

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Petnidan
250 mg mäkké kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá mäkká kapsula obsahuje 250 mg etosuximidu.

Tento liek obsahuje 6 mg sorbitolu v jednej kapsule, čo zodpovedá 6 mg/250 mg etosuximidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula
Mäkké želatínové kapsuly vajcovitého tvaru, zlatožltej farby, nepriesvitné.
Obsah kapsuly je tekutina číra, bezfarebná, konzistencia sirupu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

- pyknoleptické absencie, tiež komplexné a atypické absencie
Poznámka:
K prevencii záchvatov grand mal, ktoré sa často vyskytujú pri komplexných a atypických absenciách, sa etosuximid môže kombinovať s ďalšími antikonvulzívami, účinnými u tohoto typu záchvatov (napr. s primidónom alebo fenobarbitalom). Len pri pyknoleptických absenciách v školskom veku je možné upustiť od prídavnej profylaktickej liečby záchvatov grand mal.
- myoklonicko-astatický petit mal
- myoklonické záchvaty mladistvých (impulzívny petit mal)

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie etosuximidu sa riadi podľa klinického obrazu, individuálnej odpovede a znášanlivosti lieku. Liečba sa nasadzuje postupne, v stúpajúcich dávkach. U detí aj u dospelých sa liečba začína celkovou dennou dávkou 5 - 10 mg etosuximidu/kg telesnej hmotnosti. V odstupe 4 - 7 dní (v závislosti od dosiahnutia rovnovážneho stavu: 8 -10 dní) sa môže denná dávka zvýšiť o 5 mg etosuximidu na kg telesnej hmotnosti. Ako udržiavaciu dávku je obvykle postačujúce deťom podávať 20 mg/kg telesnej hmotnosti a dospelým 15 mg/kg telesnej hmotnosti. Nemá sa prekročiť celková denná dávka 40 mg/kg telesnej hmotnosti u detí, a 30 mg/kg telesnej hmotnosti u dospelých. Pokiaľ nebolo dávkovanie stanovené podľa individuálnej potreby pacienta, možno pre doteraz neliečených pacientov všeobecne odporučiť nasledovné dávkovanie:

Priemerná denná dávka v mg rozdelená do 2 dávok (ráno a večer)

Časový plán	Deti 6 - 9 rokov		Staršie než 9 rokov a dospelí	
1.- 3.deň	250	250	250	250
4.- 7.deň	250	375	250	500
2. týždeň	250	500	500	500
3. týždeň	375	500	500	750
od 4. týždňa	500	500	750	750
priemerná udržiavacia dávka (mg)	500 – 1000		1000 - 2000	

Deťom vo veku 0-6 rokov a tým, ktoré nedokážu prehltnúť kapsuly, sa má podávať etosuximid vo forme perorálneho roztoku. V súčasnosti dostupné údaje z klinických skúšok týkajúce sa užívania etosuximidu u pediatrickej populácie sú popísané v časti 5.1

Etosuximid je dialyzovateľný. Pacienti na hemodialýze preto potrebujú dodatočnú dávku alebo zmenený plán dávkovania. Počas štyroch hodín dialýzy sa odstráni 39 až 52 % podanej dávky.

Spôsob podávania

Dennú dávku možno podať v jednej dávke (1x denne), alebo rozdelenú na 2 - 3 jednotlivé dávky. Petnidan sa podáva počas jedla alebo po jedle, prípadne je možné ho primiešať do mliečnej kaše.

Dĺžka podávania

Antiepileptická liečba je zásadne dlhodobá. O jej zmene, trvaní a ukončení rozhoduje v každom jednotlivom prípade odborný lekár (neuroológ, detský neuroológ). Obvykle možno uvažovať o redukcii dávok a prípadnom vysadení liečby najskôr po 2 - 3 ročnom bezzáchvatovom období.

Vysadenie sa realizuje postupne, znižovaním dávok v priebehu 1 - 2 rokov. Deti môžu z dávky na kg telesnej hmotnosti „vyrásť“ pokiaľ sa ich EEG nález nezhoršuje.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, na iné sukcinimidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri výskyte reverzibilných nežiaducich účinkov, nezávislých od dávky, je indikované vysadenie lieku Petnidan. Pri opakovanom nasadení lieku treba počítať so znovuoobjavením sa príznakov.

Väčšinu prejavov nežiaducich účinkov závislých od dávky, možno zmierniť presným dávkovaním (opatrným zvyšovaním dávky na začiatku liečby) a podávaním lieku pri jedle alebo po ňom (pozri tiež časť 4.8).

Pri výskyte dyskinéz je vysadenie lieku Petnidan nevyhnutné, a je ďalej vhodné podanie difenhydramínu.

U pacientov s psychiatrickými poruchami v anamnéze sa môžu vyskytnúť nežiaduce psychické účinky, ako paranoidno-halucinatorné (stavy, keď pacient vníma vnemy, ktoré nezodpovedajú skutočnosti) symptómy, úzkostné stavy, agitovanosť, preto je pri podávaní lieku Petnidan v tejto skupine pacientov na mieste zvláštna opatrnosť.

Špeciálna pozornosť sa má venovať klinickým príznakom poškodenia kostnej drene (horúčka, angína, hemorágia) (pozri časť 4.8). Na identifikáciu možného poškodenia kostnej drene sa odporúčajú pravidelné kontroly krvného obrazu (na začiatku mesačne, po jednom roku každých 6 mesiacov). Pri počte leukocytov nižšom ako 3 500/mm³ alebo podiele granulocytov nižšom ako 25 % sa má znížiť dávka, alebo sa má liečba ukončiť. Pravidelne sa majú kontrolovať aj pečenevé enzýmy.

Závažné kožné reakcie

Pri liečbe etosuximidom boli hlásené závažné dermatologické reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými symptómami (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS). SJS a DRESS môžu byť smrteľné. Zdá sa, že pacienti sú vystavení najvyššiemu riziku týchto reakcií na začiatku priebehu liečby a nástup reakcie sa vyskytuje vo väčšine prípadov v prvom mesiaci liečby. Etosuximid sa má prestať užívať pri prvom výskyte prejavov a príznakov závažných kožných reakcií, ako je kožná vyrážka, lézie na sliznici alebo akýkoľvek iný prejav precitlivenosti.

Samovražedné myšlienky a správanie

Pri liečbe antiepileptikami v niekoľkých indikáciách boli u pacientov hlásené suicidálne myšlienky a správanie. Metaanalýza randomizovaných placebom kontrolovaných štúdií antiepileptikami ukázala malé zvýšenie rizika suicidálnych myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevyklúčujú možnosť zvýšeného rizika u etosuximidu.

Pacientov je preto potrebné sledovať na príznaky a symptómy suicidálnych myšlienok a správania a je potrebné zvážiť vhodnú liečbu. Pacientom (a opatrovateľom pacientov) je potrebné odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia príznaky suicidálnych myšlienok alebo správania.

4.5 Liekové a iné interakcie

Treba sa zvlášť vyvarovať súbežnému podávaniu etosuximidu a liekov pôsobiacich na centrálny nervový systém, alkoholu alebo iných látok vyvolávajúcich krče.

Etosuximid spravidla neovplyvňuje plazmatickú koncentráciu iných antiepileptík, ako primidón, phenobarbital a fenytoín, pretože etosuximid nie je induktorom enzýmov. Ojedinele ale bol pozorovaný vzostup plazmatickej koncentrácie fenytoínu pri súbežnom podávaní etosuximidu. Pri súbežnom podávaní karbamazepínu sa zvyšuje plazmatická klírens etosuximidu.

Valproová kyselina môže u značnej časti pacientov zvýšiť plazmatickú hladinu etosuximidu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Pred uvažovanou koncepciou je vždy odporúčané u všetkých epileptičiek genetické poradenstvo. Počas gravidity, najmä v prvých troch mesiacoch, každé užívanie liekov predstavuje potenciálne nebezpečenstvo. Odmietnutie potrebnej antiepileptickej terapie môže však znamenať väčšie zdravotné riziko pre matku a plod. Počas gravidity treba starostlivo zvážiť liečebný efekt oproti možnému riziku. Tehotným epileptičkám by zásadne nemala byť odopieraná optimálna liečba liekom Petnidan ktorá záchvaty plne kontroluje.

Doteraz neboli opísané špecifické embryopatie u detí matiek pri monoterapii etosuximidom. Napriek tomu je na mieste, zvlášť medzi 20 – 40 dňom tehotenstva, udržiavať pokiaľ možno čo najnižšie dávky etosuximidu, rovnako tak v priebehu dojčenia, pretože etosuximid prechádza placentou aj do materského mlieka. Ženy ktoré plánujú otehotnieť, rovnako ako ženy, u ktorých nie je tehotenstvo vylúčené, alebo pacientky na začiatku tehotenstva, by sa mali vždy čo najskôr poradiť so svojim ošetrovateľom lekárom. Pri podávaní etosuximidu v tehotenstve je vhodné profylaktické podávanie perorálneho vitamínu K1 v poslednom mesiaci.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na začiatku liečby, pri podávaní vyšších dávok a pri kombinácii s liekmi ovplyvňujúcimi centrálnu nervovú sústavu môžu byť reakčné schopnosti ovplyvnené natoľko, že sa zhoršujú schopnosti vedenia motorových vozidiel alebo obsluhy strojov. To platí tiež pri užívaní lieku Petnidan pri súčasnom požívaní alkoholu.

Preto je na mieste obmedziť riadenie vozidiel, prácu pri obsluhu strojov alebo inú rizikovú činnosť u pacientov, užívajúcich liek Petnidan, prinajmenšom v začiatkovej fáze liečby. Konečné rozhodnutie prináleží ošetrovateľovi lekárovi s prihliadnutím na individuálne reakčné schopnosti a aktuálnu dávku lieku.

4.8 Nežiaduce účinky

Aj pri terapeutickom rozpätí dávok sú nežiaduce účinky pomerne časté a vyskytujú sa asi u 1/6 pacientov. Ide väčšinou o nevoľnosť, vracanie, čkanie a bolesti brucha.

V súvislosti s liečbou etosuximidom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (Severe cutaneous adverse reactions, SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS) (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Kategórie frekvencie výskytu nežiaducich účinkov sú definované podľa nasledovnej konvencie:

veľmi časté	(>1/10)
časté	(>1/100 až <1/10)
menej časté	(>1/1 000 až <1/100)
zriedkavé	(>1/10 000 až <1/1 000)
veľmi zriedkavé	(<1/10 000)
neznáme	(z dostupných údajov)

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Zriedkavé	leukopénia*, agranulocytóza*
Neznáme	aplastická anémia*, pancytopénia*, eozinofília*, trombocytopénia*
Poruchy metabolizmu a výživy	
Zriedkavé	nechutenstvo
Psychické poruchy	
Menej časté	príznaky z vysadenia lieku
Zriedkavé	poruchy spánku, úzkosť
Veľmi zriedkavé	paranoidno-halucinatorné prejavy ktoré sa môžu rozvinúť v priebehu dní až týždňov
Neznáme	depresívne nálady
Poruchy nervového systému	
Menej časté	letargia
Zriedkavé	výrazné bolesti hlavy, ataxia
Neznáme	dyskinéza**, agitácia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté až veľmi časté	čkanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté až veľmi časté	nevoľnosť, vracanie, bolesti brucha
Zriedkavé	hnačka, zápcha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Neznáme	alergické kožné reakcie, napr. exantémy, ale tiež aj ťažšie generalizované formy, napr. Stevensov-Johnsonov syndróm*, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS)*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Zriedkavé	lupus erythematodes v rôznych podobách*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Neznáme	únava, podráždenosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Zriedkavé	úbytok hmotnosti

* Nežiaduce účinky vyskytujúce sa nezávislé od dávky (pozri tiež časť 4.4)

** V ojedinelých prípadoch boli hlásené dyskinézy na začiatku liečby už počas prvých 12 hodín, ktoré však po vysadení lieku Petnidan znovu ustúpili, resp. po podaní difenhydramínu rýchle vymizli (pozri tiež časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Pri zistení intoxikácie je potrebné myslieť na možnosť kombinovanej intoxikácie viacerými druhmi liekov, napr. v suicidálnom úmysle.

Príznaky intoxikácie

Petnidan je pomerne málo toxický. Pri predávkovaní sa prejavujú vo zvýšenej miere príznaky, uvedené v časti 4.8, ako je únava, letargia, depresívne nálady a podráždenosť, niekedy tiež vzrušenosť. Pri podozrení na intoxikáciu sa odporúča v každom prípade stanovenie plazmatickej koncentrácie antiepileptika.

Terapia intoxikácie

Pri ťažšom predávkovaní sa odporúča najprv výplach žalúdka a potom podanie aktívneho uhlia, ďalej zaistenie intenzívnej starostlivosti, obehových a dychových funkcií. Špecifické antidotum nie je známe.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptiká, deriváty sukcinimidov
ATC kód: N03AD01

Etosuximid je antiepileptikum zo skupiny suxinimidov. Mechanizmus jeho účinku nie je ešte úplne objasnený; hlásený bol inhibičný účinok na odbúravanie GABA.

V dvojito zaslepenej, randomizovanej štúdií v trvaní 20 týždňov u 453 detí vo veku 2,5 až 13 rokov s novo diagnostikovanou detskou absenčnou epilepsiou, bola skúmaná účinnosť, znášateľnosť a neuropsychologické účinky etosuximidu, kyseliny valproovej a lamotrigínu ako monoterapie pri detskej absenčnej epilepsii. Pacienti liečení s etosuximidom alebo kyselinou valproovou mali vyššie miery nezlyhania (53 % resp. 58 %) než pacienti, ktorým bol podávaný lamotrigín (29 %; pomer pravdepodobností s etosuximidom vs. lamotrigínom, 2,66; 95 % interval spoľahlivosti [CI], 1,65 až 4,28; pomer pravdepodobností s kyselinou valproovou vs. lamotrigínom, 3,34; 95 % CI, 2,06 až 5,42; $P < 0,001$ pre obe porovnania). Vo vopred špecifikovanej aj post hoc analýze viedol etosuximid k menšiemu množstvu účinkov na pozornosť v porovnaní s kyselinou valproovou (v týždni 16 a týždni 20, percento subjektov so skóre indexu spoľahlivosti 0,60 alebo vyšším v Conners' Continuous Performance Test (Connersovej skúška nepretržitého výkonu, CPT) bolo väčšie v skupine, ktorej bola podávaná kyselina valproová ako v skupine, ktorej bol podávaný etosuximid (49 % vs. 33 %; pomer pravdepodobností, 1,95; 95 % CI, 1,12 až 3,41; $P = 0,03$) a v skupine, ktorej bol podávaný lamotrigín (49 % vs. 24 %; pomer pravdepodobností, 3,04; 95 % CI, 1,69 až 5,49; $P < 0,001$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Etosuximid je po perorálnom podaní prakticky úplne absorbovaný. Po podaní 1g etosuximidu trom dobrovoľníkom boli po 1 - 4 hodinách namerané C_{max} hodnoty plazmatickej hladiny 18 až 24 $\mu\text{g/ml}$.

U dospelých pri dlhodobej medikácii 15 mg/kg telesnej hmotnosti boli namerané koncentrácie v plazme cca 50 $\mu\text{g/ml}$. Pri perorálnej dávke 1 mg/kg telesnej hmotnosti možno predpokladať denne plazmatickú koncentráciu cca 2 - 3 $\mu\text{g/ml}$, u detí 1 - 2 $\mu\text{g/ml}$.

8 - 10 dní od začiatku terapie možno počítať s nástupom rovnovážneho stavu. Napriek značným interindividuálnym rozdielom pri rovnakej perorálnej dávke sa ukazuje, že plazmatická koncentrácia je lineárne závislá od dávky.

Terapeutická plazmatická koncentrácia etosuximidu leží medzi hodnotami 40 až 100 µg/ml. Plazmatická koncentrácia presahujúca 150 µg/ml môže viesť už k toxickým príznakom.

Pediatrická populácia

Po jednorazovom podaní 500 mg etosuximidu u detí (7 - 8,5 roka, 12,9 - 24,4 kg telesnej hmotnosti) po 3 - 7 hodinách boli zistené C_{max} hodnoty 28,0 až 50,9 µg/ml. Pri dlhodobej medikácii 20 mg/kg telesnej hmotnosti boli u detí namerané koncentrácie v plazme cca 50 µg/ml, zatiaľ čo u dospelých postačuje na dosiahnutie tej istej plazmatickej koncentrácie nižšia dávka (cca 15 mg/kg telesnej hmotnosti). Pri perorálnej dávke 1 mg/kg telesnej hmotnosti denne u detí možno predpokladať plazmatickú koncentráciu 1 - 2 µg/ml. Mladšie deti potrebujú o niečo vyššie dávky než staršie.

Distribúcia

Etosuximid sa neviaže na plazmatické bielkoviny. V likvore a v slinách sa etosuximid nachádza v rovnakej koncentrácii ako v plazme. Distribučný objem sa udáva v hodnote cca 0,7 l/kg telesnej hmotnosti. Etosuximid prechádza placentárnou bariérou.

Biotransformácia

Etosuximid je v najväčšej miere oxidatívne metabolizovaný v pečeni. Vzniká viacej metabolitov, predovšetkým dva diastereoméry 2-(1-hydroxyetyl)-2-metylsukcinimid a 2-etyl-2-metyl-3-hydroxysukcinimid. Oba metabolity sú pravdepodobne farmakologicky neaktívne.

Eliminácia

Len 10 – 20 % etosuximidu je vylúčených v nezmenenej forme močom. Hlavné metabolity etosuximidu, dva diastereoméry 2-(1-hydroxyetyl)-2-metylsukcinimid a 2-etyl-2-metyl-3-hydroxysukcinimid, sú vylučované čiastočne ako glukuronidové konjugáty v moči. Po jednorazovej perorálnej dávke 13,1 až 18,0 mg etosuximidu/kg telesnej hmotnosti u 12 mužských dobrovoľníkov (20 – 23 ročných, 57,2 - 114,8 kg telesnej hmotnosti) sa plazmatický polčas eliminácie pohyboval medzi 38,3 - 66,6 hodín. Po jednorazovej dávke 500 mg etosuximidu (kapsuly) u 5 detí bol nameraný plazmatický polčas eliminácie od 25,7 do 35,9 hodín, pri tej istej dávke, podanej v roztoku 24,8 - 41,7 hodín.

Priestupnosť do materského mlieka

Etosuximid prechádza do materského mlieka, kde vzťah koncentrácie etosuximidu v materskom mlieku k plazmatickej koncentrácii je udávaný pomerom $0,94 \pm 0,06$.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Plazmatické koncentrácie presahujúce hodnotu 150 µg/ml môžu viesť k toxickým účinkom. LD 50 u myši je 1400 - 1550 mg/kg telesnej hmotnosti.

Chronická toxicita

Šesťmesačná aplikácia dávok do 1200 mg/kg telesnej hmotnosti denne bola u myši dobre znášaná. U psov bola dobre tolerovaná dávka 12,5 - 50 mg/kg telesnej hmotnosti, aplikovaná 2x denne počas viac než roka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

makrogol 300
čistená voda

Obal kapsuly:

želatína
glycerol 85 %
oxid titaničitý (E171)
anidrisorb 85/70 (sorbitan, sorbitol, manitol, polyoly)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Liekovku udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Liekovka z polyetylénu, s detským bezpečnostným skrutkovacím uzáverom z polypropylénu.
50 kapsúl
100 kapsúl

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

DESITIN Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
D-22335 Hamburg
Nemecko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

21/0036/94-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. januára 1994
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. marca 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2024