1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Petinutin® 150 mg, Hartkapseln
Petinutin® 300 mg, Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Mesuximid

Petinutin 150 mg: Eine Hartkapsel enthält 150 mg Mesuximid.

Petinutin 300 mg: Eine Hartkapsel enthält 300 mg Mesuximid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Bei Petit Mal im Rahmen gemischter Epilepsien
- Bei Absencen, deren Behandlung mit anderen Antiepileptika nicht zum gewünschten Erfolg geführt hat

Hinweis
Ob zusätzlicher Grand-Mal-Schutz erforderlich ist, muss im Einzelfall entschieden werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Dosierung von Petinutin (Mesuximid) richtet sich nach dem Krankheitsbild, dem individuellen Ansprechen und der Verträglichkeit im Einzelfall. Die Behandlung erfolgt einschleichend mit langsam ansteigender Dosierung.

Allgemeine Dosierungsempfehlung
Die Behandlung beginnt in der 1. Woche mit der Einnahme von täglich 150 mg Mesuximid (1 Hartkapsel Petinutin 150 mg). Wenn nötig, wird innerhalb der nächsten 7 Wochen in jeder Woche die Tagesdosis um 150 mg Mesuximid erhöht, bis eine Dosis von 1200 mg Mesuximid (8 Hartkapseln Petinutin 150 mg bzw. 4 Hartkapseln Petinutin 300 mg) pro Tag erreicht ist.

Als Erhaltungsdosis sind pro Tag im Allgemeinen 9,5 bis 11 mg/kg KG ausreichend. Die Tagesgesamtdosis sollte 15 mg/kg KG nicht überschreiten.

Art der Anwendung

Die Tagesdosis sollte auf mehrere Gaben am Tag verteilt werden und jeweils während einer Mahlzeit eingenommen werden.

Jede Dosisänderung von Petinutin sollte, ebenso wie die Zugabe bzw. das Absetzen einer Begleitmedikation, langsam vollzogen werden. Ein eventuelles Absetzen von Petinutin sollte ausschleichend erfolgen. Durch das abrupte Absetzen einer antikonvulsiven Medikation können epileptische Anfälle oder Absencen (Petit Mal) ausgelöst werden. Mesuximid kann, wenn es als Monotherapie im Rahmen gemischter Epilepsien eingesetzt wird, bei einigen Patienten die Häufigkeit von Grand-Mal-Anfällen erhöhen. Ob zusätzlich eine Grand-Mal-Prophylaxe erforderlich ist, muss im Einzelfall entschieden werden.

Petinutin kann mit anderen Antikonvulsiva gemeinsam verabreicht werden, sofern im Krankheitsbild kombinierte Epilepsieformen auftreten. In der Regel ist eine Langzeittherapie notwendig.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Succinimide, Gelborange S oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Hepatische Porphyrie.
Vorbestehende hämatologische Erkrankungen.
Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 Mesuximid nicht aus.

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

Mesuximid soll bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind durchzuführen.

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der dosisabhängigen Nebenwirkungen kann sich durch eine vorsichtige Dosierung (einschleichend bei Therapiebeginn, langsame Dosissteigerungen) und die Einnahme nach den Mahlzeiten reduzieren lassen.

Besonders bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Anamnese können entsprechende psychische Nebenwirkungen (paranoid-halluzinatorische Symptome, Angstzustände, Agitiertheit) auftreten, sodass Mesuximid bei dieser Patientengruppe mit besonderer Vorsicht einzusetzen ist. Bei unerwartetem Auftreten von Depression, Aggressivität oder anderen Verhaltensänderungen wird ein langsames Absetzen des Arzneimittels empfohlen.

Zur Erfassung möglicher knochenmarkschädigender Wirkungen werden regelmäßige (zunächst monatliche, nach 12 Monaten halbjährliche) Blutbildkontrollen empfohlen. Bei einer Leukozytenzahl kleiner als 3500/mm^3 oder einem Anteil der Granulozyten kleiner als 25 % erscheint eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie angezeigt. Auf die klinischen Symptome einer Knochenmarkschädigung (Fieber, Angina, Hämorrhagien) ist besonders zu achten. Wenn sich Anzeichen eines Infektes entwickeln (z. B. Halsentzündung, Fieber) sollte eine Blutbildkontrolle erwogen werden.

Im Übrigen ist beim Auftreten nicht dosisabhängiger Nebenwirkungen das Absetzen von Mesuximid angezeigt.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen kann es unter der Therapie mit Mesuximid zu einer Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit (z. B. der schulischen Leistungen) kommen.

Gelborange S kann allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei einer Kombination mit anderen Arzneimitteln, die den Abbau von Petinutin (Mesuximid) verändern oder verzögern können, ist auf die Zeichen einer Überdosierung besonders zu achten und die Dosis entsprechend anzupassen. Insbesondere können die Plasmakonzentrationen von Phenytoin und Phenobarbital bei Kombination mit Mesuximid ansteigen, während diejenigen von Valproinsäure und Lamotrigin erniedrigt sein können. Regelmäßige Bestimmungen der Plasmakonzentration dieser Substanzen können notwendig sein. Nach Zugabe von Felbamat kann die Konzentration von N,2-Methyl-2-Phenylsuccinimid (Desmethylmesuximid) ansteigen. Eine Verringerung der Mesuximid-Dosis kann hier notwendig werden. Die Einnahme von Schlafmitteln oder Alkohol sind zu unterlassen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Generelle Risiken bei der Epilepsie und der Einnahme von Antiepileptika

Frauen, die im gebärfähigen Alter sind und bei denen der Eintritt einer Schwangerschaft wahrscheinlich sein könnte, sollten eine fachärztliche Aufklärung erhalten.

Die Notwendigkeit einer antiepileptischen Behandlung sollte neu bewertet werden, wenn eine Frau plant, schwanger zu werden. Das Risiko für Geburtsschäden ist bei Nachkommen von Müttern, die antiepileptisch behandelt werden, um das 2- bis 3-Fache erhöht. Am häufigsten berichtet wird von Lippenspalten, kardiovaskulären Fehlbildungen und Neuralrohrdefekten. Eine antiepileptische Therapie mit mehreren Substanzen ist wahrscheinlich verbunden mit einem erhöhten Risiko kongenitaler Fehlbildungen im Vergleich zur Monotherapie. Daher ist es wichtig, dass einer Monotherapie, wann immer dies möglich ist, Vorzug gegeben wird. Eine wirksame Antiepileptika-Therapie darf nicht unterbrochen werden, da dies zu Durchbruchanfällen führen kann, die ernste Folgen für die Mutter und das Kind haben können.

Risiken aufgrund von Mesuximid

Während einer Schwangerschaft sollte – soweit eine Therapie mit Mesuximid nicht ausgesetzt werden kann – insbesondere zwischen dem 20. und 40. Tag nach der Befruchtung eine möglichst niedrige Dosis eingehalten werden.

Stillzeit

Unter der Behandlung mit Mesuximid darf nicht gestillt werden, da keine Erfahrungen über die Anwendung in der Stillzeit vorliegen. Mesuximid und sein Hauptmetabolit passieren wahrscheinlich die Plazenta und gehen in die Muttermilch über.

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

Auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch von Mesuximid kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei einem Drittel der Patienten führt Mesuximid zu Nebenwirkungen.
Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:
Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten (≥ 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
Häufigkeit nicht bekannt: hämatologische Störungen (einschließlich einige mit letalem Ausgang) wie Leukopenie, Eosinophilie, Thrombopenie, Panzytopenie mit oder ohne Knochenmarksuppression, aplastische Anämie, Monozytose

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Gewichtsabnahme
Häufigkeit nicht bekannt: Symptome einer akuten Porphyrie

Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: Reizbarkeit, Euphorie, Bewegungsdrang
Gelegentlich: Verhaltensstörungen, psychotische Bilder
Häufigkeit nicht bekannt: Aggressivität, akustische Halluzinationen, Depression, Nervosität

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Sedierung, Schlaflosigkeit, Gangstörungen
Gelegentlich: Photophobie
Häufigkeit nicht bekannt: Benommenheit, Schläfrigkeit

Augenerkrankungen
Häufig: Sehstörungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Magenbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Singultus
Häufig: Durchfall
Häufigkeit nicht bekannt: Bauchschmerzen, Verstopfung, Magenschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Häufigkeit nicht bekannt: Hämaturie, Proteinurie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: allergische Reaktionen
Sehr selten: Lupus-erythematodes-ähnliche Krankheitsbilder
Häufigkeit nicht bekannt: Stevens-Johnson-Syndrom, Nesselfieber, Hautausschlag

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Sehr häufig: Appetitminderung
Häufigkeit nicht bekannt: Fieber

Dosisabhängige Nebenwirkungen können Appetitminderung, Magenbeschwerden, Singultus, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsabnahme und Durchfall, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Sehstörungen, Euphorie, Reizbarkeit, sedierende Wirkungen, Schlaflosigkeit, Bewegungsdrang und Gangstörungen sein.

Gelborange S kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierung verstärkt die beschriebenen Nebenwirkungen. In Einzelfällen sind Komazustände beobachtet worden, die teilweise tödlich endeten. Andererseits gab es auch Fälle von Überdosierung, bei denen die Patienten durch Hämodialyse in wenigen Tagen wiederhergestellt werden konnten.

Bei einer Überdosierung ist besonders darauf zu achten, dass die Symptomatik biphasisch verläuft, d. h. nach einer benignen Phase, in der die Patienten stuporös erscheinen, aber ansprechbar sind, kann es nach einem scheinbaren Erholungsintervall zu einem erneuten Koma kommen. Eine entsprechende Verlaufsbeobachtung wird empfohlen.

Als **Sofortmaßnahmen** werden empfohlen:
Erbrechen, Magenspülungen, Hämodialyse, die Gabe von Aktivkohle und Abführmitteln und eine intensivmedizinische Überwachung mit entsprechender symptomatischer Therapie. Gute Erfahrungen wurden auch mit der Hämoperfusion an einer Aktivkohle-Säule gemacht. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Flüssigkeitsinfusionen und forcierte Diurese sind unwirksam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptikum,
ATC-Code: N03AD03

Mesuximid ist ein racemisches Antiepileptikum aus der Gruppe der Succinimide, dessen Wirkungsmechanismus noch nicht geklärt ist. Es wirkt wahrscheinlich durch selektive Beeinflussung der entsprechenden Bereiche im Gehirn (motorische Kortexregionen), indem es die Reaktionsschwelle im Zentralnervensystem gegenüber krampfauslösenden Reizen erhöht. Es setzt die Anfallsbereitschaft herab und reduziert die Zahl der Anfälle. Eine optimale Kontrolle der Anfälle wurde mit einer Dosierung von 9,5 bis 11,0 mg Mesuximid/kg/d erreicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Mesuximid wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Schon 15 Minuten nach Einmalapplikation von 600 bzw. 1200 mg Mesuximid wurden deutliche Plasmaspiegel gemessen, die nach 30 bis 60 Minuten ihr Maximum erreichten (2,8 bzw. 7,3 µg/ml). Die Plasmahalbwertszeit von Mesuximid beträgt 1 bis 3 Stunden.

Mesuximid wird schnell zu N,2-Methyl-2-Phenylsuccinimid (Desmethylmesuximid) demethyliert. Dieser Metabolit, der ebenfalls antikonvulsiv wirkt, herrscht schon nach kurzer Zeit im Plasma vor und leistet aufgrund seiner langen Halbwertszeit (36 bis 45 h) einen wesentlichen Beitrag zur Wirksamkeit von Mesuximid. Im Steady State ist die Konzentration des Metaboliten etwa 700-mal so hoch wie die der unveränderten Substanz. Bis zum Erreichen des Steady State dieses Metaboliten vergehen 8,1 bis 16,8 Tage. Die Plasmaeiweißbindung ist klinisch unerheblich.

Hauptmetaboliten im Urin sind die p- und m-phenylhydroxylierten Verbindungen sowie deren Glukuronide. Außerdem werden eine Reihe anderer Hydroxylierungsprodukte und deren Konjugate gefunden, aber weniger als 1 % der unveränderten Substanz.

Die therapeutischen Plasmakonzentrationen des N,2-Methyl-2-Phenylsuccinimids werden mit 10 bis 30 mg/l und 20 bis 24 mg/l angegeben. Toxische Symptome traten bei Plasmakonzentrationen von 40 mg/l und darüber auf. Koma wurde bei Konzentrationen von 150 mg/l beobachtet.

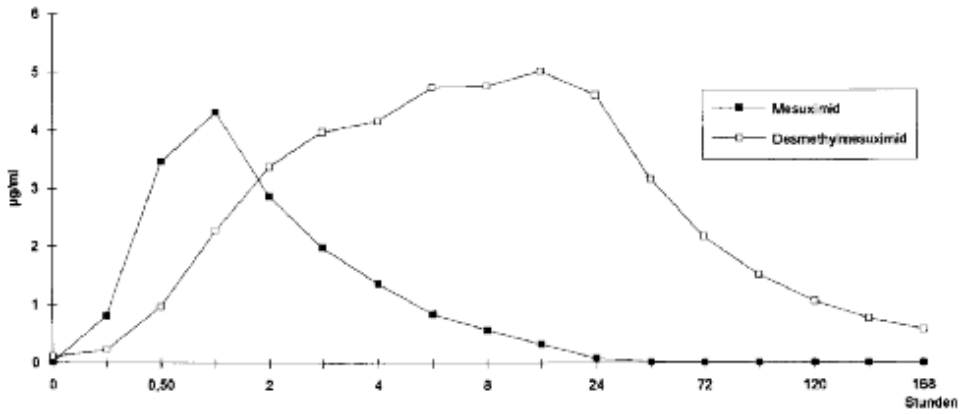
Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1986 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung (offen, cross-over) an 23 männlichen und weiblichen gesunden Probanden (18 bis 70 Jahre) ergab nach jeweils einmaliger Gabe von zwei Hartkapseln (entsprechend 600 mg Mesuximid/Tag) folgende Werte:

	Mesuximid	Desmethylmesuximid
C_{max} [µg/ml]	4,83 (55)*	5,11 (39)*
t_{max} [h]	1,11 (65)*	10,1 (47)*
$AUC_{0-\infty}$ [h x µg/ ml]	20,3 (43)*	411,0 (31)*

Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite
* (% relative Standardabweichung)

Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Mesuximid und Desmethylmesuximid in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm



5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei der Prüfung auf akute Toxizität ergab sich nach oraler Gabe bei der Maus eine LD_{50} von 1400 mg/kg und bei der Ratte eine LD_{50} von 960 mg/kg.

Ratten erhielten 26 Wochen lang 600 bis 800 mg Mesuximid/kg pro Tag. Nach 281 mg/kg zeigten sich keine Veränderungen. Nach 637 mg/kg war die Gewichtszunahme leicht reduziert, und es wurden reversible Lebervergrößerungen und Leberzellschädigungen beobachtet. Hunde bekamen 1 Jahr lang bis zu 80 mg Mesuximid/kg peroral pro Tag. Es wurden keine Veränderungen festgestellt. Rhesus-Affen wurden 1 Jahr lang mit bis zu 200 mg Mesuximid peroral täglich behandelt. 50 und 100 mg/kg führten gelegentlich zu leichter Ataxie, 200 mg/kg regelmäßig zu Ataxie. Weitere Veränderungen wurden nicht beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelatine
Maisstärke
Chinolingelb (E 104)
Gelborange S (E 110)
Drucktinte: Schellack (E 904), Ammoniumhydroxid, Kaliumhydroxid, Eisenoxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiße Flasche aus Polyethylen (HDPE) mit einem kindersicheren Drehverschluss aus Polypropylen.

Von beiden Stärken gibt es Packungen mit je 100 Hartkapseln (N2).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Petinutin 150 mg: 2403.00.00

Petinutin 300 mg: 6420446.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Petinutin 150 mg:
Datum der Erteilung der Zulassung: 23.06.1982
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18.09.2002

Petinutin 300 mg:
Datum der Erteilung der Zulassung: 22.09.1997
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27.07.2011

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Informationsadressen für Patienten
- Deutsche Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie
- IZE (Informationszentrum Epilepsie)
Gemeinsame Geschäftsstelle:
Herforder Str. 5–7, 33602 Bielefeld,
Tel.: 0521 124117

- Stiftung Michael (Stiftung für Epilepsie)
Münzkamp 5, 22339 Hamburg,
Tel.: 040 5388540,
Fax: 040 5381559

spcde-3v22pet-hk-0