

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Petinimid, 250 mg, kapsułki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 250 mg etosuksymidu (*Ethosuximidum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna kapsułka zawiera 0,725 mg etylu parahydroksybenzoesu sodowego i 0,360 mg propylu parahydroksybenzoesu sodowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka

Podłużne, miękkie, żelatynowe kapsułki w kolorze kości słoniowej

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pierwotnie uogólniona padaczka z typowymi i nietypowymi napadami nieświadomości.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie produktu Petinimid zależy od obrazu klinicznego, indywidualnej odpowiedzi na leczenie i możliwych działań niepożądanych. Leczenie rozpoczyna się od małej dawki, która następnie jest stopniowo zwiększana.

Poniższy schemat dawkowania należy traktować jako ogólne wytyczne; dawkowanie powinno być dostosowane indywidualnie do potrzeb każdego pacjenta.

	Liczba kapsułek na dobę			
	Tydzień 1.	Tydzień 2.	Tydzień 3.	Tydzień 4.
Dorośli	2 kapsułki (500 mg)	4 kapsułki (1000 mg)	6 kapsułek (1500 mg)	6-8 kapsułek (1500–2000 mg)

Leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od całkowitej dawki dobowej 5–10 mg etosuksymidu na kilogram masy ciała.

Całkowita dawka dobową może być zwiększana o 5 mg etosuksymidu na kilogram masy ciała, co 4 do 7 dni, lub – w zależności od tego, kiedy stężenie w stanie stacjonarnym zostanie osiągnięte – w odstępach 8 do 10 dniowych.

Dawka podtrzymująca zostanie ustalona indywidualnie. Zazwyczaj wynosi ona 15 mg na kilogram masy ciała na dobę. Stężenie terapeutyczne w surowicy wynosi od 40 do 100 µg/ml (=280-700 µmol/l).

Należy zachować szczególną ostrożność stosując dawki powyżej 1500 mg.

Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 30 mg na kilogram masy ciała na dobę u dorosłych.

Dzieci

Liczba kapsułek na dobę				
	Tydzień 1.	Tydzień 2.	Tydzień 3.	Tydzień 4.
Dzieci od 3 lat	1 kapsułka (250 mg)	2 kapsułki (500 mg)	3 kapsułki (750 mg)	3 kapsułki (750 mg)
Dzieci w wieku szkolnym	1 kapsułka (250 mg)	2 kapsułki (500 mg)	4 kapsułki (1000 mg)	4-6 kapsułek (1000 – 1500 mg)

Leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od całkowitej dawki dobowej wynoszącej 5 do 10 mg etosuksymidu na kilogram masy ciała. Całkowita dawka dobową może zostać zwiększona o 5 mg etosuksymidu na kilogram masy ciała, co 4 do 7 dni, lub - w zależności od momentu osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym - w odstępach od 8 do 10 dni.

Dawka podtrzymująca zostanie ustalona indywidualnie. Zazwyczaj wynosi ona 20 mg na kilogram masy ciała na dobę. Stężenie terapeutyczne w surowicy wynosi 40–100 µg/ml (=280-700 µmol/l).

Należy zachować szczególną ostrożność stosując dawki powyżej 750–1000 mg.

Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 40 mg/kg masy ciała na dobę.

Dzieci od 3 lat i młodzież

Dla dzieci w wieku od 3 lat bardziej odpowiednie mogą być inne postacie leku, np. syrop, zawierające tę samą substancję czynną.

Dzieci poniżej 3 lat

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania etosuksymidu u dzieci poniżej 3 lat.

Ciężka niewydolność nerek

Należy zmniejszyć dawkę u pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi poniżej 10 ml/min.

Etosuksymid ulega dializie. Pacjenci, u których przeprowadza się hemodializę wymagają dodatkowej dawki lub innego schematu dawkowania. W czasie 4 godzinnej dializy wydalone jest od 39 do 52% podanej dawki etosuksymidu.

Ciężka niewydolność wątroby

Należy zachować specjalną ostrożność podczas stosowania etosuksymidu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Może być wskazane zmniejszenie dawki.

Sposób podawania i czas stosowania

Dawka dobową jest zazwyczaj podzielona na dwie dawki.

Kapsułki należy połykać w całości z wystarczającą ilością płynu, w czasie posiłku.

Każda terapia przeciwdrgawkowa jest zazwyczaj terapią długoterminową. Decyzje o rozpoczęciu, czasie trwania oraz o zakończeniu terapii z zastosowaniem produktu Petinimid powinien podjąć lekarz doświadczony w leczeniu padaczki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne suksynimidy oraz którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów z dysfunkcją nerek lub wątroby.

U pacjentów z porfirią, etosuksymid może być stosowany jedynie ze szczególną ostrożnością.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi (także w wywiadzie). Podanie etosuksymidu może powodować takie objawy jak rozdrażnienie, pobudzenie, stany lękowe, niepokój, agresję, zaburzenia koncentracji lub inne zmiany psychiczne (patrz punkt 4.8).

Etosuksymid jest skuteczny w napadach nieświadomości i niektórych innych typach napadów uogólnionych, np. mioklonicznych, a także tonicznych i atonicznych. W monoterapii nie jest skuteczny w napadach toniczno-klonicznych, a nawet może zwiększać ich częstość.

Etosuksymid może być kojarzony z innymi produktami przeciwdrgawkowymi w celu osiągnięcia kontroli mieszanych napadów.

Należy przeprowadzać regularne badania moczu oraz badania czynności wątroby.

Podczas długoterminowego stosowania etosuksymidu należy przeprowadzać w regularnych odstępach czasu badania krwi – tak jak w przypadku wszystkich produktów przeciwdrgawkowych – ponieważ zgłaszano przypadki dyskrazji (niektóre zakończone śmiercią) (patrz punkt 4.8). Badania należy przeprowadzać początkowo co 4 tygodnie, a następnie (po 12 miesiącach leczenia) co pół roku.

Jeśli liczba leukocytów spadnie poniżej $3\,500/\text{mm}^3$ albo liczba granulocytów wynosi mniej niż 25%, należy zmniejszyć dawkę lub zaprzestać przyjmowania produktu Petinimid.

Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów uszkodzenia szpiku (np. gorączka, ból gardła, krwawienie). Należy również poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia takich objawów.

Jeśli wystąpią ciężkie skórne reakcje alergiczne lub zmiany w obrazie krwi, należy natychmiast odstawić produkt Petinimid (patrz punkt 4.8). W takim przypadku należy kontynuować leczenie przeciwdrgawkowe z zastosowaniem produktu nienależącego do grupy suksynimidów.

Ciężkie reakcje skórne

Podczas leczenia etosuksymidem notowano występowanie ciężkich reakcji dermatologicznych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, ang. *Stevens-Johnson syndrome*) oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*). Zespoły SJS i DRESS mogą prowadzić do zgonu. Wydaje się, że największe ryzyko tych reakcji występuje we wczesnym etapie leczenia, przy czym w większości przypadków reakcja pojawia się w pierwszym miesiącu leczenia. Stosowanie etosuksymidu należy przerwać po wystąpieniu pierwszych objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkich reakcji skórnych, takich jak wysypka skórna, zmiany na błonie śluzowej lub wszelkie inne objawy nadwrażliwości.

Tak jak w przypadku wszystkich produktów przeciwdrgawkowych, zmiana dawkowania nie powinna następować nagle, ale należy ją przeprowadzać stopniowo. Dotyczy to również wprowadzania do terapii oraz usuwania z terapii innego produktu leczniczego. Nagłe przerwanie leczenia przeciwdrgawkowego może spowodować wystąpienie napadu nieświadomości.

Zazwyczaj zmniejszenie dawki i w konsekwencji przerwanie podawania tego produktu leczniczego można rozważać najwcześniej po 2 – 3 latach wolnych od napadów. Zaprzestanie podawania produktu Petinimid następuje poprzez stopniowe zmniejszanie dawki przez 4 do 8 tygodni. Dzieci mogą „wyrósć” z dawki (tj. stała dawka przy zwiększającej się masie ciała). Trzeba dopilnować jednak, aby zapis EEG nie pogarszał się w czasie tego procesu.

Padaczka wymaga leczenia długoterminowego. Stałe stosowanie leku przeciwpadaczkowego może prowadzić do ograniczenia zdolności intelektualnych, np. u dzieci i młodzieży mogą wystąpić kłopoty w nauce. Dane na ten temat dotyczące etosuksymidu są sprzeczne i nie wykazują jednoznacznie, że etosuksymid ma negatywny wpływ.

Samobójstwo/myśli samobójcze

Metaanaliza kontrolowanego badania randomizowanego placebo z zastosowaniem 11 różnych produktów przeciwdrgawkowych wykazała niewielki wzrost ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych u pacjentów przyjmujących produkty przeciwdrgawkowe w kilku wskazaniach. Wskaźnik występowania zdarzeń związanych z samobójstwem był podobny dla wszystkich badanych produktów. Zdarzenia związane

z samobójstwem zazwyczaj występowały między 2 a 24 tygodniem leczenia. Etosuksymid nie był analizowany w tej metaanalizie.

Mechanizm powstawania tego ryzyka nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększonego ryzyka dla produktu Petinimid. Z tego powodu należy monitorować pacjentów pod kątem występowania objawów myśli i zachowań samobójczych, a w razie potrzeby - wdrożyć odpowiednie leczenie.

Pacjenci i ich opiekunowie powinni być uprzedzeni o konieczności zasięgnięcia porady lekarskiej w razie wystąpienia takich objawów.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy Petinimid zawiera parabeny (etylu parahydroksybenzoesan sodowy, propylu parahydroksybenzoesan sodowy).

Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w kapsułce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leczenie skojarzone z innymi produktami przeciwdrgawkowymi

Leczenie z zastosowaniem kilku produktów przeciwdrgawkowych wymaga szczególnej ostrożności. W padaczce z mieszanymi typami napadów, etosuksymid stosowany jest w celu zapobiegania napadom nieświadomości. Etosuksymid może być skojarzony z innymi produktami przeciwdrgawkowymi w celu skutecznego leczenia napadów mieszanych. Etosuksymid może wchodzić w interakcje z innymi stosowanymi produktami przeciwdrgawkowymi, dlatego należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie tej substancji w osoczu.

Istnieją doniesienia, że etosuksymid może powodować zwiększenie stężenia fenytoiny.

Jednoczesne stosowanie karbamazepiny zwiększa klirens osoczowy etosuksymidu.

U większości pacjentów, u których do leczenia włączono kwas walproinowy obserwowano zwiększenie lub zmniejszenie stężenia etosuksymidu w surowicy.

Obserwowano interakcje między etosuksymidem i barbituranami (prymidon, fenobarbital, fenobarbital metylu).

Inne interakcje

Po jednoczesnym podaniu izoniazydu obserwowano objawy psychotyczne lub objawy przedawkowania etosuksymidu.

Należy unikać jednoczesnego podawania produktów leczniczych z działaniem depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy, ponieważ może to prowadzić do zwiększenia działania uspokajającego.

W trakcie leczenia etosuksymidem należy unikać spożywania alkoholu.

Chociaż etosuksymid nie zmienia aktywności enzymów wątrobowych, należy zachować ostrożność u kobiet, które stosują antykoncepcję hormonalną. Istnieją doniesienia o zmniejszeniu skuteczności hormonalnej antykoncepcji, jeśli stosowane są produkty przeciwdrgawkowe, w tym etosuksymid.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Kobiety w wieku rozrodczym powinny zostać poinformowane przed rozpoczęciem leczenia o konieczności zaplanowania i monitorowania ciąży. Pacjentki należy poinformować, że jeśli stosują etosuksymid muszą skontaktować się z lekarzem natychmiast po stwierdzeniu ciąży.

Etosuksymid przenika do łożyska. Nie stwierdzono specyficznej embriopatii u dzieci matek przyjmujących

etosuksymid w monoterapii. Istnieją doniesienia o związku między stosowaniem produktów przeciwdrgawkowych u kobiet z padaczką i zwiększoną liczbą przypadków wad wrodzonych u ich dzieci. Leczenie skojarzone może zwiększać to ryzyko, dlatego dla pacjentek w ciąży zalecana jest monoterapia. Podczas ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze, stosowanie każdego produktu leczniczego niesie ze sobą ryzyko. Z drugiej strony przerwanie podstawowego leczenia przeciwdrgawkowego może stwarzać większe ryzyko dla zdrowia matki i płodu. Podczas ciąży należy więc uważnie ocenić działanie terapeutyczne i ryzyko, jakie ono niesie. Dawkowanie, szczególnie między 20 i 40 dniem ciąży, należy zachować na jak najniższym możliwym poziomie. Zaleca się regularne monitorowanie stężenia etosuksymidu w surowicy matki.

W okresie ciąży nie należy przerywać leczenia etosuksymidem bez porozumienia z lekarzem, ponieważ nagłe odstawienie lub niekontrolowane zmniejszenie dawki może prowadzić do napadów drgawkowych u matki, co może zaszkodzić matce i (lub) jej dziecku.

Należy poinformować pacjentki o zwiększonym ryzyku wystąpienia wad wrodzonych i o dostępności badań prenatalnych.

Jeśli planowana jest ciąża oraz w czasie ciąży zaleca się monitorowanie stężenia kwasu foliowego i, jeśli to potrzebne, podawanie kwasu foliowego matce.

W celu zapobieżenia zagrażającemu krwotokiem niedoborowi witaminy K₁ u noworodka można zastosować suplementację witaminy K₁ w ostatnim miesiącu ciąży, chociaż prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia u noworodka spowodowanego niedoborem witaminy K₁ jest małe z uwagi na minimalne działanie na enzymy.

Karmienie piersią

Etosuksymid jest wydzielany do mleka kobiecego. Stężenie etosuksymidu w mleku wynosi około 90% stężenia w osoczu matki. U noworodków następuje prawidłowe wydalanie etosuksymidu. Ostateczna decyzja o ewentualnym przerwaniu leczenia etosuksymidem należy do lekarza.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Petinimid ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Nawet jeśli produkt leczniczy Petinimid stosowany jest zgodnie z zaleceniami, może zmieniać zdolność reagowania u pacjenta w takim stopniu, że uniemożliwi uczestniczenie w ruchu drogowym i obsługiwanie maszyn. Takie działanie jest nasilone, jeśli pacjent spożywa alkohol.

Dlatego pacjenci powinni zupełnie lub przynajmniej na początku leczenia powstrzymać się od prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn lub innych czynności niosących pewne ryzyko.

W każdym przypadku decyzję podejmuje lekarz, który weźmie pod uwagę indywidualne reakcje oraz specyfikę dawkowania.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas leczenia etosuksymidem notowano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR, ang. *severe cutaneous adverse reaction*), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS) (patrz punkt 4.4)

Lista działań niepożądanych

Działania niepożądane pogrupowano według układów i narządów.

Użyto następujących kategorii w celu sklasyfikowania częstości występowania działań niepożądanych:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość nieznana: Eozynofilia, leukopenia, trombocytopenia, pancytopenia, agranulocytoza i niedokrwistość aplastyczna z lub bez zahamowania czynności szpiku.

Wymienionym zaburzeniom krwi mogą towarzyszyć następujące wczesne objawy: podwyższenie temperatury ciała, objawy grypopodobne, zmiany na skórze, grzybica. Leukopenia może być przemijająca, chociaż donoszono o pojedynczych przypadkach zgonów na skutek uszkodzenia szpiku mimo przerwania leczenia (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: Reakcje alergiczne, pokrzywka i inne reakcje skórne, włączając świąd, wysypkę rumieniową, zespół Stevensa-Johnsona i liszaj rumieniowaty.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana: Wysokie dawki mogą powodować zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała.

Zaburzenia psychiczne

Częstość nieznana: Rozdrażnienie, pobudzenie, stany lękowe lub niepokój, agresja, zaburzenia koncentracji – szczególnie u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (patrz punkt 4.4).

W pojedynczych przypadkach zwiększone libido, psychoza paranoidalna, pogłębienie depresji z możliwymi myślami samobójczymi.

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: objawy neurosensoryczne, jak senność, ból głowy, zawroty głowy, nadaktywność, euforia, poirytowanie, zaburzenia chodzenia (ataksja), zmęczenie, zaburzenia snu.

Częstość nieznana: objawy podobne do choroby Parkinsona i światłowstręt.

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: Krótkowzroczność.

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: W przypadku wysokich dawek dobowych lub u pacjentów z wrażliwym żołądkiem mogą wystąpić zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jak niestrawność, nudności, wymioty, czkawka, skurcze, ból brzucha i nadbrzusza, biegunka. Donoszono o obrzęku języka i podniebienia. Te działania niepożądane są zazwyczaj przejściowe, rzadko ciężkie i bardzo rzadko wymagają przerwania leczenia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: zmiany aktywności enzymów wątrobowych, ostra porfiria

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: odbarwienie skóry, twardzina i nadmierne owłosienie, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznana: Zmiany czynności nerek.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Częstość nieznana: Krwawienie z pochwy.

Badania diagnostyczne

Częstość nieznana: albuminuria, wzrost stężenia AspAT i urobilinogenu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Podczas oceny przypadków zatrucia, należy brać pod uwagę możliwość zamierzonego przyjęcia za dużej dawki leku (np. zamiary samobójcze).

Objawy przedawkowania mogą być nasilone, gdy jednocześnie spożyto alkohol i inne leki wpływające na ośrodkowy układ nerwowy.

Objawy przedawkowania

Po przedawkowaniu nasilają się znacznie takie działania niepożądane jak: zmęczenie, letarg, stany depresji lub pobudzenia i czasem poirytowanie. Dodatkowo mogą wystąpić nudności, wymioty, zahamowanie ośrodkowego układu nerwowego, w tym śpiączka i zaburzenia oddychania.

Nie ustalono związku między toksycznością etosuksymidu a stężeniem etosuksymidu w osoczu. Zakres terapeutyczny wynosi 40-100 µg/ml, chociaż opisano stężenie do 150 µg/ml bez żadnych oznak toksyczności. Zazwyczaj objawy i oznaki przedawkowania występują jedynie, gdy stężenie w osoczu przekracza 150 µg/ml. Po przedawkowaniu należy brać pod uwagę długi okres półtrwania etosuksymidu (powyżej 60 godzin u dorosłych i około 30 godzin u dzieci).

Leczenie przedawkowania

Nie jest znane swoiste antidotum. Zaleca się wywołanie wymiotów (z wyjątkiem pacjentów, którzy mogą stracić przytomność, zapaść w śpiączkę lub u których może wystąpić napad drgawkowy) lub płukanie żołądka, podanie węgla aktywnego, wymianę płynów poprzez infuzję oraz leczenie objawowe. Wymagane jest monitorowanie krążenia i oddychania w oddziale intensywnej opieki medycznej.

Ponieważ etosuksymid nie wiąże się z białkami osocza, hemodializa lub dializa otrzewnowa mogą być skuteczne. Nieskuteczna jest wymuszona diureza ani transfuzja wymienna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe

Kod ATC: N03AD01

Etosuksymid wykazuje dobre działanie przeciwdrgawkowe, które uwidacznia się zwłaszcza przy leczeniu napadów nieświadomości. W badaniach na zwierzętach wykazano, że etosuksymid likwiduje drgawki wywołane metrazolem, w dawkach 125 mg/kg masy ciała. Etosuksymid podawany myszom jest stosunkowo nietoksyczny. LD 50 u myszy wynosi 1300 mg/kg. Małpy tolerują dawkę 300 mg/kg masy ciała bez zmian obrazu krwi czy uszkodzeń narządów mięszowych. Badania kliniczne wykazały ogólnie dobrą tolerancję tego leku.

Petinitimid zawiera pochodne sukcyminidu hamujące neurony wzgórzowe i przypuszczalnie pobudzające obwody wzgórzowo-korowe. Ponieważ etosuksymid hamuje powstawanie napadów nieświadomości, nie wpływa zaś na inne rodzaje napadów, może być konieczne zastosowanie innych leków, jeśli występują również np. napady toniczno-kloniczne.

Dzieci i młodzież

W trwającym 20 tygodni podwójnie ślepy randomizowanym badaniu u 453 dzieci w wieku od 2,5 do 13 lat z nowo zdiagnozowaną padaczką wieku dziecięcego z napadami nieświadomości zbadano skuteczność, tolerancję i działanie neuropsychiczne etosuksymidu, kwasu walproinowego i lamotryginy w monoterapii padaczki. U pacjentów przyjmujących etosuksymid lub kwas walproinowy wskaźnik niewystępowania napadów (53% i 58%) był wyższy niż u pacjentów przyjmujących lamotryginę (29%; iloraz szans etosuksymid vs. lamotrygina, 2,66; 95% przedział ufności [CI], 1,65 do 4,28; iloraz szans kwas walproinowy vs. lamotrygina, 3,34; 95% CI, 2,06 do 5,42; $P < 0,001$ dla obu porównań). Zarówno w określonych wcześniej analizach, jak i w analizach post-hoc, etosuksymid powodował mniej spodziewanych działań niepożądanych niż kwas walproinowy (w 16 tygodniu i 20 tygodniu, odsetek badanych z CI = 0,60 lub większym w teście Connersa był większy dla kwasu walproinowego niż etosuksymidu (49% vs. 33%; iloraz szans 1,95; 95% CI, 1,12 do 3,41; $P = 0,03$) i dla lamotryginy (49% vs. 24%; iloraz szans 3,04; 95% CI, 1,69 do 5,49; $P < 0,001$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Etosuksymid wchłaniany jest szybko i całkowicie. Maksymalne stężenie we krwi osiągnięte jest po około 1 do 4 godzin po podaniu.

Stężenie w płynie mózgowo rdzeniowym i ślinie w przybliżeniu odpowiada stężeniu w surowicy.

Dystrybucja:

Wiązanie z białkami osocza jest mniejsze niż 10%.

Metabolizm:

Etosuksymid metabolizowany jest do nieczynnych metabolitów.

Wydalenie:

Wydalenie odbywa się przez nerki: 20% w postaci niezmienionej, reszta w postaci nieczynnych metabolitów.

Okres półtrwania w osoczu wynosi od 48- 60 godzin u dorosłych i od 16 – 58 godzin u dzieci.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne ostre lub przewlekłe obserwowano jedynie w wypadku narażenia przekraczającego w stopniu wystarczającym maksymalne narażenie człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Nie ma opublikowanych danych na temat działania mutagennego ani rakotwórczego etosuksymidu.

Etosuksymid był badany *in vitro* pod kątem działania mutagennego (test Ames, test aberracji chromosomowych) z i bez aktywacji metabolicznej. W żadnym z zastosowanych układów badawczych nie uzyskano wyników wskazujących na potencjał mutagenny. Brak danych z badań na zwierzętach dotyczących potencjału nowotworowego. Jednak doświadczenie kliniczne nie wskazuje na potencjał mutagenny i rakotwórczy.

Badania teratogenności u szczurów wykazały podwyższoną częstość występowania wad wrodzonych i zmian zachowania.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kapsułki zawierają:

Makrogol 400

Skład otoczki:

Żelatyna

Glicerol 85%

Etylu parahydroksybenzoesan sodowy
Propylu parahydroksybenzoesan sodowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Etylowanilina

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

100 kapsułek – 10 blistrów po 10 kapsułek
Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

G.L. Pharma GmbH
Schloßplatz 1
A-8502 Lannach
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/2449

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.06.1999
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.04.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06.10.2021