

РЕПУБЛИКАНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
20110261
Съединение № B6/M7/Mp-56331
1.2.10.2021

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Петинимид 250 mg меки капсули
Petinimid 250 mg capsules, soft

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една мека капсула съдържа 250 mg етосуксимид (*ethosuximide*).

Помощни вещества с известно действие: една мека капсула съдържа 0,725 mg натриев етилпарахидроксибензоат и 0,360 mg натриев пропилпарахидроксибензоат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Мека капсула

С цвят на слонова кост, продълговата, мека желатинова капсула.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Епилепсия с малки припадъци (*petit mal*) с абсанси.
- При пациенти със смесен тип припадъци, етосуксимид се прилага като лекарствено средство срещу малките припадъци.
Етосуксимид може да се употребява в комбинация с други антиконвулсивни средства за успешно лечение на видове епилепсия със смесени пристъпи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Необходимата доза Петинимид се определя в зависимост от клиничната картина, индивидуалния отговор на пациента и поносимостта. Лечението се започва с ниска доза, която след това постепенно се титрира до по-висока доза.

Възрастни, пациенти в старческа възраст (>65 години) и деца над 6 години

Започва се с ниска доза – 500 mg дневно с увеличения от 250 mg на всеки пет до седем дни, докато се постигне контрол на състоянието, обикновено с 1 000 до 1 500 mg дневно. В някои случаи може да се наложи прилагане на 2 000 mg дневно, разделени на отделни приеми.

Ефективните плазмени концентрации на етосуксимид нормално са между 40 и 100 mg/ml (съответстващи на 280 до 700 $\mu\text{mol/l}$), но клиничният отговор трябва да бъде критерия за определяне на дозата.

Плазменият полуживот на етосуксимид е повече от 24 часа, но е по-удобен дневната доза, особено ако е по-висока, да се раздели на 2 до 3 единични дози.

Обикновено по-големите деца и възрастните приемат етосуксимид под формата на капсули.



На деца на възраст до 6 години и на тези, които не могат да поглъщат капсули, трябва да се дава етосуксимид сироп.

Наличните понастоящем данни от клинични проучвания относно употребата на етосуксимид в педиатричната популация са описани в точка 5.1.

Етосуксимид може да се комбинира с други антиконвулсивни средства за успешно лечение на смесен тип епилепсия (вж. точка 4.4).

Тежка бъбречна недостатъчност

При пациенти с креатининов клирънс под 10 ml/min е показано намаляване на дозата.

Етосуксимид е диализабилен. По тази причина, при пациентите, които провеждат хемодиализно лечение, се налага прием на допълнителна доза или различна схема на дозиране. По време на 4-часова диализна сесия се отделят между 39 и 52% от приложената доза.

Тежко чернодробно нарушение

Употребата на този лекарствен продукт при пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция налага повишено внимание. Може да се наложи намаляване на дозата.

Начин и продължителност на приложението

Перорално приложение.

Обикновено дневната доза се разделя на два отделни приема.

Капсулите трябва да се приемат цели, с малко количество течност, по време на хранене.

По принцип, всяка антиепилептична терапия е дългосрочна. Решението за започване, за продължителността на провеждане и преустановяване на лечението с Петинимид трябва да се взима от лекар-специалист с опит в лечението на епилепсия.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, други суксинимиди или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

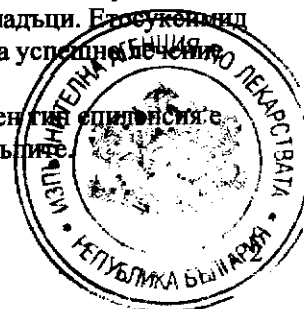
Необходимо е специално внимание при пациенти с **нарушена чернодробна и/или бъбречна функция.**

Етосуксимид трябва да се прилага особено внимателно при пациенти, страдащи от **порфирия.**

Лекарственият продукт трябва да се прилага внимателно при пациенти с **психични/умствени нарушения** (или анамнестични данни за подобни нарушения). Прилагането на етосуксимид може да предизвика поява на симптоми като раздразнителност, агитация, състояния на тревожност или безпокойство, агресия, нарушена концентрация или други умствени промени (вж. точка 4.8).

При **смесен тип епилептични припадъци**, етосуксимид има специфично действие срещу малки припадъци. Възможно е да се наложи прилагане на други антиконвулсивни средства за предотвратяване на генерализираните тонично-клонични (Grand mal) припадъци. Етосуксимид може да се комбинира с други антиконвулсивни средства за провеждане на успешно лечение при смесен тип епилепсия.

В случай на самостоятелно прилагане на етосуксимид при болни със смесен тип епилепсия е възможно при някои пациенти да се повиши честотата на Grand mal пристъпи.



Препоръчва се **редовно изследване** на урината.

Специално внимание трябва да се обърне на клиничните симптоми на увреждане на костния мозък (повишена температура, ангина, хеморагия) (вж. точка 4.8). Препоръчва се редовен контрол на кръвната картина (в началото всеки месец, а след една година на всеки шест месеца), за да се установи потенциално увреждане на костния мозък. При намаляване на броя на левкоцитите под $3500/\text{mm}^3$ или на гранулоцитите под 25%, трябва да се намали дозата или да се преустанови терапията. Чернодробните ензими също трябва да се изследват редовно.

Тежки кожни реакции

При лечение с етосуксимид са съобщени тежки кожни реакции, като синдром на Stevens-Johnson (SJS) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS). SJS и DRESS може да бъдат фатални. Изглежда че пациентите са с най-висок риск от поява на тези реакции в началото на терапевтичния курс, като в повечето случаи началото на реакцията настъпва през първия месец от лечението. Приложението на етосуксимид трябва да се преустанови при първата поява на признаци и симптоми на тежки кожни реакции, като кожен обрив, лезии на лигавиците или друг признак на свръхчувствителност.

В тези случаи антиконвулсантното лечение трябва да продължи без прекъсване с лекарства, които не принадлежат към класа суксинимида.

Както при всички антиконвулсивни средства, **промените на дозировката** не трябва да се извършват рязко, а с постепенно увеличаване на дозата. Това се отнася и за добавянето или отменянето на друг лекарствен продукт. Рязкото прекъсване на антиконвулсивната терапия може да провокира поява на малки припадъци (Petit mal).

По принцип, **намаляване на дозата** и последващо **преустановяване** на приема на този лекарствен продукт може да се има предвид след най-малко 2 до 3-годишен период без пристъпи. Прекратяването на лечението става с постепенно намаляване на дозата в продължение на 4 до 8 седмици. При деца, по време на растежа е възможно използване на относително по-ниска доза (напр. постоянна доза при увеличаване на телесното тегло); по време на този процес, обаче, не трябва да се установяват изменения в данните от ЕЕГ.

Обикновено лечението на епилепсия е дълготрайно. Продължителното лечение може да доведе до **нарушаване на дееспособността**, напр. възможно е децата и юношите да се справят по-слабо в училище. Данните по тази тема са противоречиви по отношение на лечението с етосуксимид и не доказват категорично, че етосуксимид може да има негативен ефект.

Самоубийство/суицидни мисли

Мета-анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания с 11 различни анти-епилептични лекарства показва слабо повишаване на риска от суицидни мисли и поведение при пациенти, лекувани с антиепилептични средства във връзка с различни показания. Честотата на поява на суицидно-свързаните събития е сходна при всички лекарствени продукти, включени в проучването и обикновено те се появяват между седмица 2 и седмица 24-от лечението. В този мета-анализ не е включен етосуксимид.

Механизмът на този риск не е известен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при прием на Петинимид. Поради това, пациентите трябва да се проследяват за признаци на суицидни мисли и поведение, и трябва да се помисли за подходящо лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат съветвани да потърсят лекарска консултация в случай на поява на някои от посочените по-горе признаци или симптоми.

Този лекарствен продукт съдържа парабени. (натриев етилпарахидроксибензоат и натриев пропил парахидроксибензоат). Те могат да причинят алергични реакции (възможно е да са от забавен тип).

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една капсула. е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбинирано лечение с други антиепилептични средства

Лечението с комбинация от няколко антиепилептични средства изисква специално внимание. При смесен тип припадъци, етосуксимид се използва срещу малките припадъци (petit mal). Етосуксимид може да се комбинира с други антиконвулсивни средства за постигане на успешно лечение при смесен тип епилепсия.

Въпреки това, тъй като етосуксимид може да взаимодейства с използваните едновременно други антиепилептични средства, плазмените концентрации на тези вещества трябва да се проследяват редовно.

Има съобщения, че етосуксимид води до повишаване на **фенитоиновите нива**.

Едновременното приложение на **карбамазепин** увеличава плазмения клирънс на етосуксимид.

При повечето пациенти се наблюдава повишаване или намаляване на серумните концентрации на етосуксимид, когато към лечението се добави **валпроат**.

Има съобщения за взаимодействия между етосуксимид и **барбитурати** (примидон, фенобарбитал, метилфенобарбитал).

Други взаимодействия

Има съобщения за поява на психотични симптоми или признаци на предозиране с етосуксимид след едновременно приложение на **изониазид**.

Трябва да се избягва едновременно приложение на **лекарствени продукти с депресивен ефект върху ЦНС**, тъй като това може да доведе до потенциране на седативните ефекти.

По време на лечение с етосуксимид трябва да се избягва консумацията на **алкохол**.

Въпреки че етосуксимид не повлиява активността на чернодробните ензими, трябва да се внимава при използване на **хормонална контрацепция**. Има съобщения за възможно намаляване на ефикасността на хормоналните контрацептиви при едновременното им приложение с антиепилептични средства, включително етосуксимид.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Преди започване на лечението, жените в детородна възраст трябва да бъдат информирани относно необходимостта от планиране и проследяване на бременността. Пациентките трябва да бъдат инструктирани веднага да се свържат с техния лекар, ако забременеят по време на лечението с етосуксимид.

Етосуксимид преминава през плацентарната бариера. Няма данни за специфична ембриопатия при деца, които са родени от майки, провеждащи монотерапия с етосуксимид. Съобщава се за връзка между употребата на антиконвулсивни средства от жени с епилепсия и увеличената честота на вродените малформации при техните деца. Има тенденция към повишаване на този риск при комбинирана лекарствена терапия и по тази причина се препоръчва провеждане на монотерапия при бременни пациентки.

Всяка употреба на лекарствени продукти по време на бременност, особено през първите три месеца, представлява потенциален риск. Въпреки това, по-голям риск за здравето на майката и плода може да има преустановяването на основно антиепилептично лечение. По тази причина, по време на бременността трябва внимателно да се прецени съотношението между терапевтичния ефект и евентуалните рискове. Между 20-ия и 40-ия ден на бременността трябва да се използват възможно най-ниски дози. Може да се наложи редовно проследяване на серумните концентрации на етосуксимид на майката.

Лечението с етосуксимид не трябва да се прекъсва по време на бременност без **лекарско съгласие**, защото внезапното спиране на терапията или неконтролираното намаляване на дозата



може да доведе до епилептични припадъци на майката, което може да навреди на нея и/или на нероденото дете.

Пациентките трябва да бъдат информирани за повишения риск от малформации и за възможността за антенатален скрининг.

При планиране на бременност и по време на бременността трябва да се проследяват нивата на фолиевата киселина и, ако е подходящо, се препоръчва допълнителен прием на фолиева киселина.

С оглед предотвратяване на възможен дефицит на витамин К₁ при новороденото, водещ до кървене, през последния месец на бременността може да е от полза допълнителен прием на витамин К₁, въпреки че вероятността от появата на неонатални хеморагии вследствие на дефицит на витамин К е малко вероятна, тъй като ензим-индуциращата активност на етосуксимид е ниска.

Кърмене

Етосуксимид се излъчва в кърмата. Концентрациите на етосуксимид в кърмата са около 90% от плазмените нива на майката. При новородените се установява вече нормална елиминация на етосуксимид. Окончателното решение дали да се преустанови кърменето по време на лечението с етосуксимид зависи от лекуващият лекар.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Петинимид има повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Дори Петинимид да се прилага стриктно според указанията, реактивността може да бъде повлияна до степен на нарушаване на способността на пациента за активно участие в пътното движение или за работата с машини. Тези ефекти са още по-изразени при едновременна употреба на алкохол. По тази причина пациентите трябва напълно или поне в началната фаза на лечението да се въздържат от шофиране, работа с машини или други потенциално рискови дейности. При всеки отделен случай решението трябва да се вземе от лекуващия лекар, който ще вземе под внимание индивидуалните реакции и използваната специфична дозировка.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), като синдром на Stevens-Johnson (SJS) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни синдроми (DRESS), са съобщени във връзка с лечение с етосуксимид (вж. точка 4.4).

Списък на нежеланите лекарствени реакции

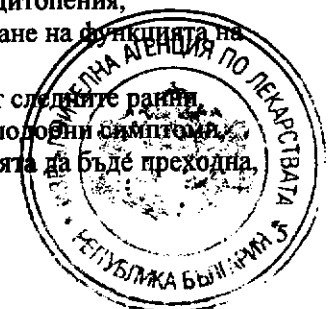
Нежеланите реакции са групирани по системно-органи класове.

По отношение честота на тяхната поява наличните данни са непълни; затова тяхната честота може да се посочи само до определена степен. За класификацията на нежеланите реакции са използвани следните категории:

Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота: еозинофилия, левкопения, тромбоцитопения, панцитопения, агранулоцитоза и апластична анемия, със или без потискане на функцията на костния мозък.
Тези нарушения на кръвта могат да бъдат придружени от следните ранни симптоми: повишаване на телесната температура, грипоподобни симптоми, промени на кожата и лигавиците. Възможно е левкопенията да бъде преходна.



въпреки че се съобщава и за отделни случаи с фатален изход след увреждане на костния мозък, независимо от преустановяването на лечението (вж. точка 4.4).

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: алергични реакции, уртикария и други кожни реакции, включително еритематозен обрив със сърбеж, синдром на Steven-Johnson и системен еритематозен лупус.

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: При прилагане на високи дневни дози понякога може да се появят намаление на апетита и загуба на тегло.

Психични нарушения

С неизвестна честота: раздразнителност, агитация, състояния на тревожност или безпокойство, агресивност, затруднена концентрация или други промени, особено при пациенти с анамnestични данни за психични промени (вж. точка 4.4).

Много редки: В отделни случаи се съобщава за повишено либидо, параноидни психози и увеличена депресия с евентуални суицидни тенденции.

Нарушения на нервната система

Нечести: невросензорни симптоми като сънливост, главоболие, световъртеж, хиперактивност, еуфория, раздразнителност, нарушения на походката/атаксия и сънливост или нарушения на съня.

Много редки: В отделни случаи, дискинезия се появява в първите 12 часа от лечението. Тя обикновено е обратима при преустановяване приема на етосуксимид или приложение на дифенхидрамин.

С неизвестна честота: паркинсоноподобни симптоми и фотофобия.

Нарушения на очите

С неизвестна честота: късогледство

Стомашно-чревни нарушения

Нечести: При високи дневни дози или при пациенти с чувствителен стомах: стомашно-чревни оплаквания като диспепсия, гадене, повръщане, хълцане, спазми, епигастрална и коремна болка, и диария. Има съобщения за оток на езика и небцето. Обикновено тези нежелани реакции са преходни, рядко тежки и почти никога не налагат преустановяване на лечението.

Хепатобилиарни нарушения

С неизвестна честота: Няма съобщения за преки хепатотоксични ефекти на етосуксимид, но се съобщава за промени в стойностите на чернодробните показатели. Остра порфирия

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много редки: склеродермия, хирзутизъм

С неизвестна честота: лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота: Няма съобщения за бъбречна токсичност на етосуксимид, но се съобщава за промени в стойностите на бъбречните показатели.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

С неизвестна честота: вагинално кървене

Изследвания

С неизвестна честота: албинурия, повишаване на GOT и уробилиногена.



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. "Дамян Груев" № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Когато се оценяват случаи на интоксикация трябва да се има предвид възможността за комбинирана лекарствена интоксикация (напр. намерение за самоубийство).

Симптомите на предозиране се потенцират от едновременен прием на алкохол и други вещества с потискащо ЦНС действие.

Симптоми на предозиране

В случай на предозиране се появяват в по-изразена степен умора, летаргия, състояния на депресия или възбуда, а понякога и раздразнителност. Освен това, могат да се появят гадене, повръщане и потискане на ЦНС, включително кома и потискане на дишането.

Не е установена връзка между токсичността и плазмените концентрации на етосуксимид. Терапевтичните граници са между 40 µg/ml и 100 µg/ml, въпреки че се съобщава за концентрации до 150 µg/ml без никакви токсични прояви. По принцип симптоми и признаци на предозиране може да се очакват само при плазмени концентрации над 150 µg/ml.

В случай на интоксикация трябва да се има предвид дългият полуживот на етосуксимид (до 60 часа при възрастни, около 30 часа при деца).

Лечение на предозиране

Не е известен специфичен антидот. Предизвикване на повръщане (с изключение на болни с риск от загуба на съзнание, в кома или получаващи пристъпи) или стомашна промивка, прилагане на активен въглен, инфузионно заместване на течности и симптоматично лечение. Необходимо е мониториране на циркулаторната и респираторната функция в интензивно отделение.

Тъй като етосуксимид не се свързва стабилно с плазмените протеини, може да е от полза провеждането на хемодиализа или перитонеална диализа. Форсираната диуреза и обменните трансфузии не са ефективни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиепилептици, производни на суксинимид,
АТС код: N03A D01.

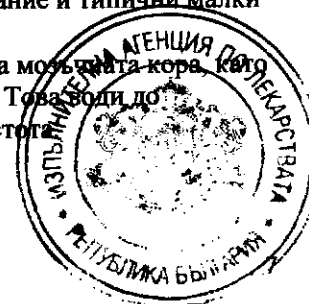
Механизъм на действие

Антиконвулсивният ефект на етосуксимид изглежда се дължи на комбинация от преки и непреки ефекти (потискане активността на Ca⁺⁺, Na⁺ и K⁺ канали в таламичната и кортикалната област, повлияване нивата на GABA и глутамат), засягащи различни мозъчни участъци.

При ЕЕГ изследване се установява, че етосуксимид потиска пароксизмалната 3-Hz островълнова активност, която обикновено се свързва със загуба на съзнание и типични малки припадъци (Petit mal).

Очевидно, етосуксимид действа избирателно върху моторните области на мозъчната кора, като повишава прага на реакция от страна на ЦНС към конвулсивни стимули. Това води до намалено предразположение към припадъци и намаляване на тяхната честота.

Педиатрична популация



В едно двойно-сляпо, рандомизирано изпитване с продължителност 20 седмици при 453 деца на възраст 2,5 до 13 години, новодиагностицирани с детска абсансна епилепсия, са проучени ефикасността, поносимостта и невропсихологичните ефекти на монотерапията с етосуксимид, валпроева киселина и ламотригин при детска абсансна епилепсия. Тези, които са били лекувани или с етосуксимид, или с валпроева киселина, са били в по-голяма степен с подобрение по отношение на времето до поява на рецидив (съответно 53% и 58%) от тези, на които е даван ламотригин (29%; съотношение на шансовете с етосуксимид спрямо ламотригин, 2,66; 95% доверителен интервал [ДИ], 1,65 до 4,28; съотношение на шансовете с валпроева киселина спрямо ламотригин, 3,34; 95%ДИ, 2,6 до 5,42; $p < 0,001$ и за двете сравнения). И в предварително определените, и в последващите анализи, етосуксимид е довел до по-малко ефекти върху вниманието в сравнение с валпроева киселина (в седмица 16 и седмица 20, при теста на Конър за продължителна дееспособност процентът на участниците с резултат (скор) за показателя за увереност 0,60 или по-висок е бил по-голям в групата на лечение с валпроева киселина отколкото в групата на лечение с етосуксимид (49% спрямо 33%; съотношение на шансовете, 1,95; 95%ДИ, 1,12 до 3,41; $p = 0,03$) и в групата на лечение с ламотригин (49% спрямо 24%; съотношение на шансовете, 3,04; 95% ДИ, 1,69 до 5,49; $p < 0,001$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Етосуксимид се абсорбира бързо и напълно. Неговата бионаличност е 95 до 100%

Разпределение

След прием на 1 g етосуксимид, максимални плазмени концентрации (18 до 24 $\mu\text{g/ml}$) се достигат след 1 до 4 часа. При деца (на възраст 7 до 8,5 години или с телесно тегло от 12,9 до 24,4 kg), максимални плазмени концентрации от 28,0 до 50,9 $\mu\text{g/ml}$ се достигат 3 до 7 часа след единично приложение на 500 mg етосуксимид.

При продължително приложение на 20 mg/kg телесно тегло при деца се достигат плазмени концентрации от около 50 $\mu\text{g/ml}$. При възрастни подобни концентрации се достигат при доза от 15 mg/kg телесно тегло.

Обемът на разпределение на етосуксимид, независимо от възрастта, е 0,7 l/kg. Свързването с плазмените протеини е по-малко от 10%; концентрациите в цереброспиналната течност и слюнката съответстват на тези, установени в серума.

Етосуксимид преминава през плацентарната бариера и се излъчва в кърмата. Концентрациите на етосуксимид в плода и в новороденото са сходни с тези на майката, съотношението концентрация в кърмата: концентрация в серум на майката е определено като приблизително 0,9.

Терапевтичните плазмени концентрации са между 40 и 100 $\mu\text{g/ml}$; в отделни случаи са необходими концентрации до 150 $\mu\text{g/ml}$ за постигане на адекватен терапевтичен ефект.

Плазмени нива над 150 $\mu\text{g/ml}$ може да предизвикат токсични ефекти.

Биотрансформация

Етосуксимид се метаболизира в значителна степен, предимно чрез цитохром P450 изоензима CYP3A и в по-малка степен чрез CYP2E и CYP2C/B - чрез оксидиране в черния дроб.

Образуват се няколко (предимно фармакологично неактивни) метаболита, които се излъчват през бъбреците, отчасти под формата на глюкуронидни конюгати. Основните метаболити са двата диастереомера на 2-(хидроксietил)-2-метилсуксинимид и на 2-етил-2-метил-3-хидроксисуксинимид.

Елиминиране

Плазменият полуживот на етосуксимид е 40 до 60 часа при възрастни и около 30 часа при деца. Излъчването е през бъбреците, като около 20% от приетата доза се излъчва в недовисолен вид, а метаболитите се отделят под формата на глюкурониди или в несвързани.

Линейност, стационарно състояние, педиатрична популация

Етосуксимид има линейна кинетика.



Стационарни концентрации се достигат 8 до 10 дни след започване на терапията. При едни и същи перорални дози са наблюдавани големи междуиндивидуални различия в плазмените концентрации. Повишенията на плазмените концентрации показват дозозависима линейност; при дневна перорална доза от 1 mg/kg телесно тегло може да се очаква повишение на плазмената концентрация от 2 до 3 µg/ml (1 до 2 µg/ml при деца). По тази причина, при по-малките деца се налага използване на по-високи дози отколкото при по-големите.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В неклинични проучвания за **острата и хронична токсичност**, само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, са наблюдавани ефекти с малка клинична значимост.

Няма публикувани данни за **мутагенността** или **канцерогенност** на етосуксимид.

Етосуксимид е проучван за мутагенност *in vitro* (Ames тест, тест за хромозомна аберация) със или без метаболитно активиране. При нито една от използваните методики не са установени данни за мутагенен потенциал. Няма данни от изследвания за туморогенен потенциал при животни при продължително приложение на лекарствения продукт. Въпреки това, клиничният опит не показва мутагенен или канцерогенен потенциал.

При проучванията за **тератогенност** при плъхове и мишки е установена повишена честота на малформации и поведенчески промени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев етил парахидроксибензоат (E214)
Натриев пропил парахидроксибензоат (E217)
Полиетиленгликол 400
Желатин
Глицерол
Етилванилин
Титанов диоксид (E 171)
Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVDC алуминиеви блистери със 100 меки капсули, поставени в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
A-8502 Lannach
Австрия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20110261

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 април 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Август/2021

