

## 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).

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:  $18,8 \pm 0,5$  mm lang und  $7,8 \pm 0,5$  mm breit.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1. Anwendungsgebiete

- Pyknoleptische Absencen sowie komplexe und atypische Absencen
- Myoklonisch-astatisches Petit mal und myoklonische Anfälle des Jugendlichen (Impulsiv-Petit-mal), 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 Serumspiegel festgelegt werden.

*Erwachsene, ältere Patienten und Kinder über 6 Jahren*

Die Behandlung beginnt mit einer niedrigen Dosis von 500 mg täglich.

Die Dosis wird alle fünf bis sieben Tage in Schritten von 250 mg erhöht, bis mit einer Dosis von 1000 - 1500 mg täglich eine Kontrolle der Anfälle erreicht wird. Gelegentlich kann eine Dosis von 2000 mg, verteilt auf mehrere Einzeldosen, erforderlich sein.

#### *Kinder von 0 bis 6 Jahren*

Nicht alle Dosierungen sind mit den Weichkapseln möglich.

Kinder im Alter von 0 bis 6 Jahren sowie Personen, die keine Kapseln schlucken können, sollten Ethosuximid als Lösung zum Einnehmen erhalten.

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

Die therapeutischen Plasmaspiegel von Ethosuximid liegen normalerweise zwischen 40 und 100 Mikrogramm/ml. Die Dosierung richtet sich jedoch nach dem klinischen Ansprechen des Patienten. Die Halbwertszeit von Ethosuximid im Plasma beträgt mehr als 24 Stunden, sodass die Tagesdosis bei guter Verträglichkeit einmal täglich als Einzeldosis eingenommen werden kann. Höhere Tagesdosen sollten auf 2 oder 3 Einzeldosen verteilt werden.

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens dosisabhängiger Nebenwirkungen lässt sich durch eine vorsichtige Dosierung (niedrige Anfangsdosis zu Therapiebeginn, langsame Dosissteigerung) und die Einnahme des Arzneimittels während oder nach den Mahlzeiten reduzieren.

Eine antiepileptische Therapie ist grundsätzlich eine Langzeittherapie. Über Beginn, Behandlungsdauer und das Absetzen von Ethosuximid sollte ein Facharzt (Neurologe, Neuropädiater) auf individueller Basis entscheiden.

Im Allgemeinen sollte eine Dosisreduktion und ein Absetzen der Medikation frühestens nach 2 bis 3-jähriger Anfallsfreiheit erwogen werden.

Das Absetzen muss durch schrittweise Dosisreduktion über ein bis zwei Jahre erfolgen.

Bei Kindern muss das Entwachsen aus der Dosis berücksichtigt werden, und es muss sichergestellt werden, dass sich der EEG-Befund nicht verschlechtert.

#### *Besondere Patientengruppen:*

##### Hämodialyse-Patienten

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

##### Art der Anwendung

Ethosuximid Zentiva ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Weichkapseln können während oder nach den Mahlzeiten mit etwas Wasser eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

#### **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. 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 komplexen und atypischen Absencen häufig hinzukommenden generalisierten Anfällen kann Ethosuximid mit wirksamen Antikonvulsiva (z. B. Primidon oder Phenobarbital) kombiniert werden. Nur bei pyknoleptischen Absence-Epilepsien bei Kindern im Schulalter kann auf eine zusätzliche Grand-mal-Prophylaxe verzichtet werden.

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.

Die Behandlung mit Ethosuximid muss immer langsam ausgeschlichen werden.

##### Schwere Hautreaktionen

Schwerwiegende dermatologische Reaktionen, einschließlich des Stevens-Johnson-Syndroms (SJS) und der 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 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.

#### **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.

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.

Der Blutspiegel von Ethosuximid kann durch Isoniazid erhöht werden.

Es wird empfohlen, die Serumkonzentrationen der einzelnen Substanzen regelmäßig zu bestimmen.

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

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.

Ethosuximid passiert die Plazenta.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es wurden keine spezifischen kongenitalen Fehlbildungen bei Kindern, deren Mutter in der Schwangerschaft eine Ethosuximid-Monotherapie erhielten, beobachtet. Das Fehlbildungsrisiko unter Antiepileptika-Therapie ist im Vergleich mit der zu erwartenden Häufigkeit in der Allgemeinbevölkerung von ungefähr 3 % um den Faktor 2 bis 3 erhöht. Die am häufigsten berichteten Fehlbildungen sind Lippenspalten, kardiovaskuläre Fehlbildungen und Neuralrohrdefekte. Antikonvulsive Kombinationstherapien erhöhen das Risiko für kongenitale Fehlbildungen, sodass während der Schwangerschaft zu einer Monotherapie geraten wird, wann immer dies möglich ist.

Die Patientinnen sollen über das erhöhte Risiko von Fehlbildungen informiert und ihnen sollten pränatale diagnostische Maßnahmen angeboten werden.

Die niedrigste anfallskontrollierende Dosis darf nicht überschritten werden. Dies gilt insbesondere zwischen dem 20. und 40. Schwangerschaftstag. Die Ethosuximid- Serumkonzentration der Schwangeren muss regelmäßig überprüft werden.

Einige Antiepileptika können einen Folsäuremangel hervorrufen. Eine Folsäuresubstitution - in der für Schwangere üblichen Dosierung - wird dringend empfohlen.

Zur Vermeidung von Blutungskomplikationen beim Neugeborenen durch einen möglichen Vitamin-K-Mangel, wie er nach maternalen Einnahme mancher Antiepileptika beschrieben wurde, kann erwogen werden, der Mutter in den letzten Schwangerschaftswochen Vitamin K zu geben. für das Neugeborene wird zu einer parenteralen Gabe von Vitamin K unmittelbar nach der Entbindung geraten.

### Stillzeit

Ethosuximid wird in die Muttermilch ausgeschieden wobei Konzentrationen von bis zu 94 % der maternalen Serumkonzentration erreicht werden. Bei gestillten Säuglingen können Nebenwirkungen wie Reizbarkeit, Saugschwäche und Schläfrigkeit auftreten. Daher wird Stillen während der Behandlung mit Ethosuximid nicht empfohlen.

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

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 gefährliche 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.

<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:</b>	
Selten	Leukopenie*, Thrombozytopenie*, Agranulozytose*, Eosinophilie*
Nicht bekannt	In Einzelfällen wurden aplastische Anämien* und Panzytopenien* beobachtet.
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Gelegentlich	Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Selten	Nephrotisches Syndrom
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Gelegentlich	Zurückgezogenheit, Angstzustände, Schlafstörungen
Selten	Innerhalb von Tagen und Wochen sich entwickelnde paranoid-halluzinatorische Phänomene
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
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.
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Häufig bis sehr häufig	Singultus
<b>Augenerkrankungen</b>	
Nicht bekannt	Myopie
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig bis sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen
Gelegentlich	Diarrhö, Verstopfung
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	

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)
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Nicht bekannt	Vaginalblutungen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
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, Mundschleimhautulcerationen, 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](http://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  $\mu\text{g/ml}$  gemessen.

Bei Erwachsenen wurde unter Dauermedikation mit ca. 15 mg/kg Körpergewicht eine Plasmakonzentration von etwa 50  $\mu\text{g/ml}$  gemessen. Bei einer oralen Dosis von 1 mg/kg pro Tag ist eine Plasmakonzentration von 2-3  $\mu\text{g/ml}$  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  $\mu\text{g/ml}$ .

Plasmakonzentrationen über 150  $\mu\text{g/ml}$  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  $\mu\text{g/ml}$ . 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  $\mu\text{g/ml}$  ermittelt.

Bei Dauermedikation mit 20 mg/kg Körpergewicht wird bei Kindern eine Plasmakonzentration von etwa 50  $\mu\text{g/ml}$  erzielt. Eine orale Dosis von 1 mg/kg pro Tag führte bei Kindern zu einer Plasmakonzentration von 1-2  $\mu\text{g/ml}$ . 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

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre  
Nach Anbruch: 60 Tage.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.  
Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Flasche (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss (PP) sowie Alu/PVC-Blister.  
Jede Flasche und die Blister sind in einem Umkarton verpackt.

Packungsgrößen: 28, 50, 56, 100, 112, 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**

Januar 2024

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig