

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Suxital 250 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 250 mg etosuksimida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena kapsula vsebuje 36 mg sorbitola.

Kapsule lahko vsebujejo sledi sojinega lecitina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mehka kapsula

Rdeče obarvane, podolgovate mehke želatinske kapsule, ki vsebujejo brezbarvno do rdeče obarvano viskozno tekočino.

Velikost: 19 mm v dolžino in 8 mm v širino.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Absenca
- Mioklonični in mioklonično-atonični epileptični napadi pri mladostnikih, če druga zdravila niso učinkovita in/ali jih ne prenašajo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje je treba določiti individualno na podlagi kliničnega odziva in serumske ravni.

Odrasli, starejši bolniki in otroci, starejši od 6 let

Začnite z 250 mg dvakrat na dan.

Dnevni odmerek se lahko v ambulantnem okolju poveča za 125 mg vsakih 7 dni, v kliničnem okolju pa vsake 4 dni, dokler ni dosežen optimalni odmerek. Ta običajno ne presega količine 1500-2000 mg na dan. Kadar so potrebne majhne prilagoditve odmerka, je treba uporabiti alternativno farmacevtsko obliko, kot je etosuksimid peroralna tekočina.

Pediatrična populacija

Otroci, mlajši od 6 let, morajo dobiti peroralno tekočino etosuksimida.

Razpolovni čas etosuksimida v plazmi je več kot 24 ur, tako da je dnevni odmerek mogoče vzeti v enkratnem odmerku, če bolnik dobro prenaša zdravilo. Visoke dnevne odmerke je treba vzeti v 2 ali 3 posameznih odmerkih.

O začetku, trajanju in prekinitvi zdravljenja z etosuksimidom mora individualno odločiti specialist (nevrolog, nevropediater).

Način uporabe

Zdravilo Suxital je za peroralno uporabo.

Kapsule lahko jemljete med ali po obroku, po želji pa jih lahko zaužijete z nekaj vode.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino etosuksimid, druge suksinimide, lecitin (sojin lecitin) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Če se pojavijo diskinezije (glejte poglavje 4.8), je treba prenehati z jemanjem etosuksimida in po potrebi intravensko dati difenhidramin.

Posebno pozornost je treba nameniti kliničnim simptomom okvare kostnega mozga (povišana telesna temperatura, angina pectoris, krvavitev) (glejte poglavje 4.8). Priporoča se redno preverjanje krvne slike (sprva enkrat mesečno, po enem letu vsakih šest mesecev), zlasti pri bolnikih z jetrno ali ledvično disfunkcijo, da se ugotovi morebitno zaviranje delovanja kostnega mozga in trombocitopenija (vključno z nekaterimi primeri s smrtnim izidom). Pri številu levkocitov, manjšem od 3500/mm³ ali razmerju granulocitov, manjšem od 25 %, je treba znižati odmerek ali prekiniti zdravljenje. Prav tako je treba redno preverjati vrednosti jetrnih encimov.

Zlasti pri bolnikih z anamnezo psihiatričnih motenj se lahko pojavijo psihiatrični neželeni učinki (glejte poglavje 4.8, paranoidni in halucinatorni simptomi, anksioznost, vznemirjenost), zato je pri zdravljenju te skupine bolnikov z etosuksimidom potrebna posebna previdnost.

Samomorilne misli in vedenje

Poročali so o pojavu samomorilnih misli in vedenja pri bolnikih, zdravljenih z antiepileptikom za različne indikacije. Metaanaliza randomiziranih s placebom kontroliranih študij z antiepileptiki prav tako kaže rahlo povečanje tveganja za samomorilne misli in vedenje. Mehanizem tega tveganja ni znan in razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja pri uporabi etosuksimida.

Zato je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov samomorilnih misli in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnike (in njihove skrbnike) je treba opozoriti, da morajo v primeru pojava znakov samomorilnih misli ali vedenja poiskati zdravniško pomoč.

Opomba:

Za preprečevanje drugih vrst generaliziranih epileptičnih napadov, ki so lahko povezani z absencami, bo morda treba etosuksimid kombinirati z dodatnimi zdravili proti epileptičnim napadom.

Pri bolnikih s kombiniranimi oblikami epilepsije lahko etosuksimid povzroči generalizirane epileptične napade. Pri prehodu z obstoječega zdravila na etosuksimid ali pri ukinitvi etosuksimida je treba to storiti postopoma.

Hude kožne reakcije

Med zdravljenjem z etosuksimidom so poročali o resnih kožnih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). SJS in DRESS sta lahko smrtna. Zdi se, da je tveganje za te reakcije pri bolnikih največje na začetku zdravljenja, pri čemer se reakcija v večini primerov pojavi v prvem mesecu zdravljenja. Zdravljenje z etosuksimidom je treba

prekiniti ob prvem pojavu znakov in simptomov hudih kožnih reakcij, kot so kožni izpuščaj, lezije na sluznici ali kateri koli drug znak preobčutljivosti.

Pomožne snovi z znanimi učinki:

Upoštevati je treba aditivni učinek sočasno uporabljenih zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in vnos sorbitola (ali fruktoze) s hrano.

Vsebnost sorbitola v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno.

Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Suxital vsebuje sojin lecitin in se ga ne sme uporabljati pri bolnikih, ki so preobčutljivi za arašide ali sojo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zlasti je treba upoštevati naslednje interakcije etosuksimida z drugimi zdravili:

Če se zdravilo Suxital 250 mg mehke kapsule daje v kombinaciji z drugimi antiepileptiki, je treba odmerek etosuksimida in/ali drugih antiepileptikov prilagoditi glede na bolnikov odziv.

Učinki drugih zdravil na etosuksimid

Sočasna uporaba karbamazepina poveča plazemski očistek etosuksimida. Valprojska kislina lahko zviša koncentracijo etosuksimida v plazmi pri večini bolnikov. Priporočljivo je redno določanje serumskih koncentracij posameznih snovi. Isoniazid lahko poveča raven etosuksimida v krvi.

Učinki etosuksimida na druga zdravila

Etosuksimid običajno ne spremeni plazemske koncentracije drugih antiepileptikov, kot so primidon, fenobarbital in fenitoin, saj etosuksimid ni induktor encimov. Vendar so poročali o posameznih primerih zvišane koncentracije fenitoina pri sočasni uporabi z etosuksimidom.

Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravil, ki delujejo na osrednji živčni sistem, alkohola ali snovi, ki povzročajo konvulzije, in etosuksimida.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi mora zdravnik pred začetkom zdravljenja z etosuksimidom svetovati o nujnosti načrtovanja in spremljanja nosečnosti. Bolnicam je treba svetovati, naj nemudoma obvestijo zdravnika, če med zdravljenjem zanosijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi etosuksimida med nosečnostjo pri ljudeh ni dovolj, da bi lahko ocenili morebitno škodo. Čeprav pri otrocih mater, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene monoterapiji z etosuksimidom, niso opazili specifičnih prirojenih malformacij, je znano, da imajo na splošno novorojenčki mater, ki uporabljajo antiepileptike, prirojene nepravilnosti pogostejše kot drugi dojenčki. Tveganje za malformacije med antiepileptičnim zdravljenjem se razlikuje glede na vrsto antiepileptičnega zdravila, odmerjanje in čas izpostavljenosti, vendar je pri več vrstah učinkovin tveganje za malformacije povečano za faktor 2 do 3 v primerjavi s približno 3 % pričakovano incidenco v splošni populaciji. Pogoste malformacije, o katerih poročajo, so razcepljena ustnica, srčno-žilne malformacije in okvare nevralne cevi. Študije na živalih so v zvezi z etosuksimidom pokazale reproduktivno toksičnost, opazili so večjo incidenco malformacij in spremembe v vedenju (glejte poglavje 5.3). Bolnike je treba obvestiti o morebitnem povečanem tveganju za malformacije in jim ponuditi prenatalne diagnostične ukrepe.

Na splošno ni zaželeno prekiniti zdravljenja z antiepileptiki med nosečnostjo brez soglasja zdravnika, saj lahko nenadna prekinitev zdravljenja ali nenadzorovano znižanje odmerka povzroči ponovitev epileptičnih napadov, kar lahko škoduje nosečnici in/ali nerojenemu otroku. Če je mogoče, je treba med nosečnostjo dati prednost monoterapiji, saj je zdravljenje z več antiepileptičnimi zdravili povezano z večjim tveganjem za prirojene malformacije. Najmanjšega učinkovitega odmerka etosuksimida, ki zagotavlja nadzor nad epileptičnimi napadi, ne smete preseči, zlasti med 20. in 40. dnevom nosečnosti. Koncentracijo etosuksimida v serumu nosečnice je treba spremljati. Nekateri antiepileptiki lahko povzročijo pomanjkanje folne kisline. Poleg tega so zelo priporočljivi dodatki folne kisline v odmerkih, ki so običajni za vse nosečnice. Da bi se izognili zapletom s krvavitvami pri novorojenčku zaradi morebitnega pomanjkanja vitamina K, o katerem so poročali po materini uporabi nekaterih protiepileptičnih zdravil, je mogoče razmisliti o dajanju vitamina K materi v zadnjih tednih nosečnosti. Pri novorojenčku se priporoča parenteralna uporaba vitamina K takoj po porodu.

Dojenje

Etosuksimid prehaja v materino mleko v takšnih količinah, da se pri dojenčku lahko pojavijo subterapevtske koncentracije. Pri dojenčku se lahko pojavijo neželeni učinki, kot so razdražljivost, težave s pitjem in zaspanost. Dojenje med zdravljenjem z etosuksimidom zato ni priporočljivo. Dojene otroke je treba skrbno spremljati glede neželenih učinkov.

Plodnost

Podatkov o vplivu učinkovine etosuksimid na plodnost pri moških ali ženskah ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pri vožnji in uporabi nevarnih strojev je treba upoštevati možnost zmanjšane sposobnosti odzivanja.

Med fazo prilagajanja se lahko pri višjih odmerkih in v kombinaciji z drugimi zdravili, ki vplivajo na osrednji živčni sistem, zmanjša odzivnost do te mere, da vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. To se lahko zgodi tudi, če se etosuksimid jemlje, kot je predpisano, zlasti v povezavi z alkoholom.

Zato bolniki ne smejo voziti, upravljati strojev ali opravljati drugih potencialno nevarnih dejavnosti, vsaj ne v fazi prilagajanja zdravljenja. Odločitev bo v vsakem primeru sprejel lečeči zdravnik ob upoštevanju bolnikovega individualnega odziva in ustreznega odmerka.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost možnih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($> 1/1000$ do $< 1/100$)

Redki ($> 1/10\,000$ do $< 1/1000$)

Zelo redki ($< 1/10\,000$)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Neželeni učinki so v območju terapevtskih odmerkov pogosti in opazili so jih pri približno 1/6 bolnikov. To so predvsem slabost, bruhanje, singultus in bolečine v trebuhu.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:	
Redki	levkopenija*, trombocitopenija*, agranulocitoza*, eozinofilija*
Neznana pogostnost	V posameznih primerih so poročali o aplastični anemiji* in pancitopeniji*.
Presnovne in prehranske motnje	
Občasni	izguba telesne mase, izguba apetita
Bolezni imunskega sistema	

Redki	nefrotski sindrom
Psihiatrične motnje	
Občasni	odtegnitev, anksioznost, motnje spanja
Redki	Paranoični in halucinacijski pojavi, ki se razvijajo dneve in tedne.
Bolezni živčevja	
Občasni	hud glavobol, ataksija, letargija
Neznana pogostnost	Poročali so o nekaj posameznih primerih diskinezije v obdobju prvih 12 ur po začetku zdravljenja; izginila je kmalu po prenehanju uporabe etosuksimida ali po dajanju difenhidramina.
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Pogosti do Zelo pogosti	singultus
Očesne bolezni	
Neznana pogostnost	kratkovidnost
Bolezni prebavil	
Pogosti do Zelo pogosti	slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu
Občasni	driska, zaprtje
Bolezni kože in podkožja	
Redki	eritematozni lupus različnega obsega*
Neznana pogostnost	Pojavijo se lahko alergijske kožne reakcije*, kot je eksantem, pa tudi huda generalizirana oblika Stevens-Johnsonovega sindroma*. Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS).
Motnje reprodukcije in dojk	
Neznana pogostnost	vaginalna krvavitev
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Neznana pogostnost	razdražljivost, nočne more, nezmožnost koncentracije, agresivnost

*Učinek neodvisen od odmerka (glejte tudi poglavje 4.2)

V večini primerov levkopenije se je krvna slika po znižanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja normalizirala. V nekaterih primerih so bili bolniki, pri katerih je prišlo do levkopenije ob zdravljenju z drugimi antiepileptičnimi zdravili, uspešno zdravljeni samo z etosuksimidom.

Če se pojavijo simptomi, kot so povišana telesna temperatura, vneto žrelo, razjede v ustih, modrice ali krvavitve, je treba bolnikom svetovati, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč in opravijo preiskave celotne krvne slike.

Če se etosuksimid uporablja v monoterapiji pri mešanih vrstah epilepsije, lahko pri nekaterih bolnikih poveča pogostnost generaliziranih tonično-kloničnih (grand mal) epileptičnih napadov.

Poročali so o psihotičnih stanjih, ki naj bi jih sprožilo ali poslabšalo antiepileptično zdravljenje.

Pri otrocih, ki so prejeli etosuksimid, so občasno poročali o reakcijah, podobnih lupusu, od hudih sistemskih imunoloških motenj, npr. nefrotskega sindroma, ki običajno popolnoma izzveni ob ukinitvi zdravila, do odkrivanja antinuklearnih protiteles brez kliničnih znakov.

Neželeni učinki praviloma izzvenijo, ko se odmerek zniža. Običajno se ne ponovijo ob poznejšem zvišanju odmerka. V primeru neželenih učinkov, ki niso odvisni od uporabljenega odmerka in so reverzibilni, pa je treba zdravilo ukiniti. Ob ponovnem jemanju zdravila se lahko ponovno pojavijo.

Dolgotrajno zdravljenje lahko vpliva na bolnikovo storilnost, npr. na uspešnost otrok in mladostnikov v šoli.

V povezavi z zdravljenjem z etosuksimidom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR - Severe Cutaneous Adverse Reactions), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri ocenjevanju prevelikega odmerjanja se načeloma ne sme izključiti morebitna večkratna zastrupitev, npr. če je bilo več zdravil zaužitih s samomorilskim namenom. Simptomi prevelikega odmerjanja se okrepijo pod vplivom alkohola in drugih zaviralcev osrednjega živčevja.

Simptomi

Etosuksimid lahko povzroči navzeo, bruhanje, glavobol, omotico, anoreksijo, ataksijo, tremor, (motorični) nemir, utrujenost, letargijo, depresijo, razdražljivost, horeiformne gibe, depresijo osrednjega živčevja (ki vodi v komo), hipotenzijo in depresijo dihanja. Zaradi dolgega razpolovnega časa lahko učinki trajajo dolgo časa. Lahko se pojavi tudi okvara jeter in ledvic. Idiosinkratične reakcije lahko vključujejo kožni izpuščaj, eritem, krvne diskrazije, alergijske reakcije, sistemski eritematozni lupus, vedenjske spremembe in psihoze.

Ravnanje

Absorpcijo je mogoče preprečiti z induciranjem bruhanja ali izpiranjem želodca, čemur sledi dajanje aktivnega oglja (adsorbent) in natrijevega sulfata (odvajalo). Indiciran je sprejem na intenzivno nego. Po potrebi se lahko uporabi hemodializa. Nadaljnje zdravljenje mora biti podporno in simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, derivati sukcinimida; oznaka ATC: N03AD01

Mehanizem delovanja

Etosuksimid je antiepileptik iz razreda sukcinimidov, za katerega se domneva, da ima več mehanizmov delovanja. Njegovo delovanje pri epilepsiji odsotnega tipa temelji predvsem na zaviranju kalcijevih kanalčkov tipa T v talamusu.

Otroci in mladostniki

V 20 tednov trajajočem dvojno slepem randomiziranem preskušanju pri 453 otrocih, starih od 2,5 do 13 let, z novo diagnosticirano otroško epilepsijo odsotnostnega tipa so preučevali učinkovitost, prenašanje in nevropsihološke učinke etosuksimida, valprojske kisline in lamotrigina kot monoterapije pri otroški epilepsiji odsotnosti. Pri bolnikih, zdravljenih z etosuksimidom ali valprojsko kislino, je bil delež bolnikov, pri katerih je bila stopnja uspeha zdravljenja (»freedom-from-failure«) višja (53 % oziroma 58 %) v primerjavi s tistimi, ki so prejeli lamotrigin (29 %; razmerje obetov (OR) za etosuksimid v primerjavi z lamotriginom: 2,66; 95 % interval zaupanja (IZ): 1,65–4,28; OR za valprojsko kislino v primerjavi z lamotriginom: 3,34; 95 % IZ: 2,06–5,42; $P < 0,001$ za obe primerjavi). V obeh vnaprej določenih in post hoc analizah je etosuksimid povzročil manj težav s pozornostjo v primerjavi z valprojsko kislino (v 16. tednu in 20. tednu je bil odstotek preiskovancev z rezultatom indeksa zaupanja 0,60 ali več v Connerjevem testu neprekinjenega delovanja večji v skupini z valprojsko kislino kot v skupini z etosuksimidom (49 % v primerjavi s 33 %; razmerje obetov, 1,95; 95 % IZ, 1,12 do 3,41; $P = 0,03$) in skupino z lamotriginom (49 % proti 24 %; razmerje obetov, 3,04; 95 % IZ, 1,69 do 5,49; $P < 0,001$)).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Etosuksimid se dobro absorbira iz prebavil in se v veliki meri presnavlja v jetrih.

Etosuksimid se po peroralni uporabi praktično popolnoma absorbira. Po zaužitju 1 g etosuksimida so pri treh testnih osebah po 1 do 4 urah izmerili vrednosti $C_{\max}$ 18–24 µg/ml.

Pri odraslih, ki so se dolgotrajno zdravili z odmerkom približno 15 mg/kg telesne mase, je bila izmerjena plazemska koncentracija približno 50 µg/ml. Pri peroralnem odmerku 1 mg/kg na dan se pričakuje plazemska koncentracija 2–3 µg/ml.

Stanje dinamičnega ravnovesja se pričakuje 8–10 dni po začetku zdravljenja. Kljub velikim interindividualnim razlikam plazemskih koncentracij pri enakem peroralnem odmerku je bila ugotovljena linearna odvisnost plazemske koncentracije od odmerka.

Terapevtska koncentracija etosuksimida v plazmi je 40–100 µg/ml. Plazemske koncentracije nad 150 µg/ml imajo lahko toksične učinke.

Porazdelitev

Etosuksimid je široko porazdeljen po telesu, vendar ni pomembno vezan na plazemske beljakovine, zato so koncentracije v slini lahko koristne za spremljanje. Najvišje ravni v serumu se pojavijo 1 do 7 ur po enkratnem peroralnem odmerku. Terapevtske ravni so med 40 in 100 mcg/ml. Ima dolgo razpolovno dobo izločanja: odrasli 40 – 60 ur; otroci 30 ur. Navidezni volumen porazdelitve je približno 0,7 l/kg telesne mase.

Biotransformacija

Etosuksimid se obsežno presnavlja v jetrih z oksidacijo. Nastane več presnovkov, zlasti dva diastereomera 2-(1-hidroksietil)-2-metil sukcinimida in 2-etil-2-metil-3-hidroksisukcinimida. Presnovki so verjetno neaktivni.

Izločanje

Izloča se z urinom predvsem v obliki svojih presnovkov. Glavna presnovka etosuksimida, dva diastereomera 2-(1-hidroksietil)-2-metil sukcinimida in 2-etil-2-metil-3-hidroksisukcinimida, sta do neke mere konjugirana in se izločita skozi ledvice kot glukuronid.

Po enkratnem peroralnem odmerku 13,1–18,0 mg etosuksimida/kg telesne mase, ki so ga dali 12 moškim testirancem (20–23 let, 57,2–114,8 kg telesne mase), so izmerili plazemski razpolovni čas

38,3–66,6 ur. Po enkratnem odmerku 500 mg etosuksimida (kapsule), ki so ga dali 5 otrokom, so izmerili plazemski razpolovni čas 25,7-35,9 ur, pri peroralni raztopini pa je bil plazemski razpolovni čas 24,8-41,7 ur.

Prehajanje v materino mleko

Etosuksimid prehaja v materino mleko; razmerje med koncentracijo etosuksimida v materinem mleku in plazmi je določeno na $0,94 \pm 0,06$.

Pediatrična populacija

V študiji pri otrocih (7-8,5 let, 12,9-24,4 kg telesne mase) so izmerili vrednosti $C_{\max}$ 28,0-50,9 µg/ml 3-7 ur po tem, ko so otroci vzeli enkratni odmerek 500 mg etosuksimida.

Dolgotrajno zdravljenje otrok z odmerkom 20 mg/kg telesne mase povzroči plazemsko koncentracijo približno 50 µg/ml. Pri otrocih peroralni dnevni odmerek 1 mg/kg telesne teže povzroči plazemsko koncentracijo 1-2 µg/ml. Zato mlajši otroci potrebujejo nekoliko večji odmerek kot starejši otroci.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij akutne toksičnosti in toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri študijah *in vitro* etosuksimid ni pokazal možnosti za mutagenost ali kromosomske aberacije.

Dolgoročne študije kancerogenega potenciala pri živalih niso bile izvedene.

Študije embriotoksičnosti pri podganah in miših so pokazale večjo pojavnost malformacij in sprememb v vedenju.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

makrogol 400

Ovojnica kapsule

želatina

glicerol (E 422)

tekoči sorbitol (nekrystalizirajoč)

eritrozín (E 127)

prečiščena voda

makrogol 400

srednjeveržni trigliceridi (pomožna tehnološka sredstva)

lecitin, soja (E 322) (pomožna tehnološka sredstva)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprto: 2 leti

HDPE plastenka: po prvem odprtju: 60 dni

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka, sestavljena iz belega neprozornega vsebnika iz polietilena visoke gostote z zunanjo belo neprozorno polipropilensko zaporko, varno za otroke.

Velikosti pakiranja: 28, 50, 56, 100, 112, 200 kapsul.

Pretisni omot iz prozornega brezbarvnega PVC/PE/PVdC-Al.

Velikosti pakiranja: 50, 100 in 200 kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Makpharm d.o.o.
Trnjanska cesta 37/1
10000 Zagreb
Hrvaška

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/25/03230/001-009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. 8. 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. 10. 2025