Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ethosuximid Glenmark 50 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 50 mg Ethosuximid.
5 ml Lösung zum Einnehmen enthalten 250 mg Ethosuximid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
1 ml enthält 600 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen
Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist bei Kindern und Erwachsenen angezeigt zur Behandlung von:
- Regelmäßigen täglichen Absencen (pyknoleptisch) sowie komplexen und atypischen Absencen.
- Myoklonisch-astatischem Petit mal und myoklonischen Anfällen von Jugendlichen (Impulsiv-petit-mal), wenn andere Arzneimittel nicht wirksam sind und/oder nicht vertragen werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kinder unter 6 Jahren sowie Personen, die keine Kapseln schlucken können, sollten Ethosuximid als Lösung zum Einnehmen erhalten. Die Lösung zum Einnehmen kann mit der enthaltenen Applikationsspritze dosiert werden. Ältere Kinder und Erwachsene nehmen Ethosuximid normalerweise in Kapselform ein.

Erwachsene, ältere Patienten, Jugendliche und Kinder über 6 Jahren
Die Behandlung sollte mit einer niedrigen Dosis von 500 mg Ethosuximid täglich begonnen werden. Die Dosis sollte alle fünf bis sieben Tage, je nach Verträglichkeit, in Schritten von maximal 250 mg Ethosuximid erhöht werden, bis mit einer Dosis von 1 000 – 1 500 mg Ethosuximid täglich eine Kontrolle der Anfälle erreicht wird.
Gelegentlich kann eine Dosis von 2 000 mg, verteilt auf mehrere Gaben, erforderlich sein.

Die Halbwertszeit von Ethosuximid im Plasma beträgt mehr als 24 Stunden, sodass die Tagesdosis bei guter Verträglichkeit einmal täglich als Einzeldosis eingenommen werden kann. Jedoch sollte die Tagesdosis, insbesondere wenn sie hoch ausfällt, auf 2 oder 3 Einzelgaben verteilt werden.

Die therapeutischen Plasmaspiegel von Ethosuximid liegen normalerweise bei 40 bis 100 µg/ml Ethosuximid, die Dosierung sollte sich jedoch nach dem klinischen Ansprechen richten.

Dauer der Behandlung
Eine antiepileptische Therapie ist grundsätzlich eine Langzeittherapie. Über Beginn, Behandlungsdauer und das Absetzen von Ethosuximid sollte ein Facharzt (Neurologe, Neuropädiater) auf individueller Basis entscheiden.
Im Allgemeinen sollte eine Dosisreduktion und ein Absetzen der Medikation frühestens nach 2- bis 3-jähriger Anfallsfreiheit erwogen werden.

Das Absetzen des Arzneimittels muss durch schrittweise Dosisreduktion über ein bis zwei Jahre erfolgen. Kinder können der Dosis pro kg Körpergewicht entwachsen anstelle altersgemäßer Dosisanpassung, wobei sichergestellt werden muss, dass sich der EEG-Befund nicht verschlechtert.

Das Absetzen der Behandlung sollte auf individueller Basis durch den behandelnden Arzt entschieden werden.

Besondere Patientengruppen

Hämodialyse-Patienten
Ethosuximid ist dialysierbar. Hämodialyse-Patienten benötigen daher eine ergänzende Dosis oder ein geändertes Einnahmeschema. Während einer vierstündigen Dialyseperiode werden 39 % bis 52 % der eingenommenen Dosis entfernt.

Kinder und Jugendliche
Kinder von 2 bis 6 Jahren:
Mit einer täglichen Dosis von 250 mg Ethosuximid (5 ml Lösung zum Einnehmen) beginnen und die Dosis im Abstand von wenigen Tagen langsam in kleinen Schritten erhöhen, bis eine Kontrolle der Anfälle erreicht wird. Bei den meisten Kindern liegt die optimale Dosis bei 20 mg/kg/Tag. Die Höchstdosis beträgt 1 000 mg (20 ml).

Warnhinweis
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ethosuximid bei Kindern unter 3 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Jede Erhöhung oder Verringerung der Ethosuximid-Dosis sollte schrittweise erfolgen. Ein plötzliches Absetzen der Behandlung führt wahrscheinlich zu einem Status epilepticus.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Ethosuximid Glenmark sollte während oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die in der Packung beiliegende Applikationsspritze sollte zum Abmessen der Dosis genutzt werden.

Um unerwünschte Wirkungen zu reduzieren, kann die Lösung zum Einnehmen während oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Succinimide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beim Auftreten von Dyskinesien (siehe Abschnitt 4.8) ist das Absetzen von Ethosuximid erforderlich; gegebenenfalls ist darüber hinaus die intravenöse Gabe von Diphenhydramin angezeigt.

Besonders bei Patienten mit psychiatrischer Erkrankung in der Anamnese können entsprechende psychische Nebenwirkungen, wie paranoide und halluzinatorische Symptome, Angstzustände oder Agitiertheit, auftreten. Daher ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Ethosuximid besondere Vorsicht erforderlich.

In seltenen Fällen kann die Einleitung einer antiepileptischen Behandlung zu einer Zunahme von Anfällen oder dem Auftreten einer neuen Art von Anfällen beim Patienten führen, unabhängig von den Schwankungen, die bei einigen epileptischen Erkrankungen beobachtet werden. Im Fall von Ethosuximid können die Ursachen für diese Verschlimmerungen sein: eine ungeeignete Wahl des Arzneimittels für die Anfälle oder das epileptische Syndrom des Patienten, eine Änderung der begleitenden antiepileptischen Therapie oder eine pharmakokinetische Wechselwirkung mit dieser, Toxizität oder Überdosierung. Es gibt keine andere Erklärung als eine paradoxe Reaktion.

Suizidgedanken und suizidales Verhalten
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 nicht aus. Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) 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.

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

Auf die klinischen Symptome einer Knochenmarkschädigung (Fieber, Angina, Hämorrhagie, siehe Abschnitt 4.8) ist besonders zu achten. Zur Erkennung möglicher Knochenmarkschädigungen werden regelmäßige (zunächst monatliche, nach 1 Jahr alle 6 Monate) Blutbildkontrollen empfohlen. Bei einer Leukozytenzahl unter 3 500/mm^3 oder einem Anteil der Granulozyten unter 25 % sollte die Dosis reduziert oder die Therapie abgesetzt werden. Die Leberenzyme sind ebenfalls regelmäßig zu kontrollieren.

Bei Patienten mit Nieren- oder Lebererkrankungen sollte Ethosuximid mit Vorsicht angewendet werden, da über eine Beeinträchtigung der Nieren- und Leberfunktion berichtet wurde. Es sollten regelmäßige Urinuntersuchungen und Leberfunktionstests durchgeführt werden.

Es wurden auch Fälle von disseminiertem Lupus erythematodes gemeldet.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Saccharose
Ethosuximid Glenmark enthält 600 mg Saccharose (Zucker) pro ml Lösung. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Ethosuximid Glenmark nicht einnehmen. Ethosuximid Glenmark kann schädlich für die Zähne sein (Karies).

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss anderer Arzneimittel auf Ethosuximid
Bei gleichzeitiger Gabe von Carbamazepin erhöht sich die Plasmaclearance von Ethosuximid. Valproinsäure kann die Plasmakonzentration von Ethosuximid bei der Mehrzahl der Patienten erhöhen.

Einfluss von Ethosuximid auf andere Arzneimittel
Ethosuximid verändert in der Regel die Plasmakonzentrationen anderer Antiepileptika wie Primidon, Phenobarbital und Phenytoin nicht, weil Ethosuximid kein Enzyminduktor ist. Es wurde jedoch vereinzelt von einem Anstieg der Phenytoin-Konzentration bei gleichzeitiger Verabreichung von Ethosuximid berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter
Frauen im gebärfähigen Alter sollten durch den Facharzt vor Beginn der Behandlung mit Ethosuximid über die Notwendigkeit von Planung und Überwachung einer Schwangerschaft beraten werden. Die Patientinnen sollten aufgefordert werden, eine während der Behandlung eingetretene Schwangerschaft sofort ihrem Arzt mitzuteilen.

Schwangerschaft
Die Behandlung mit Ethosuximid sollte während der Schwangerschaft nicht ohne ärztliche Zustimmung unterbrochen werden, weil 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. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es wurden keine spezifischen kongenitalen Fehlbildungen bei Kindern von Müttern unter Ethosuximid-Monotherapie beobachtet. Das Fehlbildungsrisiko unter Antiepileptikatherapie ist im Vergleich mit der zu erwartenden Häufigkeit in der Allgemeinbevölkerung von ungefähr 3 % um den Faktor 2 bis 3 erhöht. Die am häufigsten berichteten Fehlbildungen sind Lippenspalten, kardiovaskuläre Fehlbildungen und Neuralrohrdefekte. Kombinationstherapien erhöhen das Risiko für kongenitale Fehlbildungen, sodass während der Schwangerschaft zu einer Monotherapie geraten wird, wann immer dies möglich ist.
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 muss die niedrigste anfallskontrollierende Dosis gegeben werden. Die Ethosuximid-Serumkonzentration der Schwangeren muss regelmäßig überprüft werden.
Bei Planung einer Schwangerschaft sowie während der Schwangerschaft wird eine Folsäuresubstitution empfohlen. Um einem Mangel an Vitamin K1 beim Neugeborenen und dadurch ausgelöste Hämorrhagien vorzubeugen, wird eine Supplementierung im letzten Schwangerschaftsmonat empfohlen.

Stillzeit
Ethosuximid wird in die Muttermilch ausgeschieden, wobei Konzentrationen von bis zu 94 % der maternalen Serumkonzentration erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Sedierung, Saugschwäche und Reizbarkeit wurden bei einzelnen gestillten Säuglingen beobachtet. Während der Behandlung mit Ethosuximid sollte abgestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Während der Einstellungsphase, bei höherer Dosierung und in Kombination mit ZNS-wirksamen Arzneimitteln kann das Reaktionsvermögen soweit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch von Ethosuximid eintreten. Dieses gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefahrvolle Tätigkeiten zumindest während der Einstellungsphase der Behandlung unterlassen werden. Die Entscheidung wird in jedem Einzelfall vom behandelnden Arzt unter Berücksichtigung des individuellen Ansprechens des Patienten und der jeweiligen Dosis getroffen.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen werden gemäß MedDRA Systemorganklassen und Häufigkeit gelistet:
Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000)
Sehr selten (< 1/10 000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

MedDRA Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Agranulozytose*, aplastische Anämie*, Eosinophilie*, Leukopenie*, Panzytopenie*
	Nicht bekannt	Thrombozytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Appetitverlust**
	Gelegentlich	Gewichtsverlust**
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Depression*, Suizidgedanken*, Angstzustände*, psychotische Störungen*, Schlafstörungen*
	Selten	Paranoide und halluzinatorische Symptome
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen, Ataxie, Schläfrigkeit, Schwindel
	Gelegentlich	Lethargie, Hyperaktivität*
	Nicht bekannt	Mögliche Verschlimmerung von Epilepsie mit generalisierten oder partiellen Anfällen in Kombination mit Absencen, Dyskinesien
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Oberbauchschmerzen**, Bauchschmerzen**, Übelkeit**, Erbrechen**
	Gelegentlich	Zahnfleischhypertrophie*
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Leberfunktionsstörung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Erythematöser Ausschlag, Urtikaria
	Gelegentlich	Schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)*, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4)*, Antiepileptika-Hypersensitivitätssyndrom
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Disseminierter Lupus erythematodes*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Müdigkeit, Reizbarkeit*

* Geschätzte Häufigkeiten für Nebenwirkungen, die nach dem Markteintritt beobachtet wurden und in klinischen Studien nicht beobachtet wurden (basierend auf der Obergrenze des 95-%-Konfidenzintervalls).
** Diese Nebenwirkungen können zu Beginn der Behandlung beobachtet werden. Diese Effekte klingen in der Regel schnell oder nach einer Dosisreduzierung ab und treten nicht erneut auf.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:
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).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche 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 muss auch an die Möglichkeit einer Mehrfachintoxikation, z. B. durch Einnahme mehrerer Arzneimittel, beispielsweise in suizidaler Absicht, gedacht werden. Die Symptome einer Überdosierung treten verstärkt unter dem Einfluss von Alkohol und anderen zentral dämpfenden Mitteln auf.

Symptome
Ethosuximid besitzt eine geringe Toxizität. Bei Überdosierung treten in verstärktem Maße die unter Nebenwirkungen aufgeführten Symptome, wie Schläfrigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Lethargie, Koordinationsstörungen, Reizbarkeit, Depression und Angstzustände, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Durchfall, Verwirrtheit, psychologische und psychiatrische Störungen, auf.

Bei Verdacht auf eine Intoxikation wird empfohlen, die Plasmakonzentration der Antiepileptika zu bestimmen.

Therapie
Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Eine Magenspülung sollte durchgeführt und eine symptomatische und adjuvante Behandlung eingeleitet werden, wobei die sehr lange Halbwertszeit von Ethosuximid zu berücksichtigen ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Succinimid-Derivate
ATC-Code: N03AD01

Ethosuximid ist ein Antiepileptikum aus der Klasse der Succinimide, das anscheinend multiple Wirkmechanismen hat. Die Aktivität von Ethosuximid bei Absencen-Epilepsien scheint hauptsächlich auf der Inhibierung der T-Typ Kalziumkanäle im Thalamus zu beruhen.

Kinder und Jugendliche
In einer doppelblinden, randomisierten, 20-wöchigen Studie mit 453 Kindern im Alter von 2,5 bis 13 Jahren mit frisch diagnostizierter Absence-Epilepsie im Kindesalter wurden die Wirksamkeit, Verträglichkeit und neuropsychologischen Wirkungen von Ethosuximid, Valproinsäure und Lamotrigin als Monotherapie bei Absence-Epilepsie im Kindesalter beurteilt. Dabei zeigte sich unter Behandlung mit entweder Ethosuximid oder Valproinsäure ein höherer Anteil von Kindern ohne Therapieversagen (53 % bzw. 58 %) als unter Behandlung mit Lamotrigin (29 %; Odds Ratio für Ethosuximid vs. Lamotrigin, 2,66; 95 %-Konfidenzintervall [KI], 1,65 bis 4,28; Odds Ratio für Valproinsäure vs. Lamotrigin, 3,34; 95 %-KI, 2,06 bis 5,42; $P < 0,001$ für beide Vergleiche). Sowohl in den präspezifizierten als auch in den Post-hoc-Analysen führte Ethosuximid zu weniger Wirkungen auf die Aufmerksamkeit als Valproinsäure (in Woche 16 und Woche 20 war der Prozentanteil von Probanden mit einem Confidence Index Score von $\geq 0,60$ im Conners'

Continuous Performance Test in der Valproinsäure-Gruppe höher als in der Ethosuximid-Gruppe [49 % vs. 33 %; Odds Ratio, 1,95; 95 %-KI, 1,12 bis 3,41; P = 0,03] und der Lamotrigin-Gruppe [49 % vs. 24 %; Odds Ratio, 3,04; 95 %-KI, 1,69 bis 5,49; P < 0,001]).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Ethosuximid wird nach Einnahme schnell und praktisch vollständig resorbiert. Durchschnittliche Plasma-Spitzenspiegel von 38 µg/ml werden 3 bis 7 Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis von 500 mg bei Kindern und Jugendlichen beobachtet. Bei Erwachsenen wird der Steady State nach etwa 7 Tagen erreicht. Die Restplasmaspiegel liegen bei einer täglichen Dosis von 500 mg im Durchschnitt bei 34 µg/ml. Therapeutische Konzentrationen liegen im Bereich von 40 bis 100 µg/ml.

Verteilung
Das Verteilungsvolumen von Ethosuximid liegt bei etwa 0,7 l/kg. Es ist vergleichbar mit dem Flüssigkeitskompartment des Körpers. Ethosuximid wird nicht an Plasmaeiweiße gebunden. Es diffundiert in alle Gewebe und durchdringt die Blut-Hirn-Schranke und die Plazentaschranke. Es kommt in der zerebrospinalen Flüssigkeit, im Speichel, in den Tränen und in der Muttermilch in Konzentrationen vor, die mit denen im Plasma vergleichbar sind.

Biotransformation
Ethosuximid unterliegt primär einem oxidativen Stoffwechsel und wird in mindestens drei Metaboliten aufgespalten. Nur 20 % der verabreichten Dosis werden im Urin ausgeschieden. Der Hauptmetabolit im Urin, der 60 % der Gesamtdosis ausmacht, ist 2-(1-Hydroxyethyl)-2-methylsuccinimid.

Die Plasmahalbwertszeit beträgt bei Erwachsenen etwa 60 Stunden und bei Kindern aufgrund der stärkeren metabolischen Clearance etwa 30 Stunden.

Elimination
Ethosuximid wird primär unverändert über die Nieren (20 %) und in Form der freien und konjugierten Metabolite ausgeschieden.
Die vorwiegend gebildeten Metabolite von Ethosuximid, die beiden Diastereomere des 2-(1-Hydroxyethyl)-2-methylsuccinimid und des 2-Ethyl-2-methyl-3-hydroxysuccinimids, werden zum Teil konjugiert als Glucuronide renal ausgeschieden.
Nach Einnahme von 13,1 – 18,0 mg Ethosuximid/kg Körpergewicht als Einzeldosis bei 12 männliche Probanden (20 – 23 Jahre, 57,2 – 114,8 kg Körpergewicht) wurde eine Plasmahalbwertszeit von 38,3 – 66,6 Stunden ermittelt. Bei einmaliger Dosis von 500 mg Ethosuximid (Kapseln) an 5 Kinder wurden Plasmahalbwertszeiten von 25,7 – 35,9 Stunden, bei Einnahme als Lösung von 24,8 – 41,7 Stunden gemessen.

Übergang in die Muttermilch
Ethosuximid tritt in die Muttermilch über, wobei das Verhältnis der Ethosuximidkonzentration in der Muttermilch zu der im Plasma mit 0,94 ± 0,06 angegeben wird.

Kinder und Jugendliche
In einer Studie wurden nach einmaliger Gabe von 500 mg Ethosuximid an Kinder (7 – 8,5 Jahre, 12,9 – 4,4 kg Körpergewicht) nach 3 – 7 Stunden c_{max}-Werte von 28,0 – 50,9 µg/ml ermittelt. Bei Dauermedikation mit 20 mg/kg Körpergewicht wird bei Kindern eine Plasmakonzentration von etwa 50 µg/ml erzielt. 1 mg/kg pro Tag oraler Dosis lässt im Kindesalter eine Plasmakonzentration von 1 – 2 µg/ml, erwarten. Jüngere Kinder benötigen daher etwas höhere Dosen als ältere.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität bei akuter und wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Bei *In-vitro*-Untersuchungen mit Ethosuximid gab es keinen Hinweis auf ein mutagenes Potential oder Chromosomen-Abberationen. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein kanzerogenes Potential wurden nicht durchgeführt. Studien zur Embryotoxizität an Ratten und Mäusen zeigten ein erhöhtes Auftreten von Fehlbildungen und Verhaltensänderungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerol (E 422)
Saccharose
Citronensäure-Monohydrat (E 330)
Natriumcitrat (Ph.Eur.) (E 331)
Saccharin-Natrium (Ph.Eur.) (E 954)
Himbeer-Aroma, flüssig [enthält Propylenglycol (E 1520), naturidentische Aromen, natürliche Aromen]
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Ethosuximid ist inkompatibel mit starken Säuren und Basen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nach Anbruch: 90 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

250 ml Lösung zum Einnehmen in einer braunen PET-Flasche mit kindergesichertem Verschluss (Schraubdeckel aus Polypropylen) und einer skalierten 5-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (Skalierung 0,1-ml, 0,2 ml, 0,3 ml, 0,4 ml, 0,5 ml- bis zu 5,0 ml) mit einem Adapter für die Applikationsspritze.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7014390.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

27.03.2026

10. STAND DER INFORMATION

März 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig