

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ethosuximide Strides 250 mg zachte capsules

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 250 mg ethosuximide.

Hulpstof met bekend effect:

Elke capsule bevat 36 mg sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule.

Rood gekleurde, langwerpige, zachte gelatine capsules met daarin een kleurloos tot rood gekleurde dikvloeibare vloeistof.

Afmetingen:  $18,8 \pm 0,5$  mm lengte en  $7,8 \pm 0,5$  mm breedte.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

- Absence-epilepsie, alsook complexe en atypische absences;
- Myoclonisch-astatisch petit mal en myoclonische aanvallen bij adolescenten (impulsief petit mal), als andere geneesmiddelen niet goed werken en/of niet goed worden verdragen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De dosering dient individueel te worden bepaald op basis van de plasmaspiegels.

##### Volwassenen, oudere patiënten en kinderen van 6 jaar of ouder

Start met een lage dosis - 500 mg per dag waarna de dosis geleidelijk wordt verhoogd in stappen van 250 mg elke vijf tot zeven dagen tot de aanvallen onder controle zijn met een dagelijkse dosis van 1000-1500 mg. Soms kan 2000 mg, toegediend in verschillende doses, nodig zijn.

##### Kinderen tussen 0 en 6 jaar

Niet alle doseringen zijn mogelijk met de zachte capsules.

Kinderen in de leeftijd van 0 tot 6 jaar en mensen die geen capsules kunnen slikken, dienen ethosuximide in vloeibare vorm oraal toegediend te krijgen.

De momenteel beschikbare klinische onderzoeksgegevens met betrekking tot het gebruik van ethosuximide bij kinderen staan beschreven in rubriek 5.1.

De werkzame plasmaspiegels ethosuximide liggen normaal gesproken tussen 40 en 100 mcg per ml. De dosis hangt echter af van de klinische respons van de patiënt. De halfwaardetijd van ethosuximide in het plasma is meer dan 24 uur. Dat betekent dat de dagelijkse dosis als één enkele dosis kan worden ingenomen, mits het geneesmiddel goed wordt verdragen.

Hogere dagelijkse doses moeten in twee of drie enkelvoudige doses worden ingenomen.

De kans op dosisafhankelijke bijwerkingen kan worden verminderd door zorgvuldige dosering (lage startdosis aan het begin van de behandeling, geleidelijke verhoging van de dosis) en door het geneesmiddel tijdens of na de maaltijd in te nemen.

Anti-epileptische behandelingen zijn in principe langdurige behandelingen. Een specialist (neuroloog, kinderneuroloog) moet op individuele basis bepalen wanneer er met ethosuximide wordt begonnen, hoe lang de behandeling duurt en wanneer de behandeling wordt gestaakt.

In het algemeen geldt dat de dosis niet moet worden verlaagd en stopzetting van de behandeling niet moet worden overwogen voordat de patiënt gedurende 2-3 jaar aanvalvrij is.

Als het gebruik van het geneesmiddel wordt stopgezet, moet de inname worden afgebouwd door de dosis over een periode van één tot twee jaar geleidelijk te verlagen.

Bij kinderen dient erop gelet te worden dat ze de dosis niet ontgroeien en de EEG-bevindingen niet verslechteren.

Bijzondere patiëntengroepen

#### Hemodialysepatiënten

Ethosuximide is dialyseerbaar. Hemodialysepatiënten moeten daarom een aanvullende dosis of een ander doseringsschema krijgen. Tijdens een dialyseperiode van vier uur, wordt 39% tot 52% van de ingenomen dosis verwijderd.

#### Wijze van toediening

Ethosuximide Strides is voor oraal gebruik.

De capsules kunnen tijdens of na de maaltijd worden ingenomen, indien gewenst met wat water.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere succinimiden of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Als zich dyskinesieën voordoen (zie rubriek 4.8), moet de behandeling met ethosuximide worden gestaakt en moet er indien nodig intraveneus difenhydramine worden toegediend.

Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan klinische symptomen van beenmergschade (koorts, angina, hemorragie). Het is raadzaam het bloedbeeld regelmatig te controleren (aanvankelijk maandelijks en na één jaar om de zes maanden), met name bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie om eventuele beenmergdepressie en trombocytopenie (mogelijk met fatale afloop) op te merken. Bij een leukocytentelling van minder dan  $3500/\text{mm}^3$  of een percentage granulocyten van minder dan 25%, dient de dosis te worden verlaagd of de behandeling volledig te worden stopgezet. De leverenzymen dienen ook regelmatig gecontroleerd te worden.

Met name bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychische stoornissen kunnen psychische bijwerkingen (zie rubriek 4.8, paranoïde en hallucinante symptomen, angst, agitatie) optreden. Om die reden dient men extra voorzichtig te zijn bij behandeling van deze groep patiënten met ethosuximide.

### Zelfmoordgedachten en -gedrag

Zelfmoordgedachten en -gedrag zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met anti-epileptica voor verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken met anti-epileptica laat ook een lichte toename van het risico op zelfmoordgedachten en -gedrag zien. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico voor ethosuximide niet uit.

Patiënten dienen daarom nauwkeurig te worden gecontroleerd op tekenen van zelfmoordgedachten en -gedrag en passende behandeling dient in overweging te worden genomen. Patiënten (en hun verzorgers) moeten erop gewezen worden dat als zich tekenen van zelfmoordgedachten of -gedrag voordoen, er medisch advies moet worden ingewonnen.

#### Opmerking:

Om gegeneraliseerde aanvallen, die vaak met complexe en atypische absences gepaard gaan, te voorkomen, kan ethosuximide gecombineerd worden met goed werkende anti-epileptica (bijvoorbeeld primidon of fenobarbital). Een extra preventieve behandeling voor grand mal mag alleen worden gegeven in geval van absence-epilepsie bij kinderen in de schoolgaande leeftijd.

Bij patiënten met gecombineerde vormen van epilepsie kan ethosuximide gegeneraliseerde aanvallen opwekken. Wanneer van bestaande medicatie op ethosuximide wordt overgestapt of wanneer de behandeling met ethosuximide wordt gestaakt, dient dit geleidelijk te gebeuren.

Ethosuximide 250 mg capsules dienen altijd geleidelijk te worden afgebouwd.

#### *Hulpstoffen met bekend effect:*

Er dient rekening te worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en voedingsmiddelen die sorbitol (of fructose) bevatten.

De aanwezigheid van sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan de biologische beschikbaarheid van andere, gelijktijdig toegediende geneesmiddelen voor oraal gebruik beïnvloeden.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Met name de volgende interactie van ethosuximide met andere geneesmiddelen dient in acht te worden genomen:

Als Ethosuximide Strides 250 mg zachte capsules worden toegediend in combinatie met andere anti-epileptica, dient de dosis van ethosuximide en/of de andere anti-epileptica te worden aangepast op basis van de respons van de patiënt.

### Effecten van andere geneesmiddelen op ethosuximide

De gelijktijdige toediening van carbamazepine verhoogt de plasmaklaring van ethosuximide. Bij de meeste patiënten kan valproïnezuur de plasmaconcentratie van ethosuximide verhogen.

### Effecten van ethosuximide op andere geneesmiddelen

Ethosuximide verandert de plasmaconcentratie van andere anti-epileptica zoals primidon, fenobarbital en fenytoïne doorgaans niet aangezien ethosuximide geen enzyminductor is. Individuele gevallen van verhoogde fenytoïneconcentraties zijn echter gemeld bij gelijktijdige toediening van ethosuximide. De hoeveelheid ethosuximide in het bloed kan toenemen door isoniazide.

Het is raadzaam de serumconcentraties van de afzonderlijke stoffen regelmatig te bepalen.

Het gelijktijdig gebruik van ethosuximide en geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel aantasten, alcohol of stoffen die convulsies uitlokken dient te worden vermeden.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen voordat met de behandeling met ethosuximide wordt begonnen door hun arts geïnformeerd te worden over de noodzaak om een zwangerschap te plannen en te monitoren. Patiënten dient geadviseerd te worden hun arts onmiddellijk op de hoogte te brengen als ze zwanger worden tijdens de behandeling.

### Zwangerschap

In het algemeen is het niet wenselijk de anti-epileptische behandeling tijdens een zwangerschap te staken zonder de toestemming van een arts, aangezien het plotseling staken van de behandeling of een ongecontroleerde verlaging van de dosis kan resulteren in de terugkeer van de epileptische aanvallen waardoor de zwangere vrouw en/of het geboren kind schade kunnen oplopen. Ethosuximide passeert de placenta.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Er zijn geen specifieke aangeboren afwijkingen waargenomen bij kinderen van moeders die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan monotherapie met ethosuximide. Het risico op afwijkingen tijdens de anti-epileptische behandeling is verhoogd met een factor 2 tot 3 in vergelijking met de verwachte incidentie van ongeveer 3% in de algemene populatie. De afwijkingen die het vaakst zijn gemeld, zijn gespleten lip, cardiovasculaire misvormingen en neuralebuisdefecten. Waar mogelijk dient tijdens de zwangerschap de voorkeur te worden gegeven aan monotherapie aangezien behandelingen met meerdere anti-epileptica in verband worden gebracht met een hoger risico op aangeboren afwijkingen.

Patiënten dienen geïnformeerd te worden over het verhoogde risico op afwijkingen en er dienen prenatale diagnostische onderzoeken te worden aangeboden.

De laagst werkzame dosis ethosuximide waarbij de aanvallen onder controle zijn, mag niet worden overschreden, vooral niet tijdens de 20ste en 40ste dag van de zwangerschap. De concentratie ethosuximide in het serum van de zwangere vrouw dient te worden bewaakt.

Sommige anti-epileptica kunnen foliumzuurdeficiëntie veroorzaken. Aldus wordt gebruik van foliumzuursupplementen - in doses die voor alle zwangere vrouwen gebruikelijk zijn - sterk aanbevolen. Om te voorkomen dat er bloedingscomplicaties optreden bij de pasgeborene als gevolg van mogelijke vitamine K-deficiëntie, hetgeen is gemeld na maternaal gebruik van sommige anti-epileptica, kan worden overwogen de moeder gedurende de laatste weken van de zwangerschap vitamine K toe te dienen. Voor de pasgeborene wordt parenterale toediening van vitamine K direct na de geboorte aangeraden.

### Borstvoeding

Ethosuximide wordt uitgescheiden in de moedermelk en bereikt concentraties tot 94% van de maternale serumconcentraties. Er kunnen bijwerkingen optreden bij de zuigeling, zoals prikkelbaarheid, moeite met drinken (slecht zuigreflex) en slaperigheid. Borstvoeding wordt daarom niet aangeraden tijdens behandeling met ethosuximide.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Tijdens de aanpassingsfase, bij hogere doses en in combinatie met andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel beïnvloeden, kan het reactievermogen dusdanig verstoord zijn dat de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, worden aangetast. Dit kan zelfs het geval zijn als ethosuximide wordt ingenomen zoals voorgeschreven, en vooral in combinatie met alcohol. Om die reden mogen patiënten, in elk geval gedurende de aanpassingsfase van de behandeling, niet rijden, geen machines bedienen en geen andere potentieel gevaarlijke activiteiten uitvoeren. Het besluit zal per geval worden genomen door de behandelend arts, waarbij rekening wordt gehouden met de individuele respons van de patiënt en de betreffende dosis.

## **4.8 Bijwerkingen**

De frequentie van mogelijke bijwerkingen wordt gedefinieerd aan de hand van de volgende indeling:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )  
 Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )  
 Soms ( $> 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )  
 Zelden ( $> 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )  
 Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )  
 Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen het therapeutische dosisbereik komen bijwerkingen vaak voor en zijn er bijwerkingen waargenomen bij ongeveer 1/6 van de patiënten. Het gaat daarbij meestal om misselijkheid, braken, singultus (hik) en buikpijn.

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen:</b>	
Zelden	Leukopenie*, trombocytopenie*, agranulocytose*, eosinofilie*
Niet bekend	In op zichzelf staande gevallen zijn aplastische anemie* en pancytopenie* gemeld
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Soms	Gewichtsverlies, verlies van eetlust
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Zelden	Nefrotisch syndroom
<b>Psychische stoornissen</b>	
Soms	Ontwenning, angst, slaapstoornissen
Zelden	Paranoïde en hallucinante fenomenen die zich over een periode van dagen en weken ontwikkelen
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Soms	Ernstige hoofdpijn, ataxie, lethargie
Niet bekend	Er zijn een aantal op zichzelf staande gevallen van dyskinesie gemeld in de eerste 12 uur na het begin van de behandeling; deze bijwerking verdween snel na stopzetting van ethosuximide of toediening van difenhydramine.
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Vaak tot zeer vaak	Singultus
<b>Oogaandoeningen</b>	
Niet bekend	Myopie
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Vaak tot zeer vaak	Misselijkheid, braken, buikpijn
Soms	Diarree, constipatie
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zelden	Lupus erythematoses variërend in ernst*
Niet bekend	Allergische huidreacties* zoals exantheem, maar ook de ernstige gegeneraliseerde vorm van Stevens-Johnson-syndroom* kunnen voorkomen.
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	

Niet bekend	Vaginaal bloedverlies
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Niet bekend	Prikkelbaarheid, nachtmerries, moeite met concentreren, agressiviteit

\* Effect onafhankelijk van de dosis (zie ook rubriek 4.2)

In de meeste gevallen van leukopenie keerde het bloedbeeld weer terug naar normaal nadat de dosis was verlaagd of de behandeling was gestaakt. In sommige gevallen werden patiënten die leukopenie kregen na gebruik van andere anti-epileptica naar tevredenheid behandeld met alleen ethosuximide.

Patiënten dient geadviseerd te worden onmiddellijk medische hulp in te roepen voor een volledig bloedbeeld als er symptomen ontstaan zoals koorts, zere keel, mondzweren, blauwe plekken of bloedingen.

Ethosuximide kan, als het als monotherapie wordt gebruikt voor gemengde typen epilepsie, de frequentie van gegeneraliseerde tonisch-clonische (grand mal) aanvallen bij sommige patiënten verhogen.

Er zijn psychotische toestanden gemeld waarvan men veronderstelt dat ze geïnduceerd of verergerd werden door de anti-epileptische behandeling.

Lupus-achtige reacties zijn soms gemeld bij kinderen die ethosuximide kregen, variërend van ernstige systemische immunologische aandoeningen, bijv. nefrotisch syndroom, doorgaans met volledig herstel na het staken van het geneesmiddel, tot de detectie van antinucleaire antilichamen zonder klinische kenmerken.

In de regel verdwijnen de bijwerkingen als de dosis wordt verlaagd. Ze keren doorgaans niet terug na de daaropvolgende dosisescalatie. Wanneer er echter sprake is van bijwerkingen die onafhankelijk van de ingenomen dosis optreden en reversibel zijn, dient het gebruik van het geneesmiddel te worden gestaakt. Deze bijwerkingen kunnen terugkeren wanneer het geneesmiddel opnieuw wordt ingenomen.

Langdurig gebruik kan de prestaties van de patiënt beïnvloeden, bijvoorbeeld de schoolprestaties van kinderen en jongeren.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Bij de beoordeling van overdosering dient als eerste mogelijke meervoudige intoxicatie niet te worden uitgesloten. Er kunnen bijvoorbeeld meerdere geneesmiddelen zijn ingenomen met een zelfmoordintentie. De symptomen van overdosering worden versterkt onder invloed van alcohol en andere middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken.

#### Symptomen

Ethosuximide kan misselijkheid, braken, hoofdpijn, duizeligheid, anorexie, ataxie, tremor, (motorische) rusteloosheid, vermoeidheid, lethargie, depressie, prikkelbaarheid, choreatiforme bewegingen, CSZ depressie (leidend tot coma), hypotensie en ademhalingsdepressie veroorzaken. Door de lange halfwaardetijd kunnen de effecten lang aanhouden. Er kan ook schade aan de lever en nieren optreden. Idiosyncratische reacties kunnen bestaan uit huiduitslag, erytheem, bloeddyscrasieën, allergische reacties, systemische lupus erythematodes, gedragsveranderingen en psychoses.

## Behandeling

Absorptie kan voorkomen worden door het opwekken van braken of maagspoelen, gevolgd door toediening van actieve kool (adsorbens) en natriumsulfaat (laxans). Opname op de intensive care is geïndiceerd. Indien nodig kan hemodialyse worden toegepast. Verdere behandeling dient ondersteunend en symptomatisch te zijn.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptische, succinimide-derivaten

ATC-code: N03AD01

#### Werkingsmechanisme

Ethosuximide is een anti-epilepticum uit de klasse van de succinimiden dat meerdere werkingsmechanismen lijkt te hebben. De werking van ethosuximide bij absence-epilepsie lijkt primair te berusten op de remming van T-type-calciumkanalen in de thalamus.

#### Kinderen en jongeren tot 18 jaar

In een dubbelblind, gerandomiseerd, 20-weken-durend onderzoek bij 453 kinderen in de leeftijd van 2,5 tot 13 jaar met pas gediagnosticeerde absence-epilepsie op de kinderleeftijd, werden de werkzaamheid, de verdraagbaarheid en de neurologische effecten van ethosuximide, valproïnezuur en lamotrigine als monotherapie bij absence-epilepsie op de kinderleeftijd onderzocht. De kinderen die werden behandeld met ethosuximide of valproïnezuur hadden hogere faalvrije percentages (respectievelijk 53% en 58%) dan de kinderen die lamotrigine kregen (29%; odds ratio bij ethosuximide vs. lamotrigine, 2,66; 95% betrouwbaarheidsinterval [BI], 1,65 tot 4,28; odds ratio bij valproïnezuur vs. lamotrigine, 3,34; 95% BI, 2,06 tot 5,42;  $p < 0,001$  voor beide vergelijkingen). In beide vooraf gespecificeerde en post-hoc-analyses resulteerde ethosuximide in minder aandachtseffecten dan valproïnezuur (in week 16 en week 20 was het percentage patiënten met een Betrouwbaarheidsindexscore van 0,60 of hoger in de Conners' Continuous Performance Test in de valproïnezuurgroep hoger dan in de ethosuximidegroep (49% vs. 33%; odds ratio, 1,95; 95% BI, 1,12 tot 3,41;  $P = 0,03$ ) en de lamotriginegroep (49% vs. 24%; odds ratio, 3,04; 95% BI, 1,69 tot 5,49;  $p < 0,001$ ).

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Ethosuximide wordt goed uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd en in hoge mate gemetaboliseerd in de lever. Ethosuximide wordt na orale toediening praktisch volledig geabsorbeerd. Bij drie proefpersonen werden 1-4 uur na inname van 1 g ethosuximide  $C_{max}$ -waarden van 18-24 mcg/ml gemeten.

Bij volwassenen die langdurig werden behandeld met een dosis van ongeveer 15 mg/kg lichaamsgewicht werd een plasmaconcentratie van ongeveer 50 mcg/ml gemeten. Bij een orale dosis van 1 mg/kg per dag wordt een plasmaconcentratie van 2-3 mcg/ml verwacht.

Men verwacht dat de steady state 8-10 dagen na de start van de behandeling wordt bereikt. Ondanks significante interindividuele verschillen in de plasmaconcentraties bij dezelfde orale dosis, werd een dosislineaire afhankelijkheid van de plasmaconcentratie vastgesteld.

De therapeutische plasmaconcentratie van ethosuximide is 40-100 mcg/ml. Plasmaconcentraties van meer dan 150 mcg/ml kunnen toxische effecten hebben.

#### Distributie

Ethosuximide wordt in hoge mate door het lichaam heen gedistribueerd, maar bindt zich niet significant aan plasmaproteïnen, dus de speekselconcentraties kunnen mogelijk voor controles worden gebruikt.

Die piekserumconcentraties doen zich 1 tot 7 uur na toediening van een enkelvoudige orale dosis voor.

De therapeutische niveaus liggen tussen 40 en 100 mcg/ml. Het middel heeft een lange eliminatiehalfwaardetijd: 40-60 uur bij volwassenen en 30 uur bij kinderen. Het schijnbare verdelingsvolume wordt gespecificeerd als ongeveer 0,7 l/kg lichaamsgewicht.

### Biotransformatie

Ethosuximide wordt in hoge mate gemetaboliseerd in de lever door oxidatie. Er worden verschillende metabolieten geproduceerd, met name de twee diastereomeren van 2-(1-hydroxyethyl)-2-methylsuccinimide en van 2-ethyl-2-methyl-3-hydroxysuccinimide. De metabolieten zijn waarschijnlijk inactief.

### Eliminatie

Ethosuximide wordt uitgescheiden in de urine, hoofdzakelijk in de vorm van zijn metabolieten. De belangrijkste metabolieten van ethosuximide, de twee diastereomeren van 2-(1-hydroxyethyl)-2-methylsuccinimide en van 2-ethyl-2-methyl-3-hydroxysuccinimide worden deels geconjugeerd en via de nieren uitgescheiden als glucuronide.

Na een enkelvoudige orale dosis van 13,1-18,0 mg ethosuximide/kg lichaamsgewicht, toegediend aan 12 mannelijke proefpersonen (20-23 jaar, 57,2-114,8 kg lichaamsgewicht) werden plasmahalfwaardetijden van 38,5-66,6 uur gemeten.

Na een enkelvoudige dosis van 500 mg ethosuximide (capsules), toegediend aan vijf kinderen, werden plasmahalfwaardetijden van 25,7-35,9 uur gemeten. Met de orale oplossing bedroegen de plasmahalfwaardetijden 24,8-41,7 uur.

### *Overgang in de moedermelk*

Ethosuximide gaat over in de moedermelk; de verhouding van de ethosuximideconcentratie in de moedermelk vs. plasma is gespecificeerd als  $0,94 \pm 0,06$ .

### *Pediatrische patiënten*

In een onderzoek bij kinderen (7-8,5 jaar, 12,9-24,4 kg lichaamsgewicht) werden 3-7 uur nadat de kinderen een enkelvoudige dosis van 500 mg ethosuximide hadden gekregen,  $C_{max}$ -waarden van 28,0-50,9  $\mu\text{g/ml}$  gemeten.

Langdurige behandeling van kinderen met 20 mg/kg lichaamsgewicht brengt een plasmaconcentratie tot stand van ongeveer 50  $\mu\text{g/ml}$ . Bij kinderen levert een orale dagelijkse dosis van 1 mg/kg een plasmaconcentratie op van 1-2  $\mu\text{g/ml}$ . Om die reden hebben jongere kinderen een iets hogere dosis nodig dan oudere kinderen.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van acute toxiciteit en toxiciteit bij herhaalde dosering.

In in-vitro-onderzoeken vertoonde ethosuximide geen risico op mutageniciteit of chromosoomafwijkingen.

Langetermijnonderzoeken naar het carcinogene potentieel bij dieren zijn niet uitgevoerd.

Embryotoxiciteitsonderzoeken bij ratten en muizen brachten een hogere incidentie van misvormingen en gedragsveranderingen aan het licht.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### **Inhoud van de capsule**

Macrogol 400

#### **Capsulehulzen**

Gelatine

Glycerol (E422)

Vloeibaar sorbitol (niet-kristalliseerbaar)



FD&C Rood Nr.3 (E127)  
Gezuiverd water

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopend: 24 maanden.  
Na opening: 60 dagen

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.  
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Een flesverpakking bestaande uit een hogedichtheidspolyethyleen fles met een witte, ondoorzichtige polypropyleen sluiting die moeilijk te openen is voor kinderen. Elke HDPE-fles is verpakt in een kartonnen doosje.

Verpakkingsgrootten: 28, 56, 100 en 112 zachte capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Strides Pharma (Cyprus) Limited  
Themistokli Dervi, 3, Julia House,  
Nicosia  
1066 Cyprus

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 123574

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 augustus 2019

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**