

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ethosuximid Zentiva 250 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Weichkapsel enthält 250 mg Ethosuximid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Weichkapsel enthält 36 mg Sorbitol-Lösung 70% (nicht kristallisierend) (Ph.Eur.) (E 420).

Die Kapseln können Spuren von Sojalecithin enthalten.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

Rote, längliche Weichgelatine kapseln, die eine farblose bis rote viskose Flüssigkeit enthalten.

Maße: 19 mm lang und 8 mm breit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

- Absencen
- Myoklonische und myoklonisch-atonische Anfälle des Jugendlichen , wenn andere Arzneimittel nicht wirksam waren und/oder nicht vertragen wurden

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung sollte individuell auf der Grundlage der klinischen Reaktion und des Serumspiegels festgelegt werden.

Erwachsene, ältere Patienten und Kinder über 6 Jahren

Die Behandlung beginnt mit 250 mg 2 mal täglich.

Die Tagesdosis kann im ambulanten Bereich alle 7 Tage und im klinischen Bereich alle 4 Tage um 125 mg erhöht werden, bis die optimale Dosis erreicht ist. Diese wird in der Regel eine

Menge von 1500-2000 mg pro Tag nicht überschreiten.– Wenn kleine Dosisanpassungen erforderlich sind, sollte eine alternative pharmazeutische Formulierung wie eine Ethosuximid Lösung verabreicht werden.

Kinder und Jugendliche

Kindern unter 6 Jahren sollte Ethosuximid oral in flüssiger Form verabreicht werden.

Die Halbwertszeit von Ethosuximid im Plasma beträgt mehr als 24 Stunden, so dass die Tagesdosis als Einzeldosis eingenommen werden kann, sofern das Arzneimittel gut vertragen wird. Hohe Tagesdosen sollten in 2 oder 3 Einzeldosen eingenommen werden.

Ein Facharzt (Neurologie, Neuropädiatrie) wird den Start, die Behandlungsdauer und das Absetzen von Ethosuximid individuell festlegen.

Art der Anwendung

Ethosuximid Zentiva ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Weichkapseln können während oder nach den Mahlzeiten und, falls gewünscht, mit etwas Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ethosuximid, andere Succinimide, Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beim Auftreten von Dyskinesien (siehe Abschnitt 4.8) muss Ethosuximid abgesetzt werden; gegebenenfalls ist die intravenöse Gabe von Diphenhydramin angezeigt.

Auf die klinischen Symptome einer Knochenmarkschädigung (Fieber, Angina, Hämorrhagie) ist besonders zu achten (Abschnitt 4.8). Um mögliche Knochenmarkschädigungen und Thrombozytopenien (in einigen Fällen tödlich verlaufend) zu erkennen werden regelmäßige (zunächst monatlich, nach 1 Jahr alle 6 Monate) Blutbildkontrollen empfohlen, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion. Bei einer Leukozytenzahl unter $3500/\text{mm}^3$ oder einem Anteil der Granulozyten unter 25 % sollte die Dosis reduziert oder die Therapie abgesetzt werden. Die Leberenzyme sind ebenfalls regelmäßig zu kontrollieren.

Besonders bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Anamnese können psychische Nebenwirkungen auftreten (paranoid-halluzinatorische Symptome, Angstzustände, Agitiertheit; siehe Abschnitt 4.8). Daher ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Ethosuximid besondere Vorsicht erforderlich.

Suizidgedanken und suizidales Verhalten

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Ethosuximid nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuer) müssen angewiesen werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Hinweis:

Zur Vermeidung der bei Absencen häufig hinzukommenden anderen Typen der generalisierten Anfällen kann es notwendig sein Ethosuximid mit wirksamen Antikonvulsiva (z. B. Primidon oder Phenobarbital) zu kombinieren.

Bei Patienten mit gemischten Epilepsieformen kann Ethosuximid generalisierte Anfälle auslösen. Wenn von einer bestehenden Medikation auf Ethosuximid umgestellt wird oder wenn Ethosuximid abgesetzt wird, sollte dies schrittweise erfolgen.

Schwere Hautreaktionen

Schwerwiegende dermatologische Reaktionen, einschließlich des Stevens-Johnson-Syndroms (SJS) und der Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), wurden während der Behandlung mit Ethosuximid berichtet. SJS und DRESS können tödlich sein. Das höchste Risiko für diese Reaktionen scheint für die Patienten in der frühen Phase der Therapie zu bestehen, da die Reaktion in der Mehrzahl der Fälle innerhalb des ersten Behandlungsmonats einsetzt. Ethosuximid muss beim ersten Auftreten von Anzeichen und Symptomen schwerer Hautreaktionen, wie Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder anderen Anzeichen einer Überempfindlichkeit, abgesetzt werden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Ethosuximid Zentiva enthält Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420).

Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol- (oder Fructose-) haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen.

Der Sorbitolgehalt oral angewendeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen, gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen/erhalten.

Ethosuximid Zentiva enthält Sojalecithin und darf nicht bei Patienten angewendet werden, die überempfindlich auf Erdnüsse oder Soja reagieren.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen zwischen Ethosuximid und anderen Arzneimitteln sind besonders zu beachten:

Wenn Ethosuximid Zentiva in Kombination mit anderen Antiepileptika angewendet wird, muss die Dosierung von Ethosuximid und/oder der anderen Antiepileptika entsprechend dem Ansprechen des Patienten angepasst werden.

Einfluss anderer Arzneimittel auf Ethosuximid

Bei gleichzeitiger Anwendung vom Carbamazepin erhöht sich die Plasmaclearance von Ethosuximid. Valproinsäure kann die Plasmakonzentration von Ethosuximid bei den meisten

Patienten erhöhen. Es wird empfohlen, die Serumkonzentrationen der einzelnen Substanzen regelmäßig zu bestimmen. Der Blutspiegel von Ethosuximid kann durch Isoniazid erhöht werden.

Einfluss von Ethosuximid auf andere Arzneimittel

Ethosuximid verändert in der Regel die Plasmakonzentrationen anderer Antiepileptika wie Primidon, Phenobarbital und Phenytoin nicht, weil Ethosuximid kein Enzyminduktor ist. Es wurde jedoch vereinzelt von einem Anstieg der Phenytoin-Konzentration bei gleichzeitiger Anwendung von Ethosuximid berichtet.

Die gleichzeitige Anwendung von zentral wirksamen Arzneimitteln, Alkohol oder krampfauslösenden Substanzen und Ethosuximid ist zu vermeiden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten durch ihren Arzt vor Beginn der Behandlung mit Ethosuximid über die Notwendigkeit der Planung und Überwachung einer Schwangerschaft beraten werden. Die Patientinnen sollten angewiesen werden, eine während der Behandlung eingetretene Schwangerschaft sofort ihrem Arzt mitzuteilen.

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Ethosuximid während der Schwangerschaft beim Menschen vor, um die möglichen Schäden zu beurteilen. Obwohl bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft einer Ethosuximid-Monotherapie ausgesetzt waren, keine spezifischen angeborenen Fehlbildungen beobachtet wurden, ist bekannt, dass Neugeborene von Müttern, die Antiepileptika einnehmen, im Allgemeinen häufiger angeborene Anomalien aufweisen als andere Säuglinge. Das Risiko von Fehlbildungen während einer Antiepileptika-Therapie variiert je nach Art des Antiepileptikums, der Dosierung und des Expositionszeitraums, aber für mehrere Arten von Substanzen ist das Risiko von Fehlbildungen um den Faktor 2 bis 3 erhöht, verglichen mit der erwarteten Inzidenz von etwa 3 % in der Allgemeinbevölkerung. Häufig gemeldete Fehlbildungen sind Lippenpalten, kardiovaskuläre Fehlbildungen und Neuralrohrdefekte. In Bezug auf Ethosuximid wurde in Tierstudien Reproduktionstoxizität, eine höhere Inzidenz von Fehlbildungen und Verhaltensänderungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Patienten sollten über das potenziell erhöhte Fehlbildungsrisiko informiert werden und es sollten pränataldiagnostische Maßnahmen angeboten werden.

Eine antiepileptische Therapie sollte generell während der Schwangerschaft nicht ohne ärztliche Zustimmung unterbrochen werden, weil ein plötzlicher Therapieabbruch oder eine unkontrollierte Verminderung der Dosis zum Wiederauftreten von epileptischen Anfällen führen kann, die die Schwangere und/oder das ungeborene Kind schädigen könnten. Wann immer möglich, sollte während der Schwangerschaft einer Monotherapie der Vorzug gegeben werden, da die Behandlung mit mehreren Antiepileptika mit einem höheren Risiko für kongenitale Fehlbildungen verbunden ist. Die niedrigste wirksame Dosis von Ethosuximid, die eine Anfallskontrolle gewährleistet, darf nicht überschritten werden, insbesondere während des 20. und 40. Tages der Schwangerschaft. Die Ethosuximid-Serumkonzentration der Schwangeren muss überwacht werden. Einige Antiepileptika können einen Folsäuremangel verursachen. Außerdem wird eine Folsäureergänzung - in einer für alle schwangeren Frauen üblichen Dosierung - dringend empfohlen. Zur Vermeidung von Blutungskomplikationen beim Neugeborenen aufgrund eines möglichen Vitamin-K-Mangels - über den nach der Einnahme einiger Antiepileptika durch die Mutter berichtet wurde - kann erwogen werden, der Mutter in den letzten Wochen der

Schwangerschaft Vitamin K zu verabreichen. Für das Neugeborene wird eine parenterale Verabreichung von Vitamin K unmittelbar nach der Geburt empfohlen.

Stillzeit

Ethosuximid geht in solchen Mengen in die menschliche Muttermilch über, dass beim Säugling subtherapeutische Konzentrationen auftreten können. Beim Säugling können Nebenwirkungen wie Reizbarkeit, Trinkschwierigkeiten und Schläfrigkeit auftreten. Das Stillen während der Behandlung mit Ethosuximid Zentiva wird daher nicht empfohlen. Gestillte Säuglinge sollten sorgfältig auf Nebenwirkungen überwacht werden. Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Ethosuximid auf die männliche oder weibliche Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Möglichkeit einer verminderten Reaktionsfähigkeit sollte beim Führen von Fahrzeugen und beim Einsatz gefährlicher Maschinen berücksichtigt werden.

Während der Einstellungsphase, bei höherer Dosierung und in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die das Zentralnervensystem beeinträchtigen, kann das Reaktionsvermögen soweit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch von Ethosuximid eintreten und gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Daher sollten die Patienten das Führen von Fahrzeugen, das Bedienen von Maschinen oder sonstige gefährvolle Tätigkeiten zumindest während der Einstellungsphase der Behandlung unterlassen. Die Entscheidung in jedem Einzelfall trifft der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Im therapeutischen Dosisbereich sind Nebenwirkungen häufig und werden bei etwa bei 1/6 der Patienten beobachtet. Hauptsächlich handelt es sich um Übelkeit, Erbrechen, Singultus und Abdominalschmerzen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:	
Selten	Leukopenie*, Thrombozytopenie*, Agranulozytose*, Eosinophilie*
Nicht bekannt	In Einzelfällen wurden aplastische Anämien* und Panzytopenien* beobachtet.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich	Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	

Selten	Nephrotisches Syndrom
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Zurückgezogenheit, Angstzustände, Schlafstörungen
Selten	Innerhalb von Tagen und Wochen sich entwickelnde paranoid-halluzinatorische Phänomene
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich	Starke Kopfschmerzen, Ataxie, Lethargie
Nicht bekannt	In wenigen Einzelfällen ist bei Behandlungsbeginn über Dyskinesien innerhalb der ersten 12 Stunden berichtet worden. Diese verschwanden nach Absetzen von Ethosuximid oder nach Gabe von Diphenhydramin rasch.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig bis sehr häufig	Singultus
Augenerkrankungen	
Nicht bekannt	Myopie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig bis sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen
Gelegentlich	Diarrhö, Verstopfung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Selten	Lupus erythematodes unterschiedlicher Ausprägung*
Nicht bekannt	Es können allergische Hauterscheinungen*, wie Exantheme, aber auch in schwerer generalisierter Form als Stevens-Johnson-Syndrom*, auftreten, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Nicht bekannt	Vaginalblutungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Nicht bekannt	Reizbarkeit, Pavor nocturnus, Konzentrationsstörung, Aggressivität

*dosisunabhängiger Effekt (siehe auch Abschnitt 4.4)

In den meisten Fällen einer Leukopenie normalisierte sich das Blutbild nach Dosisreduktion oder Absetzen des Arzneimittels. In einigen Fällen wurde Patienten, die unter einer anderen antiepileptischen Therapie eine Leukopenie entwickelt hatten, zufriedenstellend mit einer Ethosuximid-Monotherapie behandelt.

Die Patienten sollten angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn Symptome wie Fieber, Halsschmerzen, Mundschleimhautulzerationen, Hämatome oder Blutungen auftreten, damit ein vollständiges Blutbild erstellt wird.

Bei einigen Patienten mit gemischten Epilepsieformen kann sich unter Ethosuximid-Monotherapie die Häufigkeit generalisierter tonisch-klonischer (Grand Mal-) Anfälle erhöhen.

Es wurde über psychotische Zustände berichtet, die vermutlich durch die antikonvulsive Therapie ausgelöst oder verstärkt worden waren.

Bei Kindern, die Ethosuximid erhielten, wurde gelegentlich über Lupus-artige Reaktionen berichtet, deren Ausprägung von schwerwiegenden, systemischen immunologischen Erkrankungen (zum Beispiel nephrotisches Syndrom, das sich im Allgemeinen nach Absetzen des Arzneimittels vollständig zurückbildete) bis zum Nachweis antinuklearer antikörper ohne klinische Symptome reichte.

In der Regel klingen Nebenwirkungen ab, wenn die Dosis reduziert wird. Normalerweise treten sie bei einer anschließenden Dosissteigerung nicht erneut auf. Beim Auftreten von nicht dosisabhängigen, reversiblen Nebenwirkungen ist das Absetzen des Arzneimittels jedoch angezeigt. Bei erneuter Anwendung des Arzneimittels ist mit ihrem Wiederauftreten zu rechnen.

Bei Dauertherapie kann es zu einer Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit kommen, z. B. zu einem Abfall der schulischen Leistungen bei Kindern und Jugendlichen.

Schwere unerwünschte Hautreaktionen (SCAR), einschließlich des Stevens-Johnson-Syndroms (SJS) und der Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), wurden in Verbindung mit der Behandlung mit Ethosuximid berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfann.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei jeder Beurteilung einer Überdosierung darf prinzipiell die Möglichkeit einer Mehrfachintoxikation, z. B. durch Einnahme mehrerer Arzneimittel in suizidaler Absicht, nicht ausgeschlossen werden. Die Symptome einer Überdosierung werden durch den Einfluss von Alkohol und anderen zentral dämpfenden Mitteln verstärkt.

Symptome

Ethosuximid kann Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel, Anorexie, Ataxie, Tremor, (motorische) Unruhe, Müdigkeit, Lethargie, Depression, Reizbarkeit, choreiforme Bewegungen, zentrale Dämpfungen (bis hin zum Koma), Hypotonie und Atemdepression hervorrufen. Aufgrund der langen Halbwertszeit können die Wirkungen lange anhalten. Auch Schädigungen der Leber und Nieren können auftreten. Mögliche idiosynkratische Reaktionen sind Exantheme, Erytheme, Blutzell dyskrasien, allergische Reaktionen, systemischer Lupus erythematodes, Verhaltensänderungen und Psychosen.

Behandlung

Die Resorption kann durch induziertes Erbrechen oder Magenspülung und anschließende Gabe von Aktivkohle (Adsorbens) und Natriumsulfat (Laxans) verhindert werden. Eine intensivmedizinische Überwachung ist angezeigt. Falls notwendig kann eine Hämodialyse durchgeführt werden. Die weitere Behandlung erfolgt unterstützend und symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Succinimid-Derivate
ATC-Code: N03AD01

Wirkmechanismus

Ethosuximid ist ein Antiepileptikum aus der Klasse der Succinimide, das offenbar multiple Wirkmechanismen hat. Die Aktivität von Ethosuximid bei Absencen-Epilepsien scheint hauptsächlich auf der Inhibierung der T-Typ-Kalziumkanäle im Thalamus zu beruhen.

Kinder und Jugendliche

In einer doppelblinden, randomisierten, 20-wöchigen Studie mit 453 Kindern im Alter von 2,5 bis 13 Jahren mit neu diagnostizierter Absence-Epilepsie im Kindesalter wurden die Wirksamkeit, Verträglichkeit und neuropsychologischen Wirkungen von Ethosuximid, Valproinsäure und Lamotrigin als Monotherapie bei Absence-Epilepsie im Kindesalter untersucht. Dabei zeigte sich unter Behandlung mit entweder Ethosuximid oder Valproinsäure ein höherer Anteil von Kindern ohne Therapieversagen (53 % bzw. 58 %) als unter Behandlung mit Lamotrigin (29 %; Odds Ratio für Ethosuximid vs. Lamotrigin 2,66; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,65 bis 4,28; Odds Ratio für Valproinsäure vs. Lamotrigin 3,34; 95%-KI 2,06 bis 5,42; $p < 0,001$ für beide Vergleiche). Sowohl in den präspezifizierten als auch in den Post-hoc-Analysen führte Ethosuximid zu weniger Wirkungen auf die Aufmerksamkeit als Valproinsäure (in Woche 16 und Woche 20 war der Prozentanteil von Probanden mit einem Confidence Index Score 0,60 im Conners' Continuous Performance Test in der Valproinsäure-Gruppe höher als in der Ethosuximid-Gruppe [49 % vs. 33 %; Odds Ratio 1,95; 95%-KI 1,12 bis 3,41; $p = 0,03$] und der Lamotrigin-Gruppe [49 % vs. 24 %; Odds Ratio 3,04; 95%-KI 1,69 bis 5,49; $p < 0,001$]).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ethosuximid wird leicht aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und in der Leber in hohem Maße metabolisiert.

Ethosuximid wird nach oraler Gabe praktisch vollständig resorbiert. Nach Einnahme von 1 g Ethosuximid wurden bei 3 Probanden nach 1 bis 4 Stunden $C_{\max}$ -Werte von 18-24 µg/ml gemessen.

Bei Erwachsenen wurde unter Dauermedikation mit ca. 15 mg/kg Körpergewicht eine Plasmakonzentration von etwa 50 µg/ml gemessen. Bei einer oralen Dosis von 1 mg/kg pro Tag ist eine Plasmakonzentration von 2-3 µg/ml zu erwarten.

8-10 Tage nach Therapiebeginn ist mit dem Eintreten des Steady State zu rechnen. Trotz starker interindividueller Variation der Plasmakonzentrationen bei gleicher oraler Dosis zeigte sich eine dosislineare Abhängigkeit der Plasmakonzentration.

Die therapeutische Plasmakonzentration von Ethosuximid liegt bei 40-100 µg/ml. Plasmakonzentrationen über 150 µg/ml können toxische Wirkungen haben.

Verteilung

Ethosuximid wird weiträumig im Körper verteilt, aber nicht wesentlich an Plasmaproteine gebunden, daher könne die Speichelkonzentrationen für die Therapieüberwachung nützlich sein. Spitzenspiegel im Serum treten 1 bis 7 Stunden nach einer oralen Einzeldosis auf. Therapeutische Spiegel liegen zwischen 40 und 100 µg/ml. Ethosuximid hat eine lange Eliminationshalbwertszeit: bei Erwachsenen 40-60 Stunden, bei Kindern 30 Stunden. Für das scheinbare Verteilungsvolumen werden Werte um 0,7 l/kg Körpergewicht angegeben.

Biotransformation

Ethosuximid wird in hohem Maße in der Leber oxidativ metabolisiert. Es werden mehrere Metaboliten gebildet, vorwiegend die beiden Diastereomere 2-(1-Hydroxyethyl)-2-methylsuccinimid und 2-Ethyl-2-methyl-3-hydroxysuccinimid. Die Metaboliten sind wahrscheinlich inaktiv.

Elimination

Ethosuximid wird, überwiegend in Form seiner Metaboliten, im Urin ausgeschieden. Die Hauptmetaboliten, die beiden Diastereomere 2-(1-Hydroxyethyl)-2-methylsuccinimid und 2-Ethyl-2-methyl-3-hydroxysuccinimid, werden zum Teil konjugiert als Glucuronide renal ausgeschieden. Nach einer einmaligen oralen Gabe von 13,1-18,0 mg Ethosuximid/kg Körpergewicht an 12 männliche Probanden (20-23 Jahre, 57,2-114,8 kg Körpergewicht) wurde eine Plasmahalbwertszeit von 38,3-66,6 Stunden ermittelt.

Bei einmaliger Gabe von 500 mg Ethosuximid (Kapseln) an 5 Kinder wurden Plasmahalbwertszeiten von 25,7 bis 35,9 Stunden, bei Gabe als Lösung von 24,8 bis 41,7 Stunden gemessen.

Übergang in die Muttermilch

Ethosuximid tritt in die Muttermilch über, wobei das Verhältnis der Ethosuximid-Konzentration in der Muttermilch zu der im Plasma mit $0,94 \pm 0,06$ angegeben wird.

Kinder und Jugendliche

In einer Studie wurden nach einmaliger Gabe von 500 mg Ethosuximid an Kinder (7-8,5 Jahre, 12,9-24,4 kg Körpergewicht) nach 3-7 Stunden $C_{\max}$ -Werte von 28,0-50,9 µg/ml ermittelt.

Bei Dauermedikation mit 20 mg/kg Körpergewicht wird bei Kindern eine Plasmakonzentration von etwa 50 µg/ml erzielt. Eine orale Dosis von 1 mg/kg pro Tag führte bei Kindern zu einer Plasmakonzentration von 1-2 µg/ml. Jüngere Kinder benötigen daher etwas höhere Dosen als ältere Kinder.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur akuten Toxizität und Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei *In-vitro*-Untersuchungen mit Ethosuximid gab es keinen Hinweis auf ein mutagenes Potential oder Chromosomenaberrationen.

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein kanzerogenes Potential wurden nicht durchgeführt.

Studien zur Embryotoxizität an Ratten und Mäusen zeigten ein erhöhtes Auftreten von Fehlbildungen und Verhaltensänderungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Macrogol 400

Kapselhülle

Gelatine

Glycerol
Sorbitol-Lösung 70% (nicht kristallisierend) (Ph.Eur.) (E 420)
Erythrosin (E 127)
Gereinigtes Wasser
Macrogol 400
Mittelkettige Triglyceride (Verarbeitungshilfsmittel)
Lecithin, Soya (E322) (Verarbeitungshilfsmittel)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
HDPE Flasche: Nach Anbruch: 60 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiß opake Flasche (HDPE) mit weiß opakem kindergesichertem Verschluss (PP).

Packungsgrößen: 28, 50, 56, 100, 112, 200 Kapseln

Blisterpackung aus Alu-/klarer farbloser PVC/PE/PVdC-Al-Folie.

Packungsgrößen: 50, 100, 200 Weichkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zentiva Pharma GmbH
65927 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 53 53 010
Telefax: 0800 53 53 011

8. ZULASSUNGSNUMMER

2202907.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16.09.2019

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11.01.2024

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig