

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ethymal 250 mg/4 ml, siroop

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De siroop bevat 62,5 mg ethosuximide per ml (250 mg/4 ml).

Hulpstoffen met bekend effect: Ethymal 250 mg/4 ml bevat 600 mg sucrose, 5 mg natriumbenzoaat (wat overeenkomt met 4 mg benzoëzuur), 12 mg propyleenglycol en in totaal 1,47 mg natrium per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Siroop.

Ethymal 250 mg/4 ml is een gele vloeistof met een pH tussen 6 en 7.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Absences (petit mal).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering dient individueel te worden vastgesteld op geleide van de serumspiegel.

Kinderen onder de 3 jaar

Aanvankelijk 10 mg/kg lichaamsgewicht per dag in 1-2 doses. Onderhoudsdosering: 20-40 mg/kg lichaamsgewicht per dag in 1-2 doses.

Kinderen tussen de 3 en 6 jaar

Beginnen met 2 maal per dag 125 mg.

Kinderen ouder dan 6 jaar en volwassenen

Beginnen met 2 maal per dag 250 mg.

Bij ambulante behandeling kan men de dagdosis om de 7 dagen, en bij klinische behandeling om de 4 dagen verhogen met 125 mg tot de optimale dosering bereikt is. Deze zal doorgaans een hoeveelheid van 1500-2000 mg per dag (1000 mg onder de zes jaar) niet te boven gaan.

Oudere kinderen en volwassenen zullen normaal gesproken ethosuximide in capsulevorm gebruiken.

Beschikbare gegevens uit klinisch onderzoek met betrekking tot het gebruik van ethosuximide bij kinderen worden beschreven in rubriek 5.1.

Wijze van toediening

De siroop kan indien gewenst met wat water worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof ethosuximide, voor andere succinimiden of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het optreden van suïcidale ideevorming en -gedrag is gemeld bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met anti-epileptica laat ook een kleine toename van het risico zien op suïcidale ideevorming en gedrag. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico voor Ethymal niet uit.

Patiënten moeten daarom nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale ideevorming en -gedrag en een geschikte behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en hun verzorgers) moeten erop gewezen worden dat indien er zich tekenen van suïcidale ideevorming of -gedrag voordoen er medisch advies ingewonnen moet worden.

Bij patiënten met gecombineerde vormen van epilepsie kan ethosuximide gegeneraliseerde insulten provoceren. Zowel bij het overgaan van bestaande medicatie op ethosuximide als bij het staken van ethosuximide dient geleidelijkheid betracht te worden. Speciale aandacht moet worden besteed aan klinische symptomen van beenmergbeschadiging (koorts, angina pectoris, bloeding) (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen om het bloedbeeld regelmatig te controleren (aanvankelijk maandelijks, na een jaar om de zes maanden) om mogelijke beenmergbeschadiging vast te stellen. Bij een leukocytenaantal van minder dan 3500/mm³ of een granulocytenratio van minder dan 25% dient de dosis te worden verlaagd of de therapie te worden gestaakt. De leverenzymen moeten ook regelmatig worden gecontroleerd.

Dit geneesmiddel bevat 1,47 mg natrium per ml, wat overeenkomt met 0,15% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 gram natrium voor een volwassene.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Ernstige huidreacties

Ernstige dermatologische reacties, waaronder het Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), zijn gemeld bij de behandeling met ethosuximide. SJS en DRESS kunnen fataal zijn. Patiënten lijken het grootste risico op deze reacties te lopen aan het begin van de behandeling, waarbij het begin van de reactie in de meeste gevallen binnen de eerste maand van de behandeling plaatsvindt. Ethosuximide moet worden stopgezet bij de eerste tekenen en symptomen van ernstige

huidreacties, zoals huiduitslag, slijmvlieslaesies of elk ander teken van overgevoeligheid.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Indien Ethymal in combinatie met andere anti-epileptica wordt toegediend, dient de dosering van ethosuximide en/of andere anti-epileptica te worden aangepast, afhankelijk van de reactie van de patiënt. Ethosuximide geeft interacties met andere anti-epileptica zoals fenytoïne en valproïnezuur. Regelmatige bepalingen van de serumconcentraties van de afzonderlijke stoffen wordt aanbevolen. De bloedspiegel van ethosuximide kan verhoogd worden door isoniazide. Het gelijktijdig gebruik van Ethymal en alcohol of stoffen met sedatieve eigenschappen dient te worden vermeden teneinde depressie van het CZS te voorkomen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van ethosuximide in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Het is bekend dat pasgeborenen van moeders die anti-epileptica gebruiken, vaker congenitale afwijkingen vertonen dan andere zuigelingen. De kans dat er schadelijke effecten optreden bij de ongeboren vrucht lijkt groter bij combinatie met andere anti-epileptica. In dierproeven is ethosuximide schadelijk gebleken.

In het algemeen is het niet gewenst tijdens zwangerschap een anticonvulsieve therapie te staken. Waar mogelijk dient tijdens zwangerschap de voorkeur te worden gegeven aan monotherapie. De laagste doses van ethosuximide, die nog effectief zijn, moeten worden gegeven en de plasmaconcentraties moeten worden gecontroleerd.

Sommige anti-epileptica veroorzaken mogelijk een foliumzuurtekort. Foliumzuurtoesuppletie wordt overigens, in doseringen zoals gebruikelijk voor iedere zwangere, sterk aanbevolen. Om bloedingcomplicaties bij de pasgeborene door mogelijke vitamine K deficiëntie - gemeld na matернаal gebruik van sommige anti-epileptica - te vermijden, kan worden overwogen de moeder de laatste weken van de zwangerschap vitamine K te geven. Voor de pasgeborene wordt parenterale toediening van vitamine K direct postpartum geadviseerd.

Borstvoeding

Ethosuximide gaat in zodanige hoeveelheden over in de moedermelk dat subtherapeutische concentraties bij de zuigeling kunnen optreden. Er kunnen bijwerkingen optreden bij de zuigeling zoals prikkelbaarheid, moeite met drinken en slaperigheid. Het geven van borstvoeding tijdens behandeling met ethosuximide wordt daarom afgeraden.

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

Met een mogelijk verminderd reactievermogen dient bij deelname aan het verkeer en bediening van gevaarlijke machines rekening te worden gehouden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), waaronder het Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) zijn gemeld

bij behandeling met ethosuximide (zie rubriek 4.4).

Gastro-intestinale bezwaren, hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, gedragsstoornissen, psychische veranderingen (en zelfs psychosen). In zeldzame gevallen afwijkingen van het perifere bloedbeeld (lichte passagere albuminurie, geringe daling van de leukocyten).

Bij gecombineerde vormen van epilepsie en eveneens bij combinatie met andere anti-epileptica, werd bij 20-30% misselijkheid, braken, hoofdpijn, duizeligheid waargenomen en in een klein aantal gevallen opwindingsstoelstanden en episodische psychosen. In de regel verdwijnen de bijverschijnselen bij verlaging van de dosering. Doorgaans treden zij bij een daaropvolgende verhoging van de dosering niet meer op.

In zeldzame gevallen zijn een aplastische anemie, agranulocytose, pancytopenie, eosinofilie en leukopenie gemeld. Systemische lupus erythematosus (SLE) en Steven Johnson syndromen zijn onder ethosuximide gemeld. Bijwerkingen die tot vermindering van de dosering nopen zouden bij spiegels boven 160 µg/ml voorkomen.

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is: Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en trombocytopenie.

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.

4.9 Overdosering

Symptomen kunnen bestaan uit misselijkheid, braken, hoofdpijn, duizeligheid, anorexia, ataxie, tremoren, (motorische) onrust, choretiforme bewegingen, CZS-depressie (leidend tot coma), hypotensie en ademhalingsdepressie. Vanwege de lange halfwaardetijd kunnen effecten lang aanhouden. Tevens kunnen lever- en nierbeschadiging optreden. Idiosyncratische reacties kunnen bestaan uit huiduitslag, erytheem, bloeddyscrasieën, allergische reacties, systemische lupus erythematosus, gedragsveranderingen en psychosen.

Absorptie kan voorkomen worden door het opwekken van braken of maagspoelen, gevolgd door toediening van geactiveerde kool (adsorbens) en natriumsulfaat (laxans). Opname op de intensive care is geïndiceerd. Hemodialyse kan zonedig worden toegepast. De behandeling dient verder ondersteunend en symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epilepticum, ATC-code: N03AD01

Ethosuximide is een succinimide-derivaat. Het is alleen werkzaam bij absences. Het werkingsmechanisme is onduidelijk.

Normale therapeutische plasmaspiegels worden geacht tussen 40 en 80 µg/ml te liggen. Aanzienlijke individuele variaties treden op. Maximale therapeutische spiegels van 220 µg/ml in gecompliceerde gevallen zijn beschreven.

In een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek met een duur van 20 weken bij 453 kinderen in de leeftijd van 2,5 tot 13 jaar met onlangs gediagnosticeerde absence epilepsie, werden de werkzaamheid, verdraagbaarheid en neurofysiologische effecten van ethosuximide, valproïnezuur en lamotrigine als monotherapie bij absence-epilepsie in de kinderleeftijd onderzocht. Bij degenen die behandeld werden met ofwel ethosuximide ofwel valproïnezuur werden hogere percentages 'freedom-from-failure' waargenomen (53% respectievelijk 58%) dan bij degenen die met lamotrigine behandeld werden (29%; odds ratio van ethosuximide vs. lamotrigine, 2,66; 95% confidentie interval [CI], 1,65 tot 4,28; odds ratio van valproïnezuur vs. lamotrigine, 3,34; 95% CI, 2,06 tot 5,42; $p < 0,001$ voor beide vergelijkingen). In zowel van tevoren gespecificeerde als post hoc analyses, traden er bij ethosuximide minder effecten op het concentratievermogen op dan bij valproïnezuur (in week 16 en week 20 was het percentage van proefpersonen met een Confidence Index score van 0,60 of hoger op de Conners' Continuous Performance Test groter in de valproïnezuurgroep dan in de ethosuximidegroep (49% vs. 33%; odds ratio, 1,95; 95% CI, 1,12 tot 3,41; $p = 0,03$) en dan in de lamotriginegroep (49% vs. 24%; odds ratio, 3,04; 95% CI, 1,69 tot 5,49; $p < 0,001$).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De resorptie is volledig. Het maximum in de bloedspiegel wordt na 1 tot 7 uur bereikt. Eiwitbinding treedt praktisch niet op. De liquorspiegel is gelijk aan de plasmaspiegel, evenals de concentratie in de moedermelk. De halfwaardetijd bedraagt ongeveer 60 uur, bij kinderen ongeveer 30 uur. Met de urine worden zowel metabolieten (gehydroxyleerd) als de onveranderde ethosuximide (ca. 10-20% van een dosis) uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

natriumcitraat (E331)

natriumbenzoaat (E211)

glycerol (E422)

sucrose

citroenessence (bestaande uit natuurlijke citroensmaakstoffen, propyleenglycol (E1520), ethanol, water en citroenzuur)

chinolinegeel (E104)

water (gezuiverd)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na openen 6 maanden houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De siroop is verkrijgbaar in een bruine glazen fles van 250 ml met witte HDPE schroefdop en een polystyrol maatbekertje.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Nederland

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

RVG 02984

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 december 1967

Datum van laatste verlenging: 15 december 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.4: 1 maart 2023.