

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Petinimid 250 mg - Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel enthält 250 mg Ethosuximid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Kapsel enthält 0,725 mg Natriumethyl-4-hydroxybenzoat und 0,360 mg Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

Elfenbeinfarbene Weichgelatinekapselform, oblong.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Petit-mal-Epilepsie mit Absencen
- Bei **Mischformen der Epilepsie** dient Ethosuximid zur Beseitigung der Petit-mal-Komponente.
Ethosuximid kann mit anderen Antikonvulsiva gemeinsam verabreicht werden, um einen entsprechenden Therapieerfolg bei Mischformen der Epilepsie zu erzielen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung von Petinimid richtet sich nach dem Krankheitsbild, dem individuellen Ansprechen und der jeweiligen Verträglichkeit. Die Behandlung wird einschleichend begonnen, die Dosierungen werden langsam gesteigert.

Erwachsene, ältere Patienten (> 65 Jahre) und Kinder über 6 Jahren

Die Behandlung wird einschleichend mit einer Dosis von 500 mg pro Tag begonnen. In Abständen von 5 bis 7 Tagen kann die Tagesdosis um 250 mg erhöht werden. Bei Dosen von 1000 bis 1500 mg täglich wird üblicherweise eine Kontrolle der Anfälle erreicht. Gelegentlich kann eine Dosis von 2000 mg pro Tag, auf mehrere Einzeldosen verteilt, notwendig sein.

Die therapeutischen Plasmaspiegel von Ethosuximid liegen normalerweise bei 40 bis 100 µg/ml (entsprechend 280 bis 700 µmol/l), die Dosierung soll sich jedoch nach dem klinischen Ansprechen richten.

Die Halbwertszeit von Ethosuximid im Plasma beträgt zwar mehr als 24 Stunden, jedoch ist die Tagesdosis, vor allem bei höheren Dosen, auf 2 oder 3 Einzeldosen verteilt einzunehmen.

Ältere Kinder und Erwachsene nehmen Ethosuximid normalerweise in Kapselform ein.

Kinder bis 6 Jahre sowie Patienten, die keine Kapseln schlucken können, sollen Ethosuximid als Sirup zum Einnehmen erhalten.

Die derzeit vorliegenden Daten aus klinischen Studien zur Anwendung von Ethosuximid bei Kindern und Jugendlichen sind in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Ethosuximid kann mit anderen Antikonvulsiva gemeinsam verabreicht werden, sofern im Krankheitsbild kombinierte Epilepsieformen auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Schwere Niereninsuffizienz

Bei einer Kreatinin-Clearance von weniger als 10 ml/min ist eine Dosisreduktion angezeigt.

Ethosuximid ist dialysierbar. *Hämodialyse-Patienten* benötigen daher eine ergänzende Dosis oder ein geändertes Einnahmeschema. Während einer vierstündigen Dialyseperiode werden 39 bis 52% der verabreichten Dosis entfernt.

Schwere Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist besondere Vorsicht bei der Anwendung geboten. Eine Dosisreduktion kann angezeigt sein.

Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tagesdosis wird üblicherweise auf 2 Einzelgaben verteilt eingenommen.

Die Kapseln sollen unzerkaut mit Flüssigkeit während einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die antiepileptische Therapie ist grundsätzlich eine Langzeittherapie. Über Einstellung, Behandlungsdauer und das Absetzen von Petinimid soll ein in der Epilepsie-Behandlung erfahrener Facharzt entscheiden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit **Leber-** und/oder **Nierenfunktionsstörung** geboten.

Bei Patienten mit bestehender **Porphyrie** darf Ethosuximid nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden.

Vorsicht ist bei Patienten mit **psychiatrischen Erkrankungen** (auch in der Vorgeschichte) geboten. Die Anwendung von Ethosuximid kann Symptome wie Gereiztheit, Agitiertheit, Angst- oder Unruhezustände sowie Aggressivität und Konzentrationsschwäche oder andere Wesensveränderungen hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei **Mischformen der Epilepsie** dient Ethosuximid zur Beseitigung der Petit-mal-Komponente. Ein zusätzlicher Grand-mal-Schutz mit anderen Antikonvulsiva kann erforderlich sein; Ethosuximid kann mit anderen Antikonvulsiva gemeinsam verabreicht werden, um einen entsprechenden Therapieerfolg bei Mischformen der Epilepsie zu erzielen.

Wenn Ethosuximid als Monotherapie bei Mischformen der Epilepsie eingesetzt wird, kann sich bei einigen Patienten die Häufigkeit von Grand-mal-Anfällen erhöhen.

Besondere Aufmerksamkeit ist den klinischen Symptomen einer **Knochenmarkschädigung** (Fieber, Angina, Blutungen) zu widmen (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, das Blutbild regelmäßig (anfangs monatlich, nach einem Jahr halbjährlich) zu kontrollieren, um mögliche

Knochenmarksschäden zu erkennen. Bei einer Leukozytenzahl unter $3.500/\text{mm}^3$ oder einem Granulozytenanteil unter 25% ist die Dosis zu reduzieren oder die Therapie abzusetzen. Es wird empfohlen, die **Leber- und Nierenwerte** während der Behandlung mit Ethosuximid regelmäßige zu kontrollieren.

Schwere Hautreaktionen

Schwerwiegende dermatologische Reaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), wurden bei 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 schwerer Hautreaktionen, wie Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder anderen Anzeichen einer Überempfindlichkeit, abgesetzt werden.

Die antikonvulsive Therapie ist in diesem Fall ohne Unterbrechung mit einem Antiepileptikum, das nicht zur Klasse der Succinimide gehört, fortzuführen.

Wie bei allen Antikonvulsiva sollen **Dosisänderungen** nicht abrupt, sondern ein- bzw. ausschleichend erfolgen, ebenso der Zusatz bzw. die Streichung einer weiteren Medikation. Das plötzliche Absetzen einer antikonvulsiven Therapie kann einen Absence-Status (Petit mal) auslösen.

Im Allgemeinen ist eine **Dosisreduktion** mit ggf. anschließendem Absetzen des Arzneimittels frühestens nach zwei- bis dreijähriger Anfallsfreiheit zu erwägen. Das Absetzen erfolgt durch schrittweise Dosisreduktion über 4 bis 8 Wochen. Kinder können der Dosis entwachsen (konstante Dosis bei zunehmendem Körpergewicht), wobei sich der EEG-Befund nicht verschlechtern sollte.

Die antiepileptische Therapie ist grundsätzlich eine Langzeittherapie. Bei Dauertherapie kann es zu einer **Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit** kommen, z.B. zu einem Abfall der schulischen Leistungen bei Kindern und Jugendlichen. Die diesbezügliche Datenlage für Ethosuximid ist widersprüchlich und lässt keine eindeutig negative Beeinflussung durch Ethosuximid erkennen.

Suizid/Suizidgedanken

Eine Meta-Analyse von randomisierten placebokontrollierten Studien mit 11 verschiedenen Antiepileptika zeigte ein gering erhöhtes Risiko von Suizidgedanken und -versuchen bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden. Die suizidalen Ereignisse waren gleichmäßig über alle im Rahmen der Studien untersuchten Präparate verteilt und traten zwischen der zweiten und der 24. Behandlungswoche auf. Ethosuximid war nicht Bestandteil dieser Meta-Analyse.

Der diesem Risiko zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt; die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos auch für Petinimid nicht aus. Patienten sollen daher auf Anzeichen von Suizidgedanken und -versuchen überwacht und eine entsprechende Therapie in Betracht gezogen werden.

Patienten (und deren Betreuer) sollen bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich einen Arzt konsultieren.

Dieses Arzneimittel enthält Parabene (Natriumethyl-4-hydroxybenzoat, Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat). Diese können allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kombinierte Anwendung von Antiepileptika

Die kombinierte Anwendung von Antiepileptika bedarf besonderer Vorsicht. Bei Mischformen der Epilepsie dient Ethosuximid zur Beseitigung der Petit-mal-Komponente. Ethosuximid kann mit anderen Antikonvulsiva gemeinsam verabreicht werden, um einen entsprechenden Therapieerfolg bei Mischformen der Epilepsie zu erzielen.

Da Ethosuximid mit gleichzeitig verabreichten Antiepileptika interagieren kann, ist eine periodische Überwachung der Plasmakonzentrationen dieser Substanzen angezeigt.

Berichten zufolge kann Ethosuximid einen Anstieg der **Phenytoin**-Konzentration verursachen.

Die gleichzeitige Gabe von **Carbamazepin** erhöht die Plasmaclearance von Ethosuximid.

Bei der Mehrzahl der Patienten kann nach Beginn einer zusätzlichen Verabreichung von **Valproat** ein Anstieg oder eine Verminderung der Serumkonzentration von Ethosuximid beobachtet werden.

Über Wechselwirkungen von Ethosuximid mit **Barbituraten** (Primidon, Phenobarbital, Methylphenobarbital) wurde berichtet.

Sonstige Wechselwirkungen

Über das Auftreten psychotischer Symptome bzw. Anzeichen einer Ethosuximid-Überdosierung nach gleichzeitiger Verabreichung von **Isoniazid** wurde berichtet.

Die Einnahme von **zentral dämpfenden Arzneimitteln** ist während einer Behandlung mit Ethosuximid zu unterlassen, da es dadurch zu einer Verstärkung der sedierenden Wirkung kommen kann.

Der Konsum von **Alkohol** ist während einer Behandlung mit Ethosuximid zu unterlassen.

Wenngleich Ethosuximid die Aktivität hepatischer Enzyme nicht beeinflusst, ist bei Verwendung **hormonaler Kontrazeptiva** Vorsicht geboten. Berichten zufolge kann bei kombinierter Anwendung von Antiepileptika – darunter Ethosuximid – die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva herabgesetzt sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Frauen im gebärfähigen Alter sind vor der Behandlung mit Ethosuximid über die Notwendigkeit von Planung und Überwachung einer Schwangerschaft zu beraten. Die Patientinnen müssen aufgefordert werden, eine während der Behandlung mit Ethosuximid auftretende Schwangerschaft sofort mitzuteilen.

Ethosuximid passiert die Plazenta. Eine spezifische Embryopathie bei Kindern von Müttern unter Ethosuximid-Monotherapie ist nicht bekannt. Berichten zufolge besteht ein Zusammenhang zwischen der Verabreichung von antikonvulsiven Wirkstoffen an Frauen mit Epilepsie und dem vermehrten Auftreten von angeborenen Missbildungen bei den Kindern dieser Frauen. Derartige Missbildungen wurden auch unter Anwendung von Ethosuximid berichtet. Kombinationstherapien erhöhen dieses Risiko, so dass in der Schwangerschaft zu einer Monotherapie geraten wird.

Während einer Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimenon, bedeutet jede Arzneimitteleinnahme eine potentielle Gefahr. Der Verzicht auf eine notwendige antikonvulsive Therapie kann jedoch ein größeres Gesundheitsrisiko für Mutter und Fetus darstellen. In der Schwangerschaft ist der therapeutische Effekt sorgfältig gegen das Risiko abzuwägen. Die Dosierung ist besonders zwischen dem 20. und 40. Schwangerschaftstag so niedrig wie möglich zu halten. Eine regelmäßige Bestimmung der Ethosuximid-Serumkonzentration der Mutter kann angezeigt sein.

Die Behandlung mit Ethosuximid soll während der Schwangerschaft nicht ohne ärztliche Zustimmung unterbrochen werden, da ein plötzlicher Therapieabbruch bzw. eine

unkontrollierte Verminderung der Dosis zu epileptischen Anfällen der Schwangeren führen kann, die ihr und/oder dem Ungeborenen Schaden zufügen können.
Die Patientinnen sollen über das erhöhte Risiko von Fehlbildungen informiert und auf die Möglichkeit des pränatalen Screenings hingewiesen werden.

Bei Planung einer Schwangerschaft sowie während der Schwangerschaft werden eine Kontrolle der Folsäurespiegel und gegebenenfalls eine Folsäuresubstitution empfohlen.

Um einem möglichen Mangel an Vitamin K1 bei Neugeborenen und dadurch ausgelösten Blutungen vorzubeugen, kann eine Supplementierung im letzten Schwangerschaftsmonat sinnvoll sein. Aufgrund der geringen Enzym-induzierenden Aktivität von Ethosuximid ist die Wahrscheinlichkeit dadurch hervorgerufener neonataler Hämorrhagien allerdings als gering anzusehen.

Stillzeit

Ethosuximid tritt in die Muttermilch über. Die Ethosuximid-Konzentration in der Milch beträgt etwa 90% der mütterlichen Plasmakonzentration. Neugeborene können Ethosuximid bereits normal eliminieren. Die endgültige Entscheidung, ob unter der Ethosuximid-Therapie abgestillt werden soll, liegt beim behandelnden Arzt.

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

Petinimid hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Das Reaktionsvermögen kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch von Petinimid soweit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Daher sollen das Lenken von Fahrzeugen, das Bedienen von Maschinen oder sonstige gefährliche Tätigkeiten ganz, zumindest jedoch während der Einstellungsphase unterbleiben. Die Entscheidung trifft in jedem Einzelfall der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Körpersystemen geordnet. Hinsichtlich der Häufigkeit ihres Auftretens liegen keine vollständigen Angaben vor; diesbezügliche Aussagen sind daher nur in beschränktem Umfang möglich.

Für die Klassifizierung der Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien verwendet:

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)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Thrombozytopenie

Eosinophilie, Leukopenie, Panzytopenie, Agranulozytose und aplastische Anämie mit oder ohne Knochenmarksdepression wurden als mögliche Nebenwirkungen beschrieben. Diese Blutbildstörungen können mit folgenden Frühsymptomen verbunden sein: Temperaturerhöhung, grippeähnliche Symptome sowie Veränderungen an Haut und Schleimhaut. Die Leukopenie kann transient verlaufen, obwohl auch trotz Absetzen der Medikation über vereinzelte Todesfälle nach Knochenmarkschädigung berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Immunsystems

Allergische Reaktionen, Nesselausschlag und andere Hautreaktionen einschließlich juckendem erythematösem Rash, Stevens-Johnson-Syndrom und systemischem Lupus erythematodes können auftreten.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Bei hohen Tagesdosen gelegentlich Appetitminderung, Gewichtsabnahme.

Psychiatrische Erkrankungen

Gereiztheit, Agitiertheit, ferner Angst- oder Unruhezustände sowie Aggressivität und Konzentrationsschwäche oder andere Wesensveränderungen sind besonders bei Patienten berichtet worden, die psychiatrische Veränderungen bereits in der Vorgeschichte zeigten (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden einzelne Fälle von erhöhter Libido, paranoiden Psychosen und verstärkten Depressionen mit potentiellen Suizidendenzen berichtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Neurosensorische Symptome wie Benommenheit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Hyperaktivität, Euphorie, Reizbarkeit, Gangstörungen/Ataxien und Schläfrigkeit bzw. Schlafstörungen.

In Einzelfällen treten innerhalb der ersten 12 Behandlungsstunden Dyskinesien auf. Diese sind nach Absetzen von Ethosuximid bzw. durch Gabe von Diphenhydramin reversibel.

Über Parkinson-ähnliche Symptomatik und Photophobie ist ebenfalls berichtet worden.

Augenerkrankungen

Myopie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Bei hohen Tagesdosen oder magenempfindlichen Patienten können gelegentlich gastrointestinale Beschwerden wie Magenverstimmung, Übelkeit, Erbrechen, Singultus, Krämpfe, epigastrische und abdominelle Schmerzen und Durchfall auftreten. Berichte über Gaumenhypertrophie und Zungenschwellung liegen vor. Diese Nebenwirkungen sind meistens vorübergehend, selten schwerwiegend und zwingen fast nie zum Absetzen der Therapie.

Leber- und Gallenerkrankungen

Über eine direkte Lebertoxizität von Ethosuximid liegen keine Berichte vor, jedoch wurde über veränderte Leberfunktionswerte berichtet.

Über akutes Auftreten von Porphyrin in Zusammenhang mit der Anwendung von Ethosuximid wurde berichtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Fälle von Sklerodermie und Hirsutismus sind beschrieben worden.

Nicht bekannt: Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Über eine direkte Nierentoxizität von Ethosuximid liegen keine Berichte vor, jedoch wurde über veränderte Nierenfunktionswerte berichtet.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Vaginale Blutungen wurden berichtet.

Untersuchungen

Albuminurie sowie erhöhte SGOT- und Urobilinogen-Werte wurden berichtet.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bei jeder Beurteilung einer Intoxikation ist an das Vorliegen einer Mehrfachintoxikation durch Einnahme mehrerer Arzneimittel (z.B. in suizidaler Absicht) zu denken.

Die Symptome einer Überdosierung treten verstärkt unter dem Einfluss von Alkohol und anderen zentral dämpfenden Substanzen auf.

Symptome

Bei Überdosierungen treten in verstärktem Maße Müdigkeit, Lethargie, Verstimmungs- und Erregungszustände, mitunter auch Reizbarkeit auf. Darüber hinaus kann es zu Übelkeit, Erbrechen und ZNS-Depression einschließlich Koma und Atemdepression kommen.

Ein Zusammenhang zwischen Ethosuximid-Toxizität und Ethosuximid-Plasmakonzentrationen ist nicht bewiesen. Die therapeutische Breite beträgt 40 bis 100 µg/ml, obwohl auch Konzentrationen von bis zu 150 µg/ml ohne Anzeichen von Toxizität berichtet wurden. Im Allgemeinen ist erst bei Plasmakonzentrationen von mehr als 150 µg/ml mit dem Auftreten von Überdosierungserscheinungen zu rechnen.

Bei Vergiftungsfällen ist darauf zu achten, dass Ethosuximid eine sehr lange Halbwertszeit hat (Erwachsene bis zu 60 Stunden, Kinder 30 Stunden).

Therapie

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Induziertes Erbrechen (außer der Patient droht betäubt, komatös oder konvulsiv zu werden) oder Magenspülung, Gabe von Aktivkohle, Flüssigkeitsinfusion, einschließlich symptomatischer Behandlung sind angezeigt. Eine intensivmedizinische Überwachung des Kreislaufs und der Atmung ist erforderlich.

Da Ethosuximid keine feste Bindung mit Plasmaproteinen eingeht, ist möglicherweise eine Hämodialyse oder eine Peritonealspülung angezeigt. Forcierte Diurese und Austauschtransfusionen sind wirkungslos.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Succinimid-Derivate

ATC-Code: N03AD01

Wirkmechanismus

Die antikonvulsive Wirkung von Ethosuximid wird vermutlich durch eine Kombination direkter und indirekter Effekte (Ca^{2+} -, Na^{+} - und K^{+} -Kanal-Aktivität in thalamischen und kortikalen Regionen, Beeinflussung der GABA- und Glutamat-Konzentrationen) auf verschiedenen Gehirnebenen vermittelt.

Ethosuximid unterdrückt im EEG die paroxysmale 3Hz-Spike-wave-Aktivität, die mit Bewusstseinsausfall einhergeht und typisch für Petit-mal-Anfälle ist.

Ethosuximid wirkt offenbar durch selektive Beeinflussung der motorischen Kortexregionen, indem es die Reaktionsschwelle im ZNS gegenüber konvulsiven Reizen erhöht. Es setzt die Anfallsbereitschaft herab und reduziert die Zahl der Anfälle.

Kinder und Jugendliche

In einer doppelblinden, randomisierten, 20-wöchigen Studie mit 453 Kindern im Alter von 2,5 bis 13 Jahren mit frisch diagnostizierter Absence-Epilepsie im Kindesalter wurden die Wirksamkeit, Verträglichkeit und neuropsychologischen Wirkungen von Ethosuximid, Valproinsäure und Lamotrigin als Monotherapie bei Absence-Epilepsie im Kindesalter beurteilt. 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 von $\geq 0,60$ 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 rasch und vollständig resorbiert. Die Bioverfügbarkeit von Ethosuximid beträgt 95 bis 100%.

Verteilung

Maximale Plasmakonzentrationen werden 1 bis 4 Stunden nach der Einnahme von 1 g Ethosuximid erreicht (18 bis 24 $\mu\text{g/ml}$). Bei Kindern (7 bis 8,5 Jahre bzw. 12,9 bis 24,4 kg Körpergewicht) wurden nach einmaliger Gabe von 500 mg Ethosuximid maximale Plasmakonzentrationen von 28,0 bis 50,9 $\mu\text{g/ml}$ nach 3 bis 7 Stunden erreicht.

Bei Dauermedikation mit 20 mg pro kg Körpergewicht wird bei Kindern eine Plasmakonzentration von etwa 50 $\mu\text{g/ml}$ erzielt. Bei Erwachsenen wird diese Konzentration bei Gabe von 15 mg pro kg Körpergewicht erreicht.

Das Verteilungsvolumen von Ethosuximid wird – altersunabhängig – mit 0,7 l/kg angegeben. Die Plasmaproteinbindung liegt unter 10%, die Konzentrationen in Liquor und Speichel entsprechen den Serumkonzentrationen.

Ethosuximid passiert die Plazenta und tritt in die Muttermilch über; die fetalen Konzentrationen von Ethosuximid bzw. die Konzentrationen bei Neugeborenen sind ähnlich den maternalen Konzentrationen, das Verhältnis Milch:maternales Serum wird mit etwa 0,9 angegeben.

Therapeutische Plasmakonzentrationen liegen zwischen 40 und 100 $\mu\text{g/ml}$, vereinzelt sind Konzentrationen bis zu 150 $\mu\text{g/ml}$ notwendig, um eine entsprechende therapeutische Wirksamkeit zu erzielen. Plasmakonzentrationen von mehr als 150 $\mu\text{g/ml}$ können zu toxischen Wirkungen führen.

Biotransformation

Ethosuximid wird in hohem Maße – im Wesentlichen durch die Cytochrom P450-Isoenzyme CYP3A bzw. in geringerem Ausmaß durch CYP2E und CYP2C/B – in der Leber oxidativ metabolisiert. Es werden mehrere, pharmakologisch wahrscheinlich inaktive Metaboliten

gebildet, die zum Teil konjugiert als Glukuronide renal ausgeschieden werden. Vornehmlich werden die beiden Diastereomere des 2-(Hydroxyethyl)-2-methylsuccinimids und des 2-Ethyl-2-methyl-3-hydroxysuccinimids gebildet.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit von Ethosuximid beträgt bei Erwachsenen 40 bis 60 Stunden, bei Kindern etwa 30 Stunden. Etwa 20% der ursprünglichen Dosis werden unverändert, die Metaboliten in Form von Glukuroniden bzw. ungebunden renal ausgeschieden.

Linearität, Steady State, Kinder

Ethosuximid zeigt eine lineare Kinetik.

8 bis 10 Tage nach Beginn der Therapie ist mit Erreichen des Steady State zu rechnen. Bei gleicher Dosis oraler Darreichungsformen zeigen sich große interindividuelle Variationen der Plasmakonzentrationen. Bei Anstieg der Plasmakonzentration besteht eine Dosis-lineare Abhängigkeit; eine tägliche orale Dosis von 1 mg pro kg Körpergewicht lässt einen Anstieg der Plasmakonzentration von 2 bis 3 µg/ml, im Kindesalter von 1 bis 2 µg/ml erwarten. Jüngere Kinder benötigen daher höhere Dosen als ältere Kinder.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte zur **akuten** und **chronischen Toxizität** wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Zu **Mutagenität** und **Kanzerogenität** von Ethosuximid liegen keine publizierten Daten vor. Ethosuximid wurde in vitro (Ames-Test, Chromosomenaberrationstest) sowohl mit als auch ohne metabolische Aktivierung auf Mutagenität untersucht. In keinem der Untersuchungssysteme fanden sich Hinweise auf ein mutagenes Potential. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential liegen nicht vor. Aus der klinischen Erfahrung ergeben sich keine Hinweise auf mutagene oder kanzerogene Effekte. Studien zur **Teratogenität** an Ratten und Mäusen zeigten ein erhöhtes Auftreten von Missbildungen und Verhaltensveränderungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumethyl-4-hydroxybenzoat (E 214)
Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (E 217)
Polyethylenglykol 400
Gelatine
Glycerin
Ethylvanillin
Titandioxid (E 171)
Eisenoxid gelb (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackung mit 100 Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMER

12.017

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. August 1962

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. Juni 2012

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.