1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZARONTIN 250 mg/5 ml Siroop

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ethosuximide: 5 ml siroop bevat 250 mg ethosuximide.

Hulpstof met bekend effect: 5 ml siroop bevat 3 g sucrose en 6,2 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Siroop met 250 mg/5 ml voor oraal gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ZARONTIN is aangewezen voor aanvallen van petit mal: absence-aanvallen, myoclonische en atonische aanvallen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dagelijkse dosis moet verdeeld worden in twee innamen, te nemen bij het morgenmaal en het avondmaal. Eens een controle van de aanvallen bereikt is, kan een éénmalige inname volstaan. Een regelmatige controle van de plasmaspiegels is nodig.

Begindosis:
Bij patiënten van 3 tot 6 jaar: 250 mg (5 ml per dag;
Vanaf 6 jaar en volwassenen: 500 mg (10 ml) per dag.

De daaropvolgende dosering moet geïndividualiseerd worden in functie van de respons van de patiënt.
De dosis moet geleidelijk aan verhoogd worden, bijv. door de dagelijkse dosis om de 4 tot 7 dagen telkens met 250 mg te verhogen tot de aanvallen volledig onder controle zijn met een minimum aan bijwerkingen.

De maximale dagelijkse dosis bedraagt 2 g (40 ml) bij volwassenen en 1 g (20 ml) bij kinderen. Indien hogere dosissen noodzakelijk zijn, mogen die enkel worden toegediend onder streng medisch toezicht met controle van de plasmaspiegels.

De optimale dosis voor de meeste kinderen bedraagt 20 mg/kg/dag. Deze dosis geeft gemiddelde plasmawaarden binnen de aanvaarde limieten van 40 tot 100 mcg/ml.
Andere doseringsschema's kunnen gevolgd worden naar gelang van de doeltreffendheid en de bepalingen van de plasmawaarden. Huidige beschikbare klinische onderzoeksgegevens over het gebruik van ethosuximide bij pediatrische patiënten worden beschreven in rubriek 5.1.

Zoals met alle andere anti-epileptica is het belangrijk om geleidelijk aan de dosis te verhogen of te verlagen; hetzelfde geldt voor de overschakeling op een ander geneesmiddel. Het plotseling stopzetten van de behandeling kan aanleiding geven tot een absence-aanval (petit mal).

Aangezien ZARONTIN wisselwerkingen kan hebben met andere anti-epileptische geneesmiddelen, kunnen periodieke bepalingen van de concentraties van deze geneesmiddelen noodzakelijk zijn (zie rubriek 5 “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”).

ZARONTIN mag worden toegediend in combinatie met andere anticonvulsiva in geval van coëxistentie van andere vormen van epilepsie en van absence-aanvallen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor succinimiden of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
ZARONTIN is niet aangewezen voor kinderen beneden 3 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Indien ZARONTIN alleen gebruikt wordt bij gemengde vormen van epilepsie, kan de frequentie van de grand mal aanvallen bij sommige patiënten stijgen. In dit geval is het aanbevolen ZARONTIN met een ander anti-epilepticum te combineren.

Zoals met andere anti-epileptica is het belangrijk om geleidelijk aan de dosis te verhogen of te verlagen, alsook geleidelijk aan een andere medicatie te starten. Het plots onderbreken van de behandeling kan een toestand van absence-aanval (petit mal) bespoedigen. De patiënten onder ethosuximide moet worden opmerkzaam gemaakt op het belang de voorgeschreven dosering nauwkeurig te respecteren.

Daar bloeddyscrasieën, waaronder sommige gevallen met fatale afloop, werden gerapporteerd, moet regelmatig een bloedonderzoek worden uitgevoerd.

Indien tekens of symptomen van infectie (bijv. keelpijn, koorts) optreden, moet ook hier een bloedonderzoek uitgevoerd worden. Er moet aan de patiënten meegedeeld worden hun arts onmiddellijk te contacteren in geval van tekens en/of symptomen van infectie (bijv. keelpijn, koorts) die het bestaan van een infectie doen vermoeden.

Ethosuximide kan morfologische en functionele leverstoornissen bij dieren veroorzaken. Bij de mens werden afwijkingen van de lever- en nierfuncties gerapporteerd. ZARONTIN moet met extreme voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een nier- of leveraandoening.
Urineonderzoeken en levertesten moeten regelmatig worden uitgevoerd.
Bij diabetici moet rekening worden gehouden met het suikergehalte in de siroop, hetzij 3 g per 5 ml.

Gevallen van lupus erythematodes disseminatus werden met ethosuximide gemeld. De arts moet zich van deze mogelijkheid bewust zijn.

Ernstige huidreacties, waaronder het Stevens-Johnson syndroom (SJS), werden gemeld tijdens de behandeling met ethosuximide. Het SJS kan fataal zijn. De symptomen treden over het algemeen op binnen de 28 dagen, maar kunnen ook later optreden. De behandeling met ethosuximide moet worden stopgezet van zodra een huiduitslag verschijnt waarvoor geen alternatieve etiologie gedefiniëerd kan worden.

Een geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) werd gemeld na blootstelling aan ethosuximide. Het DRESS-syndroom bestaat uit een combinatie van drie of meer van de volgende tekenen: huidreactie (zoals huiduitslag of exfoliatieve dermatitis), eosinofilie, koorts, lymfadenopathie en één of meerdere systemische complicaties zoals hepatitis, nefritis, pneumonie, myocarditis en pericarditis. Het DRESS-syndroom kan soms fataal zijn. Bij verdenking van DRESS moet de behandeling met ethosuximide worden stopgezet.

Suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag zijn gemeld bij patiënten behandeld met anti-epileptica en dit voor diverse indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studies over anti-epileptica heeft een licht verhoogd risico op suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag aangetoond. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico met ethosuximide niet uit.

Patiënten dienen daarom te worden gecontroleerd op tekenen van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag en een geëigende behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en hun verzorgers) dient geadviseerd te worden medische hulp te vragen bij het verschijnen van tekenen die wijzen op suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag.

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

Bevat natrium. Dit geneesmiddel bevat 6,2 mg natrium per 5 ml. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdieet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

ZARONTIN mag worden toegediend in combinatie met andere anticonvulsiva in geval van coëxistentie van andere epileptische vormen en van absence-aanvallen.

Aangezien ethosuximide een substraat is van CYP3A4 en ZARONTIN met andere anti-epileptische geneesmiddelen kan interfereren, kunnen periodieke gehaltebepalingen van deze geneesmiddelen noodzakelijk zijn (bijv. ethosuximide kan het fenytoïnegehalte verhogen, valproïnezuur kan het ethosuximidegehalte verhogen of verlagen, carbamazepine en fenobarbital kunnen het ethosuximidegehalte verlagen).

Het gelijktijdige gebruik van ethosuximide en alcohol of sedativa heeft een bijkomende depressieve werking op het CZS en moet vermeden worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Ethosuximide dringt door in de placenta.
Onderzoeken hebben een mogelijke correlatie aangetoond tussen het gebruik van anticonvulsiva bij de epileptische vrouw en een toename van neonatale misvormingen zoals gespleten verhemelte en hartafwijkingen. Geboorteafwijkingen zijn gemeld met ethosuximide.

Er dient rekening te worden gehouden met het feit dat de anti-epileptische therapie niet kan worden onderbroken wegens gevaar voor een aanval of onevenwichtige behandeling, wat op zichzelf gevaarlijk is voor de ontwikkeling van het embryo of de foetus.

Alvorens de behandeling met ZARONTIN te starten bij epileptische vrouwen die zwanger kunnen worden, dient het risico-batenprofiel geëvalueerd te worden.

Borstvoeding
Omdate concrete gegevens ontbreken, wordt de toediening van ZARONTIN tijdens de borstvoedingsperiode afgeraden.

Ethosuximide wordt met de moedermelk uitgescheiden. Aangezien zijn effecten bij de pasgeborene niet bekend zijn, is voorzichtigheid geboden bij toediening van ethosuximide tijdens de borstvoedingsperiode. Ethosuximide dient tijdens de borstvoedingsperiode enkel te worden toegediend indien de mogelijke voordelen voor de patiënt groter zijn dan de mogelijke risico's voor de pasgeborene.

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

Ethosuximide kan de mentale of fysieke vermogens schaden, die vereist zijn bij het uitvoeren van potentieel gevaarlijke taken, zoals het besturen van een voertuig, gebruik van machines, of van andere taken die waakzaamheid vereisen. De patiënt dient hiervan op de hoogte te worden gebracht.

4.8 Bijwerkingen

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Frequentie†	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Agranulocytose*, aplastische anemie*, eosinofilie*, leukopenie*, pancyto-penie*, beenmerginsufficiëntie*
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	Eetlustverlies
Psychische stoornissen	Soms	Agressiviteit*, nachtterreur*, depres-sie*, zelfmoordideeën*, psychotische stoornissen*, slaapstoornissen*
	Niet bekend	Euforische stemming, toegenomen libido
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn, ataxie, duizeligheid, slaperigheid
	Soms	Psychomotorische hyperactiviteit*, letargie, aandachtstoornissen*
Oogaandoeningen	Soms	Myopie*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Hik
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Abdominale pijn, epigastrische pijn, maagdarmstoornissen, misselijkheid, abdominaal ongemak, braken
	Soms	Diarree, tandvleeshypertrofie*, tongoedeem*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Erythemateuze rash, urticaria
	Soms	Stevens-Johnson syndroom*, DRESS-syndroom (geneesmiddelrash, eosino-filie en systemische symptomen)*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Lupus erythematodes disseminatus*
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Hematurie*
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Vaginale bloeding*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Moeheid, prikkelbaarheid*
Onderzoeken	Soms	Gewichtverlies

† Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), soms (≥ 1/1000 tot < 1/100), zelden (≥ 1/10 000 tot < 1/1000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).
* Frequentie van bijwerkingen geschat op basis van gegevensbank van farmacovigilantie.

Psychiatrische of psychologische stoornissen die met de toediening van ethosuximide werden geassocieerd, werden opgemerkt, in het bijzonder bij patiënten die in het verleden psychologische afwijkingen vertoonden.

De volgende bijwerkingen werden eveneens gemeld:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:
Porfyrie.

Psychische stoornissen:
Concentratiestoornissen. Deze symptomen kunnen vooral vastgesteld worden bij patiënten met voorafgaande psychologische afwijkingen. Meldingen van paranoïde psychose, en depressietoestand met zelfmoordpogingen, zijn zeldzaam. Een exacerbatie van de epilepsie met gegeneraliseerde of partiële aanvallen geassocieerd met petit mal is mogelijk (zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Zenuwstelselaandoeningen:
Dyskinesie.

Oogaandoeningen:
Fotofobie.

Lever- en galaandoeningen:
Leverfunctiestoornissen.

In geval van een allergische reactie of overgevoeligheidsreactie kan een snelle omschakeling naar een alternatieve therapie noodzakelijk zijn. In dergelijk geval dient deze alternatieve therapie te bestaan uit een anti-epileptisch geneesmiddel dat niet tot de klasse van de succinimiden behoort. Alternatieve anti-epileptische therapie dient ook overwogen te worden bij het ontstaan van ernstige bijwerkingen (bijv. Stevens-Johnson syndroom, bloeddyscrasie en systemische lupus erythematodes). Gewoonlijk zal, in geval van levensbedreigende reacties veroorzaakt door geneesmiddelen, de behandeling met het verantwoordelijke geneesmiddel onmiddellijk stopgezet worden en een intensieve medische ondersteuning ingesteld worden.

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Eurostation II, Victor Hortaplein, 40/ 40, B-1060 Brussel (website: www.fagg.be; e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be).

4.9 Overdosering

Acute overdosering kan volgende symptomen veroorzaken: misselijkheid, braken, vertigo, somnolentie, gestoorde coördinatie, irritabiliteit, nervositeit, diarree, hoofdpijn en CZS-depressie met inbegrip van coma met ademhalingsdepressie. Een verband tussen de toxiciteit van ethosuximide en zijn plasmawaarden werd niet vastgesteld. De therapeutische waarden liggen tussen 40 en 100 mcg/ml, hoewel er hoge waarden van 150 mcg/ml, zonder enig teken van toxiciteit, werden gerapporteerd.
Als behandeling kan men de patiënt laten braken of een maagspoeling uitvoeren (behalve als de patiënt snel verzwakt, comateus of convulsief is), actieve houtskool toedienen of een catharticum toepassen met een algemene ondersteunende behandeling.
Hemodialyse kan nuttig zijn. Geforceerde diurese en totale transfusie zijn ondoeltreffend.
Na normalisatie van de serumspiegels, tussen 40 en 100 mcg/ml, dient de patiënt zijn behandeling met ZARONTIN te hervatten. Het risico op status epilepticus bij plotse, totale stop van alle medicaties, is reëel. Het plotseling stopzetten van de anticonvulsieve behandeling kan aanleiding geven tot een absence-aanval (petit mal).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

ZARONTIN (ethosuximide) is een anticonvulsivum dat behoort tot de familie van de succinimiden. De scheikundige naam is alfa-ethyl-alfa-methyl-succinimide.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, derivaten van succinimiden, ATC-code: N03AD01.

Ethosuximide onderdrukt de paroxysmale piekgolfactiviteit, die met een kort bewustzijnsverlies gepaard gaat, karakteristiek voor absence-aanvallen (petit mal), tot 3 cycli/seconde.
De frequentie van de epileptiforme aanvallen wordt klaarblijkelijk verminderd door onderdrukking van de motorische cortex en door een verhoging van de drempel van het centraal zenuwstelsel voor de convulsieve stimuli.

In een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek van 20 weken bij 453 kinderen van 2,5 tot 13 jaar oud bij wie onlangs juveniele absence-epilepsie werd vastgesteld, werden de werkzaamheid, de tolerantie en neuropsychologische effecten onderzocht van ethosuximide, valproïnezuur en lamotrigine als monotherapie bij juveniele absence-epilepsie. Bij diegenen die met ethosuximide of valproïnezuur werden behandeld, waren de FFF-percentages (freedom-from-failure) hoger (respectievelijk 53% en 58%) dan bij diegenen die lamotrigine kregen (29%; odds ratio met ethosuximide vs. lamotrigine, 2,66; 95% betrouwbaarheidsinterval [BI], 1,65 tot 4,28; odds ratio met valproïnezuur vs. lamotrigine, 3,34; 95% BI, 2,06 tot 5,42; P<0,001 voor beide vergelijkingen). In de vooraf gespecificeerde en post-hoc analyses resulteerde ethosuximide in minder aandachtseffecten vergeleken met valproïnezuur (in week 16 en in week 20 was het percentage proefpersonen met een betrouwbaarheidsindexscore van 0,60 of hoger in de Conners' Continuous Performance Test hoger in de valproïnezuurgroep 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

Ethosuximide wordt snel en volledig door de gastro-intestinale tractus geresorbeerd. De serumpiekconcentraties worden 3 tot 7 uur na toediening van een eenmalige orale dosis bereikt.
Ethosuximide is niet significant aan plasmaproteïnen gebonden, met als gevolg dat het product aanwezig is in het speeksel en het cerebrospinaal vocht in een ongeveer gelijke concentratie als in het plasma. De therapeutische concentraties in het bloed bedragen 40 tot 100 mcg/ml.
Ethosuximide wordt grotendeels gemetaboliseerd in de lever tot minstens 3 inactieve plasmametabolieten. Slechts 12 tot 20% van het product wordt in onveranderde vorm in de urine uitgescheiden.
De eliminatiehalfwaardetijd van ethosuximide bedraagt 40 tot 60 uur bij volwassenen en 30 uur bij kinderen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er bestaan geen voldoende, goed gecontroleerde onderzoeken over het carcinogeen potentieel, het mutageen potentieel en de verslechtering van de vruchtbaarheid voor dit product.

Ethosuximide kan morfologische en functionele leverstoornissen bij dieren veroorzaken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcitraat, natriumbenzoaat, natriumsaccharine, citroenzuur monohydraat, sucrose, glycerol, synthetische frambozenolie (der. 42/855), gezuiverd water q.s. ad 5 ml.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bij kamertemperatuur bewaren (15 tot 25°C).
De uiterste gebruiksdatum wordt gedrukt op de verpakking naast het letterwoord EXP.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen flessen van 200 ml en 240 ml met een maatbeker gegradueerd tot 15 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De benodigde hoeveelheid dient met behulp van de in de verpakking meegeleverde maatbeker afgemeten te worden .

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

Pfizer NV
Pleinlaan 17
B-1050 Brussel

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE004584

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

A. Datum van eerste verlening: 13/06/1962
B. Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2016

16H09