

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ethosuximid-neuraxpharm 500 mg/g
Tropfen zum Einnehmen, Lösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

1 g Lösung zur Einnahme (ca. 32 Tropfen)
enthält 500 mg Ethosuximid.

Vollständige Auflistung der sonstigen
Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

- Pyknoleptische Absencen sowie komplexe und atypische Absencen

Hinweis:

Zur Vermeidung der bei komplexen und atypischen Absencen häufig hinzukommenden großen Anfälle kann Ethosuximid mit entsprechend wirksamen Antikonvulsiva (z. B. Primidon und Phenobarbital) kombiniert werden. Nur bei pyknoleptischen Absence-Epilepsien des Schulalters kann auf eine zusätzliche Grand-mal-Prophylaxe verzichtet werden.

- 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, Art und Dauer der
Anwendung**
Dosierung

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

Kinder und Erwachsene:

Die Behandlung wird bei Kindern und Erwachsenen mit einer Tagesgesamt-dosis von 5 bis 10 mg Ethosuximid pro Kilogramm Körpergewicht begonnen.

In Abständen von 4 bis 7 Tagen, in Abhängigkeit vom Erreichen einer Steady-state-Konzentration ggf. auch in Abständen von 8 bis 10 Tagen, kann die Tagesgesamt-dosis um 5 mg Ethosuximid pro kg KG erhöht werden.

Als Erhaltungsdosis sind pro Tag im Allgemeinen für Kinder 20 mg Ethosuximid pro kg KG und für Erwachsene 15 mg Ethosuximid pro kg KG ausreichend.

Die Tagesgesamt-dosis sollte bei Kindern 40 mg Ethosuximid pro kg KG und bei Erwachsenen 30 mg Ethosuximid pro kg KG nicht überschreiten.

Die Tagesdosis wird auf 2 bis 3 Einzeldosen verteilt, bei guter Verträglichkeit kann sie aufgrund der langen Halbwertszeit von Ethosuximid auch als Einzeldosis verabreicht werden.

Die therapeutische Plasmakonzentration liegt bei 40 bis 100 µg Ethosuximid pro ml.

Ein Tropfen Ethosuximid-neuraxpharm enthält ca. 16 mg Ethosuximid.

Bei einer Erhaltungsdosis von 15 mg Ethosuximid pro kg KG erhalten Erwachsene und Jugendliche auf 5 kg Körpergewicht ca. 5 Tropfen Ethosuximid-neuraxpharm:

Körpergewicht	Anzahl Tropfen	Tagesdosis
50 kg	48	750 mg
55 kg	53	825 mg
60 kg	58	900 mg
65 kg	62	975 mg
70 kg	67	1050 mg
75 kg	72	1125 mg
80 kg	77	1200 mg
85 kg	82	1275 mg

Die Tageshöchstdosis bei Erwachsenen und Jugendlichen beträgt jeweils die doppelte Tropfenanzahl bezogen auf das Körpergewicht.

Bei einer Erhaltungsdosis von 20 mg Ethosuximid pro kg KG erhalten Kinder bis 12 Jahre auf 5 kg Körpergewicht ca. 6 Tropfen Ethosuximid-neuraxpharm:

Körpergewicht	Anzahl Tropfen	Tagesdosis
5 kg	6	100 mg
10 kg	13	200 mg
15 kg	19	300 mg
20 kg	26	400 mg
25 kg	32	500 mg
30 kg	38	600 mg
35 kg	45	700 mg
40 kg	51	800 mg
45 kg	58	900 mg
50 kg	64	1000 mg

Die Tageshöchstdosis bei Kindern bis 12 Jahren beträgt jeweils die doppelte Tropfenanzahl bezogen auf das Körpergewicht.

Hinweis

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.

Art der Anwendung

Die Tagesdosis Ethosuximid-neuraxpharm kann bei guter Verträglichkeit einmal täglich verabreicht werden, aber auch auf 2 oder 3 Dosen verteilt werden. Die Einnahme sollte während oder nach den Mahlzeiten erfolgen.

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

Im Allgemeinen ist eine Dosisreduktion mit ggf. anschließendem Absetzen des Medikaments frühestens nach einer zwei- bis dreijährigen Anfallsfreiheit zu erwägen. Das Absetzen erfolgt durch schrittweise

Dosisreduktion über ein bis zwei Jahre. Kinder können der Dosis entwachsen (konstante Dosis bei zunehmendem Körpergewicht), wobei sich der EEG-Befund nicht verschlechtern sollte.

4.3 Gegenanzeigen

Ethosuximid-neuraxpharm darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Succinimide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- während der Schwangerschaft und Stillzeit.

**4.4 Besondere Warnhinweise und
Vorsichtsmaßnahmen für die
Anwendung**

Auf die klinischen Symptome einer Knochenmarkschädigung (Fieber, Angina, Hämorrhagie) ist besonders zu achten (siehe Abschnitt 4.8). Zur Erkennung möglicher Knochenmarkschädigungen werden regelmäßige (zunächst monatlich, nach 1 Jahr alle 6 Monate) Blutbildkontrollen empfohlen. Bei einer Leukozytenzahl unter 3500/mm³ oder einem Anteil der Granulozyten unter 25 % sollte die Dosis reduziert oder die Therapie abgesetzt werden. Die Leberenzyme sind ebenfalls regelmäßig zu kontrollieren.

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-neuraxpharm 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) 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.

Alkoholwarnhinweis

Dieses Arzneimittel enthält 18 Vol.-% Alkohol.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In der Regel verändert Ethosuximid nicht die Plasmakonzentration anderer Antiepileptika (z. B. Primidon, Phenobarbital, Phenytoin), da Ethosuximid kein Enzyminduktor ist. In einzelnen Fällen kann es jedoch zu einer Erhöhung der Phenytoin-Plasmakonzentration kommen.

Bei Gabe von Carbamazepin erhöht sich die Plasmaclearance von Ethosuximid.

Bei Medikation mit Valproat kann die Ethosuximid-Serumkonzentration ansteigen.

Es ist nicht auszuschließen, dass zentraldämpfende Arzneimittel und Ethosuximid-neuraxpharm sich in ihrer sedativen Wirkung gegenseitig verstärken.

Alkohol sollte gemieden werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Eine spezifische Embryopathie bei Kindern von Müttern unter Ethosuximid-Monotherapie ist nicht bekannt. Das Missbildungsrisiko unter Antiepileptika-Therapie ist gegenüber der Norm erhöht. Kombinationstherapien erhöhen dieses Risiko, so dass in der Schwangerschaft zu einer Monotherapie geraten wird.

Die Patientinnen sollen über das erhöhte Risiko von Fehlbildungen informiert und auf die Möglichkeit des pränatalen Screenings hingewiesen werden.

Insbesondere zwischen dem 20. und 40. Schwangerschaftstag darf nur die niedrigstmögliche anfallskontrollierende Dosis gegeben werden. Die Ethosuximid-Serumkonzentration der Mutter muss regelmäßig überprüft werden. Bei Planung einer Schwangerschaft sowie während der Schwangerschaft wird eine Kontrolle der Folsäurespiegel und gegebenenfalls eine Folsäuresubstitution empfohlen.

Um einem Mangel an Vitamin K1 beim Neugeborenen und dadurch ausgelösten Blutungen vorzubeugen, wird eine Supple-

mentierung im letzten Schwangerschaftsmonat empfohlen.

Stillzeit

In der Muttermilch werden Ethosuximid-Konzentrationen von bis zu 94 % der maternalen Serumkonzentration erreicht. Während der Behandlung mit Ethosuximid darf nicht gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Das Reaktionsvermögen kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch von Ethosuximid-neuraxpharm so weit 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 sollten das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefährvolle 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 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).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

- 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)

Dosisabhängige Nebenwirkungen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

- Gelegentlich:
- Appetitstörungen
 - Gewichtsverlust

Psychiatrische Erkrankungen:

- Gelegentlich:
- Ängstlichkeit
 - Schlafstörungen

Selten:

- Es können sich über Tage und Wochen paranoid-halluzinatorische Erscheinungen entwickeln.

Erkrankungen des Nervensystems:

- Gelegentlich:
- Lethargie
 - Zurückgezogenheit
 - schwere Kopfschmerzen
 - Ataxie

Sehr selten:

- In Einzelfällen treten innerhalb der ersten 12 Behandlungsstunden Dyskinesien auf, die nach Absetzen von Ethosuximid wieder vergehen bzw. durch Gabe von Diphenhydramin aufzuheben sind.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

- Häufig:
- Singultus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

- Häufig:
- Übelkeit, Erbrechen
- Gelegentlich:
- Diarrhoe bzw. Verstopfung

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

- Häufig:
- Leibschmerzen

Dosisunabhängige Nebenwirkungen

Allergische Hauterscheinungen wie Exantheme können auftreten; das Auftreten eines Stevens-Johnson-Syndroms ist möglich.

Häufigkeit nicht bekannt: Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS).

Selten kommt es zu Lupus erythematoses unterschiedlicher Ausprägung sowie zu Leukopenie, Eosinophilie, Thrombozytopenie oder Agranulozytose. In Einzelfällen kann es zu aplastischen Anämien und Panzytopenien kommen.

Hinweise

Das Risiko des Auftretens von dosisabhängigen Nebenwirkungen kann reduziert werden durch einschleichenden Therapiebeginn, langsame Dosissteigerung und die Einnahme von Ethosuximid während oder nach den Mahlzeiten.

Bei Auftreten von Dyskinesien ist das Absetzen von Ethosuximid erforderlich. Gegebenenfalls ist darüber hinaus die intravenöse Gabe von Diphenhydramin angezeigt.

Besonders bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Anamnese können entsprechende psychische Nebenwirkungen auftreten (paranoid-halluzinatorische Symptome, Angstzustände, Agitiertheit). Bei dieser Patientengruppe ist Ethosuximid mit besonderer Vorsicht einzusetzen.

Bei Auftreten der nicht dosisabhängigen, reversiblen Nebenwirkungen ist das Absetzen von Ethosuximid-neuraxpharm angezeigt; bei erneuter Verabreichung 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.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

liche 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

Bei jeder Beurteilung einer Intoxikation sollte an das Vorliegen einer Mehrfachintoxikation durch Einnahme mehrerer Medikamente (z. B. in suizidaler Absicht) gedacht werden.

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

a) Symptome einer Überdosierung

Bei Überdosierungen treten in verstärktem Maße Müdigkeit, Lethargie, Verstimmung- und Erregungszustände, mitunter auch Reizbarkeit sowie alle anderen dosisabhängigen Nebenwirkungen auf.

Mit dem Auftreten von Überdosierungsercheinungen ist bei einer Plasmakonzentration von mehr als 150 µg Ethosuximid pro ml zu rechnen.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei schweren Überdosierungen ist eine initiale Magenspülung und die Gabe von Aktivkohle angezeigt. Es ist eine intensivmedizinische Überwachung des Kreislaufs und der Atmung erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Antiepileptikum

ATC-Code: N03AD01

Ethosuximid ist ein Antiepileptikum aus der Gruppe der Succinimide. Der Wirkmechanismus ist weitgehend ungeklärt; es wurde u. a. eine hemmende Wirkung auf den Abbau von GABA gefunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ethosuximid wird in Liquor und Speichel in denselben Konzentrationen wie im Plasma gefunden. Ethosuximid wird nicht an Plasmaeiweiße gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen liegt bei 0,7 l/kg.

Resorption

Ethosuximid wird nach oraler Gabe praktisch vollständig resorbiert.

Nach einmaliger Gabe von 1 g Ethosuximid bei Erwachsenen wurden maximale Plasmaspiegel von 18 bis 24 µg/ml nach 1 bis 4 Stunden gemessen.

Bei Kindern (7 bis 8,5 Jahre, 12,9 bis 24,4 kg Körpergewicht) wurden nach einmaliger

Gabe von 500 mg Ethosuximid maximale Plasmaspiegel von 28,0 bis 50,9 µg/ml nach 3 bis 7 Stunden erreicht.

Verteilung

Ethosuximid passiert die Placenta und geht in die Muttermilch über (das Verhältnis von Ethosuximid-Plasmakonzentration zu Ethosuximid-Muttermilchkonzentration beträgt $0,94 \pm 0,06$).

Biotransformation, Elimination

Ethosuximid wird in hohem Maße in der Leber oxidativ metabolisiert. 10 bis 20 % werden unverändert im Urin ausgeschieden. 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.

Nach einmaliger oraler Gabe von 13,1 bis 18,0 mg Ethosuximid/kg Körpergewicht wurde eine Plasmahalbwertszeit von 38,3 bis 66,6 h bei Erwachsenen ermittelt. Bei Kindern wurden nach einmaliger Gabe von 500 mg Ethosuximid Plasmahalbwertszeiten von 25,7 bis 35,9 h (Kapseln) bzw. 24,8 bis 41,7 h (Sirup) ermittelt.

Bei Dauermedikation mit 20 mg/kg Körpergewicht wird bei Kindern eine Plasmakonzentration von etwa 50 µg/ml erzielt. Bei Erwachsenen wird diese Konzentration bei Gabe von 15 mg pro kg Körpergewicht erreicht.

Linearität / Nicht-Linearität

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 dosislineare 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 etwas höhere Dosen als ältere.

Die therapeutischen Plasmakonzentrationen liegen bei 40 bis 100 µg/ml. Plasmakonzentrationen von mehr als 150 µg/ml können zu toxischen Wirkungen führen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen zur akuten und chronischen Toxizität an verschiedenen Tierspezies haben keine Informationen ergeben, welche nicht schon in anderen Punkten dieser Fachinformation erwähnt werden.

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 tumor-erzeugendes Potential liegen nicht vor.

Ethosuximid passiert die Plazenta. Studien zur Embryotoxizität an Ratten und Mäusen zeigten ein erhöhtes Auftreten von Missbildungen und Verhaltensveränderungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol 96 %
Pomeranzentinktur
Orangen-Aroma
Saccharin-Natrium 2 H₂O
Glycerol 85 %
Gereinigtes Wasser
Dieses Arzneimittel enthält 18 Vol.-% Alkohol.

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre. Die Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch beträgt 6 Monate.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungshinweise erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflaschen mit Tropfeinsatz und Schraubkappe
Tropfflasche zu 50 ml
Klinikpackung mit 10 Flaschen zu je 50 ml (Bündelpackung)
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

neuraxpharm
Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Tel. 02173 / 1060 - 0
Fax 02173 / 1060 - 333

8. ZULASSUNGSNUMMER

3000072.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

24.03.2003

10. STAND DER INFORMATION

04/2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Etho1/2