

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ethosuximid neuraxpharm® 50 mg/ml Lösung zum Einnehmen

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 50 mg Ethosuximid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 0,6 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (E 128) und 1,0 mg Propylenglycol (E 1520).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung

### 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

Erwachsene, ältere Patienten und Kinder über 6 Jahren:

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

Die Dosis wird, je nach Verträglichkeit, alle fünf bis sieben Tage in Schritten von maximal 250 mg erhöht, bis mit einer Dosis von 1000 - 1500 mg täglich eine Kontrolle der Anfälle erreicht wird.

In Einzelfällen kann eine Dosis von 2000 mg, verteilt auf mehrere Einzeldosen, erforderlich sein.

Das Risiko dosisabhängiger Nebenwirkungen lässt sich durch eine vorsichtige Dosierung (niedrige Anfangsdosis zu Therapiebeginn, allmähliche 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 2-3 jähriger Anfallsfreiheit erwogen werden.

Das Absetzen muss durch schrittweise Dosisreduktion über ein bis zwei Jahre erfolgen. Kinder können der Dosis pro kg Körpergewicht entwachsen anstelle altersgemäßer Dosisanpassung, wobei sichergestellt werden muss, 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.

##### Kinder

Kinder unter 2 Jahren:

Die Behandlung beginnt mit einer täglichen Dosis von 125 mg (2,5 ml). Die Dosis wird im Abstand von wenigen Tagen langsam in kleinen Schritten erhöht, bis eine Kontrolle der Anfälle erreicht wird.

Kinder von 2 bis 6 Jahren:

Die Behandlung beginnt mit einer täglichen Dosis von 250 mg (5 ml). Die Dosis wird im Abstand von wenigen Tagen langsam in kleinen Schritten erhöht, bis eine Kontrolle der Anfälle erreicht wird.

Bei den meisten Kindern liegt die optimale Dosis bei 20 mg/kg/Tag. Die Höchstdosis beträgt 1000 mg.

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. Jedoch sollten höhere Tagesdosen auf 2 oder 3 Einzelgaben verteilt werden.

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

#### Art der Anwendung

Ethosuximid neuraxpharm ist zum Einnehmen.

Die Lösung kann während oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

Der Packung liegen eine skalierte Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (0,5 ml Schritte) und ein Adapter für die Applikationsspritze bei. Die Einzeldosis der Lösung zum Einnehmen wird in die Applikationsspritze bis zur entsprechenden Markierung aufgezogen und in ein Glas Wasser gegeben oder in Milchbrei eingerührt.

Alternativ kann die Dosis aus der Applikationsspritze direkt in den Mund gegeben werden.

Anschließend soll der Patient ein halbes Glas Wasser trinken.

### **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**

Es werden Kontrollen des Blutbildes und der Laborwerte empfohlen, insbesondere, wenn klinische Auffälligkeiten auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

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. Zur Erkennung möglicher Knochenmarkschädigungen werden regelmäßige (zunächst monatlich, nach 1 Jahr alle 6 Monate) Blutbildkontrollen empfohlen. Bei einer Leukozytenzahl unter 3500/mm<sup>3</sup> 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 psychiatrischer Erkrankung in der Anamnese können psychische Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8, paranoide und halluzinatorische Symptome, Angstzustände, Agitiertheit) auftreten. 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, placebo-kontrollierter 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 Betreuern) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

##### 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.

##### Hinweis:

Zur Vermeidung der bei komplexen und atypischen Absencen häufig hinzukommenden großen 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.

Ethosuximid neuraxpharm enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218), das Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen kann.

Ethosuximid neuraxpharm enthält Propylenglycol (E 1520). Bei Babys unter 4 Wochen sollte dieses Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden, insbesondere, wenn das Baby gleichzeitig andere Arzneimittel erhält, die Propylenglycol oder Alkohol enthalten.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

##### Einfluss anderer Arzneimittel auf Ethosuximid

Bei gleichzeitiger Anwendung von 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 nicht die Plasmakonzentrationen anderer Antiepileptika wie Primidon, Phenobarbital und Phenytoin, da 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

Die Behandlung mit Ethosuximid sollte 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 von Müttern unter Ethosuximid-Monotherapie beobachtet. Das Missbildungsrisiko während einer Antiepileptikatherapie 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 Lippenpalten, kardiovaskuläre Fehlbildungen und Neuralrohrdefekte. Kombinationstherapien erhöhen das Risiko für kongenitale Fehlbildungen, so dass während der Schwangerschaft zu einer Monotherapie geraten wird, wann immer dies möglich ist.

Die Patientinnen sollen über das erhöhte Risiko von Fehlbildungen informiert und 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.

Bei Planung einer Schwangerschaft sowie während der Schwangerschaft wird eine Folsäuresubstitution empfohlen. Um einem Mangel an Vitamin K1 vorzubeugen und das Risiko von Hämorrhagien beim Neugeborenen zu reduzieren, sollte den Frauen während des letzten Schwangerschaftsmonats Vitamin K1 gegeben werden.

#### Stillzeit

Ethosuximid wird in die Muttermilch ausgeschieden, wobei Konzentrationen von bis zu 94 % der maternalen Serumkonzentration erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Sedierung, Saugchwäche und Reizbarkeit wurden bei einzelnen gestillten Säuglingen beobachtet. Während der Behandlung mit Ethosuximid wird empfohlen abzustillen.

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

Während der Einstellungsphase, bei höherer Dosierung und in Kombination mit am Zentralnervensystem angreifenden Pharmaka 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. Dieses gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefährvolle Tätigkeiten zumindest während der Einstellungsphase der Behandlung unterlassen werden. 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 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).

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

#### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

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

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

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

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

<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Selten:	Leukopenie*, Thrombozytopenie*, Agranulozytose*, Eosinophilie*

Nicht bekannt:	In Einzelfällen wurden aplastische Anämien* und Panzytopenien* beobachtet.
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Gelegentlich:	Gewichtsverlust, Appetitverlust
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Gelegentlich:	Zurückgezogenheit, Angstzustände, Schlafstörungen
Selten:	innerhalb von Tagen und Wochen sich entwickelnde paranoide und halluzinatorische Phänomene
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Gelegentlich:	schwere 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.
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
Häufig bis sehr häufig:	Singultus
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig bis sehr häufig:	Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen
Gelegentlich:	Diarrhoe, Verstopfung
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Selten:	Lupus erythematoses unterschiedlicher Ausprägung*
Nicht bekannt:	Es können allergische Hauterscheinungen*, wie Exantheme, aber auch in schwererer generalisierter Form als Stevens-Johnson-Syndrom*, auftreten. Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

\* dosisunabhängiger Effekt (siehe auch Abschnitt 4.2)

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens dosisabhängiger Nebenwirkungen lässt sich durch eine vorsichtige Dosierung (einschleichen bei Therapiebeginn, langsame Dosissteigerung) reduzieren.

Beim Auftreten nicht dosisabhängiger, reversibler Nebenwirkungen ist das Arzneimittel abzusetzen. Bei erneuter Einnahme können sie wieder auftreten.

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

### **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 muss immer auch an die Möglichkeit einer Mehrfachintoxikation, z.B. durch Einnahme mehrerer Arzneimittel in suizidaler Absicht, gedacht werden.

Die Symptome einer Überdosierung werden verstärkt durch den Einfluss von Alkohol und anderen zentral dämpfenden Mitteln.

### Symptome einer Intoxikation

Ethosuximid besitzt eine geringe Toxizität. Bei Überdosierung treten vermehrt oder verstärkt die unter Nebenwirkungen aufgeführten Symptome, wie Müdigkeit, Lethargie, Depression und Erregungszustände, mitunter auch Reizbarkeit, auf.

Bei Verdacht auf eine Intoxikation wird empfohlen die Plasmakonzentration der Antiepileptika zu bestimmen.

### Therapie einer Intoxikation

Bei schwerer Überdosierung ist eine initiale Magenspülung und die Gabe von Aktivkohle sowie intensivmedizinische Überwachung des Kreislaufs und der Atmung erforderlich. Es gibt kein spezifisches Antidot. Hämodialyse kann sinnvoll sein.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Succinimid-Derivate

ATC-Code: N03AD01

Ethosuximid ist ein Antiepileptikum aus der Klasse der Succinimide, das anscheinend 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 von  $\geq 0,60$  im Connors' 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 nach oraler Gabe praktisch vollständig resorbiert. Nach Einnahme von 1 g Ethosuximid wurden bei 3 Probanden nach 1-4 Stunden  $C_{max}$ -Werte von 18-24  $\mu\text{g/ml}$  gemessen. Bei Erwachsenen wurde bei 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 beträgt 40-100  $\mu\text{g/ml}$ . Plasmakonzentrationen über 150  $\mu\text{g/ml}$  können zu toxischen Wirkungen führen.

### Verteilung

Ethosuximid wird nicht an Plasmaproteine gebunden.

Ethosuximid liegt im Liquor und im Speichel in derselben Konzentration vor wie im Plasma. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 0,7 l/kg Körpergewicht. Ethosuximid ist plazentagängig.

### Biotransformation

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

### Elimination

Nur 10-20 % von Ethosuximid werden unverändert im Urin ausgeschieden. Die vorwiegend gebildeten Metabolite von Ethosuximid, die beiden Diastereomere des 2-(1-Hydroxyethyl)-2-methylsuccinimids und des 2-Ethyl-2-methyl-3-hydroxysuccinimids, werden zum Teil konjugiert und 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 Dosis von 500 mg Ethosuximid (Kapseln) an 5 Kinder wurden Plasmahalbwertszeiten von 25,7-35,9 Stunden, bei Gabe als Lösung zum Einnehmen von 24,8-41,7 Stunden gemessen.

### Übergang in die Muttermilch

Ethosuximid tritt in die Muttermilch über, wobei das Verhältnis der Ethosuximidkonzentration 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. 1 mg/kg pro Tag oraler Dosis führt bei Kindern zu einer Plasmakonzentration von 1-2  $\mu\text{g/ml}$ . Jüngere Kinder benötigen daher etwas höhere Dosen als ältere.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität bei akuter und 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 Chromosomen-Abberationen.

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein kanzerogenes Potential wurden nicht durchgeführt.

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218)

Hypromellose

Macrogol 300

Natriumcitrat Dihydrat

Citronensäure-Monohydrat

Saccharin-Natrium

Sahne-Karamell-Aroma (enthält Propylenglycol (E 1520))

Gereinigtes Wasser

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

Nach Anbruch: 3 Monate

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Braunglas-Flaschen (Typ III) mit Schraubverschluss (Polypropylen/Polyethylen).

Packungen mit 125 ml oder 250 ml (2 x 125 ml) Lösung zum Einnehmen. Jede Faltschachtel enthält eine 10 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen, die in 0,5 ml-Schritten skaliert ist und einen Adapter für die Applikationsspritze.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

neuraxpharm Arzneimittel GmbH  
Elisabeth-Selbert-Straße 23  
40764 Langenfeld  
Deutschland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr. 139260

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 06.12.2019

## **10. STAND DER INFORMATION**

02/2021

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.