

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**PETINIMID 250 mg měkké tobolky**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna měkká tobolka obsahuje ethosuximidum 250 mg.

#### Pomocné látky se známým účinkem:

1 tobolka obsahuje 0,725 mg sodné soli ethylparabenu a 0,360 mg sodné soli propylparabenu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka

Měkká želatinová tobolka béžové barvy, uvnitř čirá lepkavá tekutina.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Epileptické absence (záchvaty petit mal s absencemi).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba se zahajuje nízkou dávkou s následující titrací na vyšší dávku.

##### *Dospělí a starší pacienti (>65 let)*

Léčba se zahajuje dávkou 500 mg denně s přírůstkem dávky 250 mg každých pět až sedm dnů do dosažení kontroly onemocnění, obvykle při dávce 1000 až 1500 mg denně. Příležitostně může být u dospělých nutná dávka 2000 mg denně v rozdělených dávkách. Zvýšená opatrnost je zapotřebí při užití dávek nad 1500 mg.

Účinné plazmatické hladiny ethosuximidu se normálně pohybují mezi 40 a 100 mikrogramy/ml (odpovídá 280 až 700 mikromolů/l), ale klinická odpověď by měla být kritériem pro výběr dávky. Plazmatický biologický poločas ethosuximidu je delší než 24 hodin, ale denní dávku – zvláště pokud je vyšší – je vhodnější rozdělit do 2 nebo 3 jednotlivých dávek.

##### *Pediatrická populace*

##### *Děti ve věku do šesti let*

Léčba se zahajuje dávkou 250 mg denně s přírůstkem dávky 250 mg každých sedm dnů do dosažení kontroly onemocnění. Udržovací dávka je určována individuálně. Obecně je okolo 20 – 40 mg/kg tělesné hmotnosti/den.

##### *Děti ve věku nad 6 let*

Léčba se zahajuje dávkou 500 mg denně s přírůstkem dávky 250 mg každých pět až sedm dnů do dosažení kontroly onemocnění, obvykle při dávce 1000 až 1500 mg denně.

U dětí je zapotřebí zvýšené opatrnosti při užití dávek nad 750-1000 mg.

Tato léková forma není vhodná pro děti a pacienty, kteří nejsou schopni polykat tobolky.

V současnosti dostupné klinické údaje týkající se použití ethosuximidu u pediatrické populace jsou popsány v části 5.1.

Ethosuximid může být kombinován s dalšími antikonvulzivy s cílem dosáhnout úspěšné léčby u smíšených typů epilepsie (viz bod 4.4).

#### *Těžká porucha funkce ledvin*

Snížení dávky je indikováno u pacientů s clearance kreatininu do 10 ml/min.

Ethosuximid je dialyzovatelný. Pacienti podstupující hemodialýzu budou proto potřebovat další dávku nebo jiné schéma dávkování. V průběhu 4hodinové dialýzy je odstraněno mezi 39 a 52 % podané dávky.

#### *Těžká porucha funkce jater*

Zvláštní pozornost je nutná, pokud je tento léčivý přípravek podáván pacientům s těžkou poruchou funkce jater. Může být indikováno snížení dávky.

### Způsob podání

Perorální podání.

Denní dávka je obvykle podávána ve dvou rozdělených dávkách.

Tobolky se musí užívat celé a zapít tekutinou během jídla.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku, další sukcinimidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Zvláštní opatrnost je zapotřebí u pacientů s **poruchou jaterních a/nebo renálních funkcí**.

U pacientů s **porfyrií** se ethosuximid používá pouze se zvláštní opatrností.

Opatrnosti je třeba u pacientů s **psychiatrickými/duševními poruchami** (nebo s anamnézou takových poruch). Podávání ethosuximidu může indukovat příznaky, jako je podrážděnost, agitovanost, stavy úzkosti nebo neklidu, agresivita, porucha koncentrace nebo jiné duševní změny (viz bod 4.8).

U **smíšených typů epileptických záchvatů** ethosuximid působí specificky proti záchvatům typu petit mal. Může být nutná dodatečná léčba proti záchvatům typu grand mal pomocí dalších antikonvulziv. Ethosuximid může být kombinován s dalšími antikonvulzivy pro dosažení úspěšné léčby smíšených typů epilepsie.

Pokud je ethosuximid používán samotný u pacientů se smíšenými záchvaty, může se u některých pacientů zvýšit frekvence záchvatů typu grand mal.

**Je doporučeno pravidelné monitorování moči.**

Je třeba věnovat zvláštní pozornost klinickým příznakům **poškození kostní dřeně** (horečka, angína (bolest v krku), krvácení) (viz bod 4.8). Ke zjištění možného poškození kostní dřeně se doporučuje

pravidelně kontrolovat krevní obraz (na počátku měsíčně, po jednom roce každých šest měsíců). Pokud počet leukocytů klesne pod  $3\,500/\text{mm}^3$  nebo je poměr granulocytů nižší než 25 %, je třeba dávku snížit nebo léčbu vysadit. Je třeba také pravidelně kontrolovat jaterní enzymy.

Při léčbě ethosuximidem byly hlášeny **závažné dermatologické reakce**, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). SJS a DRESS mohou být fatální. Zdá se, že u pacientů je nejvyšší riziko těchto reakcí na počátku léčby, přičemž k nástupu reakce dochází ve většině případů během prvního měsíce léčby. Léčba ethosuximidem má být ukončena při prvním výskytu známek a příznaků těžkých kožních reakcí, jako je kožní vyrážka, slizniční léze nebo jakékoli jiné známky hypersenzitivity. V takových případech má antikonvulzivní léčba pokračovat bez přerušení pomocí přípravku, který nepatří do třídy sukcinimidů.

Stejně jako u jiných antikonvulziv nemají být prováděny **změny dávkování** náhle, ale postupným zvyšováním nebo snižováním dávky. To také platí pro přidání nebo vysazení jiného přípravku. Náhlé ukončení antikonvulzivní léčby může vyvolat stav absence (petit mal).

Obecně může být zvaženo **snížení dávky** a následné **vysazení léčby** tímto přípravkem nejdříve po 2 až 3 letech bez záchvatů. Ukončení léčby se provádí postupným snížením dávky v průběhu 4 až 8 týdnů. Děti mohou "vyrůst" ze své dávky (tj. užívat konstantní dávku se zvyšující se tělesnou hmotností); avšak v průběhu procesu by nemělo dojít ke zhoršení EEG.

Kontinuální léčba může vést k **poruše výkonosti**, např. děti a dospívající nemusí dobře prospívat ve škole. Údaje o tomto účinku jsou pro ethosuximid rozporné a nenaznačují jasně, že by ethosuximid mohl mít negativní vliv.

### **Sebevražedné myšlenky**

Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií s 11 různými antiepileptiky ukázala mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování u pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích. Události spojené se sebevraždou se vyskytly ve stejném poměru u všech zkoumaných přípravků a obvykle se vyskytly mezi 2. a 24. týdnem léčby. Ethosuximid nebyl součástí této metaanalýzy. Mechanismus těchto rizik není znám a dostupné údaje nevyklučují možnost zvýšeného rizika u Petinimidu.

Proto by u pacientů měly být sledovány příznaky sebevražedných představ či chování a zvažena vhodná léčba. Pacienti (a osoby poskytující pacientům péči) mají být upozorněni na to, že v případě výskytu symptomů sebevražedného myšlení či chování, mají vyhledat lékařskou pomoc.

**Tento přípravek obsahuje parabeny** (sodná sůl etylparabenu, sodná sůl propylparabenu), které mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

**Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce**, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Ethosuximid je rozsáhle metabolizován – hlavně prostřednictvím cytochromu P450 isoenzymu CYP3A4.

### **Kombinovaná léčba s antiepileptiky**

Léčba kombinací několika antiepileptik vyžaduje zvláštní pozornost. U smíšených typů záchvatů se ethosuximid používá k léčbě petit mal složky záchvatů. Ethosuximid může být kombinován s dalšími antikonvulzivy pro dosažení úspěšné léčby smíšených typů epilepsie. Protože však ethosuximid může vzájemně reagovat se současně používanými antiepileptiky, měly by být plazmatické koncentrace těchto látek pravidelně sledovány.

Bylo hlášeno, že ethosuximid zvyšuje hladiny **fenytoinu**.

Enzymy indukující antiepileptika – karbamazepin, barbituráty, fenytoin zvyšují plazmatickou clearance ethosuximidu.

U většiny pacientů je pozorováno zvýšení nebo snížení sérových koncentrací ethosuximidu, pokud je k léčbě přidán **valproát**.

### **Další interakce**

Byl hlášen výskyt psychotických příznaků nebo známek předávkování ethosuximidem po současném podávání **isoniazidu**.

Je třeba se vyhnout současnému podávání **léčivých přípravků s centrálním tlumivým účinkem**, protože to může vést k zesílení sedativních účinků.

Během léčby ethosuximidem je třeba se vyhnout konzumaci **alkoholu**.

Ačkoli ethosuximid neovlivňuje aktivitu hepatálních enzymů, je třeba opatrnosti při používání hormonální antikoncepce. Bylo hlášeno, že účinnost hormonální antikoncepce může být snížena, pokud jsou současně užívána antiepileptika - včetně ethosuximidu.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Ženy ve fertilním věku musí být před zahájením léčby informovány o nutnosti plánování a sledování těhotenství. Pacientky musí být informovány, aby ihned kontaktovaly svého lékaře, pokud otěhotní během léčby ethosuximidem.

### **Těhotenství**

Ethosuximid přechází přes placentu. U dětí matek léčených ethosuximidem v monoterapii není známá žádná specifická embryopatie. Byl hlášen vztah mezi použitím antikonvulziv u žen s epilepsií a zvýšenou incidencí vrozených malformací u jejich dětí. Riziko výskytu vrozených malformací se zvyšuje 2 až 3násobně u potomků matek užívajících v těhotenství antiepileptickou léčbu ve srovnání s očekávanou incidencí v normální populaci, která je přibližně 3 %. Mezi nejčastější malformace patří rozštěpy rtu, kardiovaskulární malformace a defekty neurální trubice. Kombinovaná farmakologická léčba toto riziko zvyšuje, takže u těhotných pacientek je doporučena monoterapie.

Pacientky mají být informovány o zvýšeném riziku malformací a o dostupnosti antenatálního screeningu.

Během těhotenství, zvláště během prvních tří měsíců, představuje jakékoli použití léků možné riziko. Pokud však není použita nezbytná antikonvulzivní léčba, může to představovat ještě větší riziko pro zdraví matky a plodu. Během těhotenství musí být pečlivě zvážen terapeutický přínos oproti možným rizikům. Dávkování se udržuje na nejnižší možné hladině, zvláště mezi 20. a 40. dnem těhotenství. Může být indikováno pravidelné monitorování koncentrací ethosuximidu v séru matky.

Léčba ethosuximidem nesmí být ukončena v průběhu těhotenství bez souhlasu lékaře, protože náhlé ukončení léčby nebo nekontrolované snížení dávky může vést k epileptickým záchvatům u matky, což může poškodit ji a/nebo její nenarozené dítě.

Při plánování a během těhotenství je doporučováno monitorování hladin kyseliny listové a v případě potřeby suplementace kyselinou listovou.

Pro zabránění možnému deficitu vitamínu K<sub>1</sub> u novorozenců, které vede ke krvácení, může být během posledního měsíce těhotenství vhodná suplementace vitamínem K<sub>1</sub>, i když pravděpodobnost neonatálního krvácení způsobeného deficitem vitamínu K je z pohledu minimální enzymatické indukční aktivity ethosuximidu nízká.

#### Kojení

Ethosuximid se vylučuje do mateřského mléka. Koncentrace ethosuximidu v mateřském mléce jsou přibližně 90 % koncentrací v plazmě matky. Konečné rozhodnutí, zda by mělo být kojení ukončeno během léčby ethosuximidem, je na ošetřujícím lékaři.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Petinimid má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. I když je přípravek Petinimid používán přesně podle doporučení, může být reaktivita ovlivněna v takové míře, že může být narušena schopnost pacientů účastnit se aktivně dopravy nebo obsluhovat stroje.

Pacienti nemají řídit, obsluhovat stroje nebo provádět jiné potenciálně nebezpečné aktivity vůbec nebo alespoň během úvodní fáze léčby. V každém případě bude rozhodnutí provedeno ošetřujícím lékařem, který zváží individuální reakce a specifické použité dávkování.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

V souvislosti s léčbou ethosuximidem byly hlášeny těžké kožní nežádoucí účinky (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4).

##### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou shrnuty do tříd orgánových systémů. S ohledem na jejich incidenci jsou k dispozici pouze nekompletní údaje, proto může být frekvence určena pouze v omezeném rozsahu. Pro klasifikaci nežádoucích účinků jsou použity následující kategorie:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $<1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy krve a lymfatického systému<sup>1</sup></i>	Není známo	Agranulocytóza a aplastická anémie s nebo bez útlumu kostní dřeně, pancytopenie, leukopenie <sup>2</sup> , trombocytopenie, eozinofilie

<i>Poruchy imunitního systému</i>	Velmi vzácné	Sklerodermie
	Není známo	Alergické reakce
<i>Poruchy metabolismu a výživy<sup>3</sup></i>	Méně časté	Snížená chuť k jídlu, abnormální snížení tělesné hmotnosti
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Velmi vzácné	Deprese s možnými sebevražednými sklony, paranoidní psychóza, zvýšené libido
	Není známo	Podrážděnost <sup>4</sup> , agitovanost <sup>4</sup> , úzkost <sup>4</sup> , neklid <sup>4</sup> , agresivita <sup>4</sup> , porucha pozornosti <sup>4</sup>
<i>Poruchy nervového systému</i>	Méně časté	Ospalost, bolest hlavy, vertigo, psychomotorická hyperaktivita, euforie, poruchy chůze/ataxie, porucha spánku
	Velmi vzácné	Dyskineze <sup>5</sup>
	Není známo	Parkinsonismus, fotofobie
<i>Poruchy oka</i>	Není známo	Myopie
<i>Gastrointestinální poruchy<sup>6</sup></i>	Méně časté	Dyspepsie <sup>7</sup> , nauzea <sup>7</sup> , zvracení <sup>7</sup> , škytavka <sup>7</sup> , křeče <sup>7</sup> , bolest epigastria <sup>7</sup> a břicha <sup>7</sup> , průjem <sup>7</sup> . Otok jazyka a patra.
<i>Vrozené familiární a genetické vady</i>	Není známo	Akutní porfyrie
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Velmi vzácné	Hirsutismus
	Není známo	Stevensův-Johnsonův syndrom (SJC), léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), kopřivka a další kožní reakce, včetně svědivé erytematózní vyrážky
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	Není známo	Systémový lupus erythematosus
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Není známo	Albuminurie <sup>8</sup>
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	Není známo	Vaginální krvácení
<i>Vyšetření<sup>9</sup></i>	Není známo	Zvýšení AST a zvýšený urobilinogen v moči

- <sup>1</sup> Tyto abnormality krve mohou souviset s následujícími časnými příznaky: zvýšení tělesné teploty, příznaky podobné chřipce, změny kůže a sliznice.
- <sup>2</sup> Leukopenie může být přechodná, ačkoli byly také hlášeny jednotlivé fatální případy po poškození kostní dřeně i přes ukončení léčby (viz bod 4.4)
- <sup>3</sup> Při vysokých denních dávkách
- <sup>4</sup> Zvláště u pacientů s anamnézou psychiatrických změn (viz bod 4.4)
- <sup>5</sup> Během prvních 12 hodin léčby a obvykle reverzibilní po ukončení podávání ethosuximidu nebo po podání difenhydraminu
- <sup>6</sup> Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle přechodné, vzácně závažné a zřídka vyžadují ukončení léčby
- <sup>7</sup> Při vysokých denních dávkách nebo u pacientů s citlivým žaludkem
- <sup>8</sup> Byly hlášeny změny hodnot funkce ledvin, ale o renální toxicitě ethosuximidu žádné zprávy nejsou
- <sup>9</sup> Byly hlášeny změny jaterních hodnot, ale zprávy o jaterní toxicitě ethosuximidu žádné hlášeny nebyly

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

*Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)*

#### **4.9 Předávkování**

Kdykoli při hodnocení případů intoxikace je třeba zvážit možnost užití více léků (např. sebevražedný pokus).

Příznaky předávkování jsou zesíleny současným užitím alkoholu nebo jiných látek s centrálním depresivním účinkem.

Příznaky předávkování

V případě předávkování se výrazněji projevuje únava, letargie, stavy deprese nebo agitovanosti a někdy také podrážděnost. Kromě toho se může objevit nauzea, zvracení a útlum CNS, včetně kómatu a útlumu dýchání.

Vztah mezi toxicitou ethosuximidu a plazmatickými koncentracemi ethosuximidu nebyl stanoven. Terapeutické rozmezí je 40 až 100 mikrogramů/ml, ačkoli byly hlášeny koncentrace až 150 mikrogramů/ml bez jakýchkoli známek toxicity. Obecně se očekávají příznaky a známky předávkování pouze při překročení plazmatických koncentrací 150 mikrogramů/ml.

V případech intoxikace musí být zvážen dlouhý biologický poločas ethosuximidu (až 60 hodin u dospělých, přibližně 30 hodin u dětí).

#### Léčba předávkování

Není známo specifické antidotum. Indukované zvracení (kromě případů, kdy hrozí riziko ztráty vědomí, kómatu nebo rozvoje křečí) nebo výplach žaludku, podání aktivního uhlí, náhrada tekutin infuzí a symptomatická léčba. Je nutné monitorování oběhových a respiračních funkcí na jednotce intenzivní péče.

Protože ethosuximid se neváže na plazmatické bílkoviny, může být užitečná hemodialýza nebo peritoneální dialýza. Forsírovaná diuréza a výměnná transfúze nejsou účinné.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptika, sukcinimidy

ATC kód: N03AD01

Mechanismus účinku

Antikonvulzivní účinek ethosuximidu je pravděpodobně důsledkem kombinace přímých a nepřímých účinků (aktivita  $Ca^{++}$ ,  $Na^{+}$  a  $K^{+}$  kanálu v talamických a kortikálních regionech, ovlivnění hladin GABA a glutamátu), což ovlivňuje různé oblasti mozku.

Na EEG ethosuximid potlačuje paroxyzmální aktivitu 3Hz hrotů vln, která obvykle souvisí se ztrátou vědomí a typickými záchvaty typu petit mal.

Terapeutické plazmatické hladiny jsou v rozmezí 40 až 100 mikrogramů/ml; jednotlivé případy koncentrací až 150 mikrogramů/ml jsou nutné pro dosažení odpovídajícího terapeutického účinku. Plazmatické hladiny přesahující 150 mikrogramů/ml mohou vést k toxickým účinkům.

Ethosuximid zřejmě působí selektivně tím, že ovlivňuje motorické kortikální regiony, čímž zvyšuje reakční práh CNS na konvulzivní podněty. Snižuje náchylnost k záchvatům a frekvenci záchvatů.

Pediatrická populace

Ve dvojitě zaslepené, randomizované studii trvající 20 týdnů u 453 dětí ve věku 2,5 až 13 let s nově diagnostikovanou dětskou epilepsií typu absencí byla hodnocena účinnost, tolerance a neuropsychologické účinky ethosuximidu, kyseliny valproové a lamotriginu v monoterapii. Pacienti léčení buď ethosuximidem nebo kyselinou valproovou měli vyšší četnost doby bez záchvatů (53 % a 58 %, v uvedeném pořadí) než pacienti na lamotriginu (29 %; poměr šancí u ethosuximidu vs lamotrigin,

2,66; 95% interval spolehlivosti [IS], 1,65 až 4,28; poměr šancí u kyseliny valproové vs. lamotriginu, 3,34; 95% IS, 2,06 až 5,42;  $p < 0,001$  pro obě srovnání). Jak v předem specifikované, tak v post hoc analýze vedl ethosuximid k menším účinkům na pozornost v porovnání s kyselinou valproovou (v 16. a 20. týdnu, procento subjektů se skóre indexu spolehlivosti 0,60 nebo vyšším v Connerově testu kontinuální výkonnosti bylo vyšší ve skupině kyseliny valproové než ve skupině ethosuximidu (49 % vs. 33 %; poměr šancí, 1,95; 95% IS, 1,12 až 3,41;  $p = 0,03$ ) a ve skupině lamotriginu (49 % vs. 24 %; poměr šancí, 3,04; 95% IS, 1,69 až 5,49;  $p < 0,001$ ).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Ethosuximid se rychle a úplně vstřebává. Jeho biologická dostupnost je 95 až 100 %.

Maximální plazmatické koncentrace jsou dosaženy přibližně 1 až 4 hodiny po užití 1g ethosuximidu (18 až 24 mikrogramů/ml). U dětí (7 až 8,5 roku nebo 12,9 až 24,4 kg tělesné hmotnosti) byly dosaženy maximální plazmatické koncentrace 28,0 až 50,9 mikrogramů/ml 3 až 7 hodin po jednorázovém podání 500 mg ethosuximidu.

Během dlouhodobého podávání dávky 20 mg na kg tělesné hmotnosti u dětí byly dosaženy plazmatické koncentrace přibližně 50 mikrogramů/ml. U dospělých jsou podobné koncentrace dosaženy při dávce 15 mg na kg tělesné hmotnosti.

### Distribuce

Distribuční objem ethosuximidu je 0,7 l/kg nezávisle na věku. Vazba na plazmatické proteiny je nižší než 10 %; koncentrace v mozkomíšním moku a slinách odpovídají koncentracím v séru.

Ethosuximid přechází přes placentární bariéru a vylučuje se také do mateřského mléka. Fetální koncentrace ethosuximidu a koncentrace u novorozence jsou podobné jako u matky. Koncentrace ethosuximidu v mateřském mléce jsou přibližně 90 % koncentrací v plazmě matky.

### Biotransformace

Ethosuximid je rozsáhle metabolizován – hlavně prostřednictvím cytochromu P450 isoenzymu CYP3A a v malém rozsahu prostřednictvím CYP2E a CYP2C/B – oxidací v játrech. Tvoří se několik (pravděpodobně farmakologicky neúčinných) metabolitů, které jsou vylučovány ledvinami částečně ve formě glukuronidových konjugátů. Hlavní metabolity jsou dva diastereomery 2-(hydroxyetyl)-2-metylsukcinimid a 2-etyl-2-metyl-3-hydroxysukcinimid.

### Eliminace

Plazmatický biologický poločas ethosuximidu je 40 až 60 hodin u dospělých a přibližně 30 hodin u dětí. Eliminace probíhá v ledvinách a přibližně 20 % podané dávky se vyloučí v nezměněné podobě a metabolity jsou vyloučeny buď ve formě glukuronidů nebo v nevázané formě.

### Linearita, ustálený stav, pediatrická populace

Ethosuximid má lineární kinetiku.

Koncentrace v ustáleném stavu jsou dosaženy 8 až 10 dnů po zahájení léčby. Při stejných perorálních dávkách byla pozorována široká interindividuální variabilita plazmatických koncentrací. Zvýšení

plazmatických koncentrací vykazuje linearitu dávky; při denní perorální dávce 1 mg na kg tělesné hmotnosti může být očekáváno zvýšení plazmatické koncentrace o 2 až 3 mikrogramy/ml (1 až 2 mikrogramy/ml u dětí). Mladší děti proto vyžadují větší dávky než starší děti.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Účinky v neklinických studiích způsobujících akutní a chronickou toxicitu byly pozorovány pouze při expozicích, které byly považovány za dostatečně vyšší než maximální expozice u člověka, což ukazuje na malý význam pro klinické použití.

Nejsou publikována žádná data o mutagenitě nebo kancerogenitě ethosuximidu. Mutagenita ethosuximidu byla hodnocena *in vitro* (Amesův test, test chromozomové aberace) s metabolickou aktivací a bez ní. Žádný z použitých systémů neprokázal mutagenní potenciál. Nejsou k dispozici žádné údaje o tumorigenním potenciálu z dlouhodobých studií u zvířat.

Studie teratogenity u potkanů a myši prokázaly vyšší incidenci malformací a změn chování u juvenilních potkanů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Sodná sůl ethylparabenu (E 214)

Sodná sůl propylparabenu (E 217)

Makrogol 400

Želatina

Glycerol 85%

Ethylvanilin

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVDC/Al blistr obsahující 50 nebo 100 měkkých tobolek,

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502, Lannach, Rakousko

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

21/634/70-C

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 9. 2. 1971

Datum posledního prodloužení registrace: 25. 11. 2009

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

7. 10. 2021