych w tygodniu o 50% lub więcej, w porównaniu do okresu odniesienia, podczas stosowania stałych dawek leku (12/14 tygodni leczenia), wynosił odpowiednio 27,7%; 31,6% i 41,3% dla dawek 1000 mg, 2000 mg, 3000 mg lewetyracetamu, a w grupie otrzymującej placebo – 12,6%.

Dzieci i młodzież

Skuteczność lewetyracetamu u dzieci (od 4 do 16 lat) oceniano w badaniu porównawczym, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 198 pacjentów i trwającym 14 tygodni. Uczestnicy badania otrzymywali lewetyracetam w stałej dawce 60 mg/kg mc./dobę (w dwóch dawkach podzielonych). Zmniejszenie liczby napadów częściowych w tygodniu o 50% lub więcej, w porównaniu do okresu odniesienia, stwierdzono u 44,6% dzieci leczonych lewetyracetamem oraz u 19,6% pacjentów otrzymujących placebo. W dłuższym okresie leczenia stwierdzono całkowite ustąpienie napadów na co najmniej 6 miesięcy u 11,4% pacjentów, a na rok lub dłużej, u 7,2% chorych.

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

Skuteczność lewetyracetamu w monoterapii oceniano w badaniu w grupach równoległych, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, mającym na celu wykazanie równoważności lewetyracetamu i karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu (CR) u 576 pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Warunkiem kwalifikacji do badania było występowanie samoistnych napadów częściowych lub wyłącznie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych. Pacjentów przydzielano losowo do grupy otrzymującej karbamazepinę CR w dawce 400-1200 mg/dobę lub lewetyracetam w dawce 1000-3000 mg/dobę. Okres leczenia wynosił do 121 tygodni, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.

Sześciomiesięczny okres bez napadów osiągnięto u 73,0% leczonych lewetyracetamem oraz u 72,8% pacjentów leczonych karbamazepiną CR. Skorygowana różnica bezwzględna wyniosła 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). U ponad połowy pacjentów napady ustąpiły na okres 12 miesięcy (56% leczonych lewetyracetamem i 58,5% leczonych karbamazepiną CR).

W badaniu odzwierciedlającym praktykę kliniczną, podawane jednocześnie leki przeciwpadaczkowe mogły być odstawione u ograniczonej liczby pacjentów, którzy odpowiedzieli na lewetyracetam stosowany w terapii wspomagającej (36 dorosłych pacjentów z 69).

Terapia wspomagająca w leczeniu napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z młodzieńczą padaczką miokloniczną.

Skuteczność lewetyracetamu oceniano w 16-tygodniowym badaniu porównawczym, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem pacjentów w wieku od 12 lat, chorujących na idiopatyczną padaczkę uogólnioną z napadami mioklonicznymi odpowiadającymi różnym zespołom klinicznym. U większości pacjentów rozpoznano młodzieńczą padaczkę miokloniczną.

W badaniu stosowano lewetyracetam w dawce dobowej wynoszącej 3000 mg, podawanej w dwóch dawkach podzielonych. Zmniejszenie liczby dni w tygodniu z napadami mioklonicznymi o 50% lub więcej, stwierdzono u 58,3% leczonych lewetyracetamem i u 23,3% pacjentów przyjmujących placebo. W dłuższym okresie leczenia stwierdzono całkowite ustąpienie napadów mioklonicznych na co najmniej 6 miesięcy u 28,6% pacjentów, a na rok lub dłużej, u 21,0% chorych.

Terapia wspomagająca w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną.

Skuteczność lewetyracetamu oceniano w 24-tygodniowym badaniu porównawczym, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem dorosłych, młodzieży i niewielkiej liczby dzieci, chorujących na padaczkę idiopatyczną uogólnioną z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (PGTC), odpowiadającymi różnym zespołom klinicznym (młodzieńczej padaczce mioklonicznej, młodzieńczej padaczce z napadami nieświadomości, dziecięcej padaczce z napadami nieświadomości oraz padaczce z napadami *grand mal* występującymi po obudzeniu się). W badaniu stosowano lewetyracetam w dawce 3000 mg/dobę u dorosłych i młodzieży oraz 60 mg/kg mc./dobę u dzieci, podawanej w dwóch dawkach podzielonych.

Zmniejszenie liczby napadów PGTC w tygodniu o 50% lub więcej stwierdzono u 72,2% leczonych lewetyracetamem i u 45,2% pacjentów otrzymujących placebo. W dłuższym okresie leczenia stwierdzono całkowite ustąpienie napadów toniczno-klonicznych na co najmniej 6 miesięcy u 47,4% pacjentów, a na rok lub dłużej u 31,5% chorych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Profil farmakokinetyczny został określony po podaniu doustnym. Jednorazowa dawka 1500 mg lewetyracetamu rozcieńczonego w 100 ml odpowiedniego rozcieńczalnika i podana dożylnie w postaci 15 minutowej infuzji, jest biorównoważna z 1500 mg lewetyracetamu podawanego doustnie, w postaci 3 tabletek 500 mg.

Oceniano podanie dożylnie dawek do 4000 mg rozpuszczonych w 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu podanych w postaci 15 minutowej infuzji oraz dawek do 2500 mg rozpuszczonych w 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu podanych w postaci 5 minutowej infuzji. Nie wykazano problemów z bezpieczeństwem dotyczących profilu farmakokinetycznego ani profilu bezpieczeństwa.

Lewetyracetam jest związkiem dobrze rozpuszczalnym i przenikającym. Profil farmakokinetyczny ma charakter liniowy z niewielką zmiennością wewnątrz- i między-osobniczą. Po wielokrotnym podaniu, nie występuje zmiana klirensu. Brak dowodów na jakąkolwiek zmienność związaną z płcią, rasą

i rytmem dobowym. Profil farmakokinetyczny jest porównywalny u zdrowych ochotników i u pacjentów z padaczką.

Dorośli i młodzież

Dystrybucja

Stężenie maksymalne w osoczu (C_{max}) zaobserwowane u 17 pacjentów po jednorazowym podaniu dawki 1500 mg w postaci ponad 15 minutowej infuzji dożyłnej wynosiło $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$ (średnia arytmetyczna \pm odchylenie standardowe).

Brak dostępnych danych dotyczących przenikania produktu do tkanek u ludzi.

Ani lewetyracetam ani jego główny metabolit, nie wiążą się w sposób istotny z białkami osocza (<10%). Objętość dystrybucji lewetyracetamu wynosi około 0,5 do 0,7 l/kg, jest to wartość zbliżona do całkowitej objętości wody w organizmie.

Metabolizm

U ludzi lewetyracetam nie jest metabolizowany w znacznym stopniu. Główny szlak metabolizmu (24% dawki) stanowi enzymatyczna hydroliza grupy acetamidowej. Wytwarzanie głównego metabolitu, ucb L057, nie zachodzi przy współdziałaniu wątrobowych izoenzymów cytochromu P450. Hydrolizę grupy acetamidowej stwierdzono w wielu tkankach, w tym w komórkach krwi. Metabolit ucb L057 jest nieaktywny farmakologicznie.

Zidentyfikowano także dwa inne metabolity. Jeden z nich powstaje przez hydroksylację pierścienia piroolidynowego (1,6% dawki), a drugi przez otwarcie pierścienia piroolidynowego (0,9% dawki). Inne niezidentyfikowane składniki stanowią tylko 0,6% dawki.

Nie udowodniono przemiany enancjomerycznej *in vivo* ani dla lewetyracetamu, ani dla jego głównego metabolitu.

In vitro wykazano, że lewetyracetam oraz jego główny metabolit nie hamowały aktywności głównych izomerów ludzkiego wątrobowego cytochromu P450 (CYP 3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 1A2), glukuronylotransferazy (UGT1A1 i UGT1A6) ani aktywności hydroksylazy epoksydowej. Ponadto lewetyracetam nie wpływa *in vitro* na glukuronidację kwasu walproinowego.

W hodowlach ludzkich hepatocytów lewetyracetam nie wywierał wpływu lub miał niewielki wpływ na CYP1A2, SULT1E1 lub UGT1A1. Lewetyracetam powodował łagodną indukcję CYP2B6 i CYP3A4. Dane *in vitro* i dane dotyczące interakcji *in vivo* z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, digoksyną i warfaryną wykazały, że nie należy oczekiwać znacznej indukcji enzymatycznej *in vivo*. Dlatego interakcje lewetyracetamu z innymi substancjami lub innych substancji z lewetyracetamem są mało prawdopodobne.

Wydalenie

Okres półtrwania u osób dorosłych wynosi 7 ± 1 godzin i nie zmienia się w zależności od dawki, drogi podania lub po podaniu wielokrotnym. Średni całkowity klirens wynosi $0,96 \text{ ml/min/kg mc}$.

Główną drogę wydalania stanowi wydalanie z moczem, średnio 95% dawki (około 93% dawki jest wydalone w ciągu 48 godzin). Wydalanie z kałem stanowi tylko ok. 0,3% dawki.

W ciągu pierwszych 48 godzin całkowite wydalanie z moczem lewetyracetamu i jego głównego metabolitu stanowi odpowiednio 66% i 24% dawki.

Klirens nerkowy lewetyracetamu i ucb L057 wynosi odpowiednio $0,6 \text{ ml/min/kg mc}$.

i $4,2 \text{ ml/min/kg mc}$., co wskazuje na to, że lewetyracetam jest wydalany na drodze filtracji kłębuszkowej z następową reabsorpcją kanalikową, oraz że jego główny metabolit jest również wydalany przez aktywne wydzielanie kanalikowe niezależnie od filtracji kłębuszkowej.

Wydalenie lewetyracetamu jest skorelowane z klirensiem kreatyniny.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku okres półtrwania zwiększa się o ok. 40% (10 do 11 godzin). Jest to związane ze zmniejszoną wydolnością nerek w tej populacji (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Pozorny klirens lewetyracetamu oraz jego głównego metabolitu jest skorelowany z klirensiem kreatyniny. Z tego względu, u pacjentów z umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się odpowiednie dostosowanie dobowej dawki podtrzymującej lewetyracetamu, na podstawie klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2).

U dorosłych pacjentów w stadium schyłkowej niewydolności nerek z bezmoczem, okres półtrwania wynosił około 25 godzin w okresie pomiędzy dializami i około 3,1 godziny podczas dializy. Podczas typowej 4-godzinnej dializy zostaje usunięte 51% lewetyracetamu.

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie stwierdzono istotnej zmiany klirensu lewetyracetamu. U większości osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, klirens lewetyracetamu był zmniejszony o ponad 50% z powodu współistniejącej zaburzonej czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Dzieci (od 4 do 12 lat)

Farmakokinetyka po podaniu dożylnym u pacjentów pediatrycznych nie została zbadana. Jednakże w oparciu o charakterystykę farmakokinetyczną lewetyracetamu, farmakokinetykę po podaniu dożylnym u dorosłych oraz farmakokinetykę po podaniu doustnym u dzieci zakłada się, że ekspozycja na lewetyracetam (AUC, pole pod krzywą) u pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 do 12 lat po podaniu dożylnym, będzie podobna jak po podaniu doustnym.

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki (20 mg/kg mc.) dzieciom (od 6 do 12 lat) chorym na padaczkę okres półtrwania lewetyracetamu wynosi 6,0 godzin. Pozorny klirens przeliczany na masę ciała jest około 30% większy niż u osób dorosłych chorych na padaczkę.

Po podaniu wielokrotnym dawki (20 do 60 mg/kg mc./dobę) dzieciom z padaczką (od 4 do 12 lat) lewetyracetam był szybko wchłaniany. Stężenie maksymalne w osoczu występowało od 0,5 do 1,0 godziny po podaniu. Zaobserwowano liniowe i proporcjonalne do dawki zwiększenie stężenia maksymalnego i obszaru pod krzywą. Okres połowicznej eliminacji wynosił około 5 godzin. Pozorny całkowity klirens z organizmu wynosił 1,1 ml/min/kg mc.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W oparciu o standardowo przeprowadzone badania niekliniczne dotyczące farmakologii, bezpieczeństwa, genotoksyczności oraz rakotwórczości, nie stwierdzono szczególnego ryzyka stosowania u ludzi.

U szczurów i w mniejszym stopniu u myszy po podobnej jak u ludzi ekspozycji, obserwowano działania niepożądane, których nie stwierdzono w badaniach klinicznych, a które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej. Objawy te obejmują zmiany w wątrobie wskazujące na reakcje adaptacyjne, tj. zwiększenie masy i przerost środkowej części zrazika, nacieczenie tłuszczowe oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w osoczu.

Nie zaobserwowano działań niepożądanych wpływających na płodność lub reprodukcję u samic i samców szczurów po zastosowaniu dawek do 1800 mg/kg mc./dobę [6 razy większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi (ang.: *MRHD*, *Maximum Recommended Human Dose*) w przeliczeniu na mg/m²] w pokoleniu F1 oraz ich rodziców.

Przeprowadzono dwa badania dotyczące rozwoju zarodkowo-płodowego (ang.: *EFD*, *Embryo-Fetal Development*) na szczurach, po zastosowaniu dawek 400, 1200 i 3600 mg/kg mc./dobę. W jednym z dwóch badań EFD, po zastosowaniu dawki 3600 mg/kg mc./dobę, obserwowano niewielkie zmniejszenie masy płodu związane z marginalnym zwiększeniem częstości zmian/nieprawidłowości szkieletowych. Nie stwierdzono wpływu na umieralność zarodków ani zwiększonej częstości wad rozwojowych. Dawka, po której nie obserwuje się działania niepożądanego (ang.: *NOAEL* - *No Observed Adverse Effect Level*), wyniosła 3600 mg/kg mc./dobę dla ciężarnych samic szczurów (12-krotność maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi w przeliczeniu na mg/m²) i 1200 mg/kg mc./dobę dla płodów.

Przeprowadzono cztery badania rozwoju zarodkowo-płodowego na królikach, stosując dawki 200, 600, 800, 1200 i 1800 mg/kg mc./dobę. Dawka 1800 mg/kg mc./dobę powodowała istotną toksyczność dla ciężarnej samicy i zmniejszenie masy ciała płodu związane ze zwiększoną częstością występowania płodów z nieprawidłowościami układu krążenia/szkieletowymi. Dawka NOAEL wyniosła <200 mg/kg mc./dobę dla samic i 200 mg/kg mc./dobę dla płodów (równe dawce MRHD w przeliczeniu na mg/m²).

Przeprowadzono badanie dotyczące rozwoju około- i poporodowego u szczurów z zastosowaniem dawek lewetyracetamu 70, 350 i 1800 mg/kg mc./dobę. Dawka NOAEL wyniosła \geq 1800 mg/kg mc./dobę dla samic F0 i dla przeżywalności, wzrostu i rozwoju potomstwa F1, do momentu zakończenia żywienia mlekiem matki (6-krotność dawki MRHD w przeliczeniu na mg/m²).

W badaniach na zwierzętach, na noworodkach oraz młodych szczurach i psach nie zaobserwowano działań niepożądanych w standardowych punktach końcowych dotyczących rozwoju lub dojrzewania, przy stosowaniu dawek do 1800 mg/kg mc./dobę (6-17-krotność dawki MRHD w przeliczeniu na mg/m²).

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu octan trójwodny
Sodu chlorek
Kwas octowy lodowaty
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy nie może być mieszany z żadnymi innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być wykorzystany niezwłocznie po rozcieńczeniu. Jeżeli zachodzi konieczność, sporządzony roztwór można przechowywać, na odpowiedzialność użytkownika, maksymalnie przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, pod

warunkiem, że rozcieńczenie przygotowuje się w kontrolowanych i walidowanych aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklana fiolka 5 ml (typ I) zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytym teflonem i kapslem aluminiowo/propylenowym z systemem 'flip-off'. Każde tekturowe pudełko zawiera 10 fiolek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Patrz Tabela 1 - przedstawia zalecenia dotyczące przygotowania i podawania produktu ETIBRAL w postaci koncentratu w celu uzyskania całkowitej dawki dobowej 500 mg, 1000 mg, 2000 mg lub 3000 mg podzielonej na dwie dawki.

Tabela 1. Przygotowanie i podawanie ETIBRAL w postaci koncentratu

Dawka	Objętość produktu do rozcieńczenia	Objętość rozcieńczalnika	Czas podawania	Częstość podawania	Całkowita dawka dobowa
250 mg	2,5 ml (połowa fiolki 5 ml)	100 ml	15 minut	Dwa razy na dobę	500 mg/ dobę
500 mg	5 ml (jedna fiolka 5 ml)	100 ml	15 minut	Dwa razy na dobę	1000 mg/ dobę
1000 mg	10 ml (dwie fiolki 5 ml)	100 ml	15 minut	Dwa razy na dobę	2000 mg/ dobę
1500 mg	15 ml (trzy fiolki 5 ml)	100 ml	15 minut	Dwa razy na dobę	3000 mg/ dobę

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do jednorazowego podania, należy zniszczyć pozostałości niezżytego roztworu.

ETIBRAL w postaci koncentratu jest fizycznie zgodny i stabilny chemicznie po zmieszaniu z wymienionymi rozcieńczalnikami przez co najmniej 24 godziny, przy przechowywaniu w workach PVC w kontrolowanej temperaturze pokojowej, tj. od 15°C do 25°C.

Rozcieńczalniki:

- Sodu chlorek (0,9%) do wstrzykiwań
- Płyn Ringera z mleczanami do wstrzykiwań
- Dekstroza 5% roztwór do wstrzykiwań

Produkt zawierający widoczne zmętnienia lub o zmienionej barwie nie powinien być stosowany.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
ul. Karolkowa 22/24
01-207 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

<{DD/MM/YYYY}>

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

<{DD/MM/YYYY}>