

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZARONTIN 250 mg capsule molli
ZARONTIN 250 mg/5 ml sciroppo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Zarontin 250 mg capsule molli

Ogni capsula contiene 250 mg di etosuccimide.

Eccipienti con effetti noti

Ogni capsula contiene 0,60 mg di sodio etil paraidrossi benzoato (E215), 0,30 mg di sodio propili paraidrossi benzoato (E217), sodio e tracce di lecitina di soia.

Zarontin 250 mg/5ml sciroppo

Ogni 5 ml di sciroppo contengono 250 mg di etosuccimide.

Eccipienti con effetti noti

Ogni 5 ml di sciroppo contengono 12 mg di sodio benzoato (E 211), 42 mg propilene glicole (E 1520), 5 mg di glucosio, 3 g di saccarosio e 5,8 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli e sciroppo per uso orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Piccolo male epilettico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La posologia ottimale di ZARONTIN va stabilita individualmente dal medico.

La dose consigliata all'inizio per i bambini di età superiore ai 6 anni è di mg 500 al giorno (2 capsule oppure 2 cucchiaini equivalenti a 10 ml di sciroppo), per quelli da 3 a 6 anni è di mg 250 al giorno (1 capsula oppure 1 cucchiaino equivalente a 5 ml di sciroppo).

Per i bambini di età inferiore a 3 anni si consigliano dosi proporzionalmente minori.

Successivamente la posologia va adattata ai singoli casi, regolandola in base alla risposta clinica individuale.

Il dosaggio deve essere aumentato molto gradatamente e gli effetti della terapia controllati accuratamente dal medico.

Uno dei metodi migliori consiste nell'aumentare, ogni 4-7 giorni, la dose giornaliera di mg 250, fino ad ottenere la soppressione delle crisi, con il minimo di effetti secondari.

La posologia giornaliera di g 1,0-1,5, somministrati in dosi refratte, è spesso sufficiente ad abolire le crisi ma sono stati segnalati casi in cui è stato necessario impiegare dosi maggiori.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Gravidanza accertata o presunta e allattamento.
Allergia alle arachidi o alla soia (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generali

Nelle forme miste ZARONTIN deve essere somministrato in combinazione con altri medicinali anticonvulsivanti per controllare l'eventuale insorgere di attacchi di grande male. Se somministrato in monoterapia nelle forme miste di epilessia, in alcuni pazienti può aumentare la frequenza di crisi di grande male.

Come per altri farmaci anticonvulsivanti è importante procedere lentamente nell'aumento o nella riduzione del dosaggio, così come nell'aggiunta o eliminazione di altri medicinali. La sospensione del trattamento deve essere effettuata gradualmente in quanto una brusca interruzione del trattamento anticonvulsivante può aggravare lo stato del piccolo male.

Effetti sul sistema ematopoietico

Sono state segnalate discrasie ematiche, talvolta anche letali, associate al trattamento con etosuccimide; dunque è necessario effettuare frequenti esami emocromocitometrici. In caso di comparsa di segni e/o sintomi di infezione (mal di gola, febbre), deve essere considerata la necessità di effettuare controlli emocromocitometrici.

Compromissione renale/epatica

Nei pazienti affetti da note patologie renali o epatiche, l'etosuccimide deve essere somministrato con molta cautela. Devono essere effettuati periodicamente esami di funzionalità epatica ed analisi delle urine in tutti i pazienti che assumono il medicinale. Sono state segnalate alterazioni nei test di funzionalità renale ed epatica nell'uomo.

Patologie autoimmuni

Sono stati segnalati casi di lupus eritematoso sistemico con l'uso di etosuccimide. Il medico deve essere opportunamente vigile su questa eventualità.

Gravi reazioni dermatologiche

Sono state segnalate gravi reazioni dermatologiche, compresa la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), durante il trattamento con l'etosuccimide. La SJS può essere letale. L'esordio dei sintomi avviene di solito entro 28 giorni, ma può anche avvenire dopo un tempo più lungo. Alla comparsa di un'eruzione cutanea per la quale non può essere definita un'etiologia alternativa, l'etosuccimide deve essere interrotta.

È stata segnalata reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) a seguito dell'esposizione all'etosuccimide. La DRESS è una combinazione di tre o più delle seguenti condizioni: reazione cutanea (come eruzione cutanea o dermatite esfoliativa), eosinofilia, febbre, linfadenopatia ed una o più complicanze sistemiche come epatite, nefrite, polmonite, miocardite e pericardite. Talvolta, la DRESS è letale. Se si sospetta una DRESS interrompere l'etosuccimide.

Ideazione e comportamento suicidario

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati nei pazienti in trattamento con farmaci antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di trials clinici randomizzati verso placebo ha, inoltre, evidenziato la presenza di un modesto incremento del rischio di ideazione e comportamento suicidario.

Il meccanismo di tale rischio non è stato stabilito e i dati disponibili non escludono la possibilità di un incremento di rischio con ZARONTIN.

Pertanto, i pazienti devono essere monitorati per eventuali segni di ideazione e comportamento suicidari ed in tal caso dovrebbe essere preso in considerazione un appropriato trattamento. I pazienti (e chi ne ha cura) devono essere istruiti ad avvertire il proprio medico qualora emergano segni di ideazione o comportamento suicidari.

Informazioni per i pazienti

ZARONTIN può compromettere le capacità mentali e/o fisiche necessarie per eseguire attività potenzialmente pericolose, come guidare un veicolo o altre attività simili che richiedano riflessi pronti; i pazienti devono pertanto essere opportunamente avvisati.

I pazienti che assumono ZARONTIN devono essere istruiti dell'importanza di attenersi strettamente al regime posologico prescritto.

I pazienti devono essere istruiti a contattare prontamente il medico qualora sviluppino segni e/o sintomi (es. mal di gola, febbre) che suggeriscano una infezione.

Eccipienti

ZARONTIN 250 mg capsule molli contiene:

Lecitina di soia: Se è allergico alle arachidi o alla soia, non usi questo medicinale.

Sodio etil paraidrossi benzoato (E 215) e sodio propil paraidrossi benzoato (E 217): Può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Sodio: Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 5 ml, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

ZARONTIN 250 mg/5ml sciroppo contiene:

Saccarosio e glucosio: Questo medicinale contiene 3 g di saccarosio (zucchero) e 5 mg di glucosio per dose. Da tenere in considerazione in persone affette da diabete mellito. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale. Può essere dannoso per i denti.

Sodio benzoato (E 211): Questo medicinale contiene 12 mg di sodio benzoato (E 211) per 5 ml, equivalente a 2,4 mg/ml. L'aumento della bilirubinemia a seguito del suo distacco dall'albumina può aumentare l'ittero neonatale che può evolvere in kernittero (depositi di bilirubina non coniugata nel tessuto cerebrale).

Propilene glicole (E 1520): Questo medicinale contiene 42 mg di propilene glicole per 5 ml equivalente a 8,4 mg/ml. La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre gravi effetti avversi nei neonati.

Sebbene propilene glicole non ha mostrato effetti tossici sulla riproduzione e lo sviluppo in animali o umani, può raggiungere il feto ed è stato ritrovato nel latte materno. Come conseguenza, la somministrazione di propilene glicole a pazienti in gravidanza o in allattamento deve essere considerata caso per caso.

Il monitoraggio clinico è richiesto per i pazienti con insufficienza epatica o renale a causa di vari eventi avversi attribuiti a propilene glicole come disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), danno renale acuto e disfunzione epatica.

Sodio: Questo medicinale contiene 5,8 mg di sodio per 5 ml equivalente a 0,3% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Poiché etosuccimide può interagire con altri farmaci antiepilettici somministrati contemporaneamente, può essere necessario eseguire controlli periodici dei livelli serici di questi farmaci (ad es. l'etosuccimide può far aumentare i livelli serici di fenitoina ed è stato riportato che l'acido valproico può sia aumentare sia diminuire i livelli di etosuccimide).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Etosuccimide attraversa la barriera placentare.

Da non usare in gravidanza accertata o presunta (vedere paragrafo 4.3).

Alle pazienti che possono iniziare una gravidanza o che siano in età fertile deve essere fornita una consulenza specialistica.

La necessità del trattamento antiepilettico deve essere rivalutata quando la paziente pianifica una gravidanza.

Segnalazioni suggeriscono un'associazione tra l'uso di altri farmaci anticonvulsivanti da parte di donne con epilessia e un'elevata incidenza di difetti alla nascita nei bambini da loro nati. Sono stati descritti casi di difetti alla nascita, quali labbro leporino e cheilognatoschisi bilaterale, associati all'uso di etosuccimide.

Il medico deve considerare l'effettivo beneficio del trattamento con etosuccimide in rapporto al rischio associato, nella valutazione di donne potenzialmente fertili affette da epilessia.

Il rischio di difetti congeniti è aumentato di un fattore da 2 a 3 volte nella prole di madri trattate con un antiepilettico, quelli più frequentemente riportati sono labbro leporino, malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neurale.

Allattamento

Etosuccimide viene escreto nel latte materno. Deve essere presa una decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Zarontin, tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la madre (vedere paragrafo 4.3).

Etosuccimide è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'etosuccimide può compromettere le abilità mentali e/o fisiche richieste per l'esecuzione di attività potenzialmente pericolose come guidare veicoli, utilizzare macchinari o altre attività simili che richiedano vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze utilizzate sono le seguenti: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Categoria di frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Agranulocitosi*, Anemia aplastica*, Eosinofilia*, Leucopenia*, Pancitopenia*, Insufficienza midollare*
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Riduzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Non comune	Aggressività*, Terrore nel sonno*, Depressione*, Ideazione suicidaria*, Disturbo psicotico*, Disturbi del sonno*
	Non nota	Euforia, Aumento della libido*
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea, Atassia, Capogiri, Sonnolenza
	Non comune	Iperattività psicomotoria*, Letargia*, Alterazione dell'attenzione*
Patologie dell'occhio	Non comune	Miopia*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Singhiozzo
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, Dolore addominale superiore, Disturbi gastrointestinali, Nausea, Fastidio addominale, Vomito
	Non comune	Diarrea, Ipertrofia gengivale*, Edema della lingua*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzioni cutanee eritematose, Orticaria
	Non comune	Sindrome di Stevens-Johnson*, Reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)*
	Non nota	Irsutismo
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Lupus eritematoso sistemico*
Patologie renali e urinarie	Non comune	Ematuria*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Emorragia vaginale*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Astenia, Irritabilità*
Esami diagnostici	Non comune	Calo ponderale

* frequenza degli effetti indesiderati stimata in base alle informazioni di sicurezza raccolte nell'esperienza post-marketing

Possono comparire aberrazioni psichiatriche o psicologiche associate alla somministrazione di etosuccimide, in particolar modo in pazienti che hanno precedentemente manifestato alterazioni psicologiche.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite

il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio acuto può indurre nausea, vomito e depressione del sistema nervoso centrale compresi il coma con depressione respiratoria. Non è stata determinata una relazione tra la tossicità da etosuccimide e i relativi livelli plasmatici. Il range terapeutico è dai 40 µg/ml ai 100 µg/ml, anche se sono stati riscontrati livelli fino a 150 µg/ml senza segni di tossicità.

Trattamento

Il trattamento deve includere induzione al vomito (a meno che il paziente non sia già o possa rapidamente entrare in stato di stordimento oppure diventare comatoso o convulsivo) o lavaggio gastrico, carbone attivo, lassativo e generale terapia di supporto. L'emodialisi può essere utile per trattare il sovradosaggio di etosuccimide. La diuresi forzata e le trasfusioni non sono efficaci.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici. Derivati della succimide, codice ATC: N03AD01

Etosuccimide è un farmaco ad azione anticonvulsivante.

Esso deprime la reattività della corteccia cerebrale motoria ed eleva la soglia agli stimoli del sistema nervoso centrale. Il prodotto protegge i ratti dalle convulsioni da pentilentetrazolo alla dose di 125 mg/Kg per via orale; al contrario non protegge i topi dalle convulsioni da elettroshock.

Meccanismo d'azione: etosuccimide agisce sulla trasmissione nervosa a livello sinaptico, con una deplezione del trasmettitore a livello pre-sinaptico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Etosuccimide è rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale; nel fegato viene metabolizzata mediante idrossilazione. Essa è escreta nelle urine per il 20% tal quale e per l'80% nei suoi metaboliti sia liberi che coniugati.

Il farmaco si distribuisce rapidamente nei tessuti, raggiungendo livelli tissutali pari ai livelli plasmatici; non si lega alle proteine plasmatiche.

L'emivita è di circa 60 ore negli adulti e di 30 ore nei bambini.

L'azione terapeutica di etosuccimide è strettamente correlata alla concentrazione plasmatica: in generale per un'azione terapeutica ottimale le concentrazioni plasmatiche di farmaco devono essere comprese tra i 40 e i 100 mcg/ml.

Etosuccimide passa la barriera ematoencefalica e la barriera placentare; essa è escreta anche nel latte.

I livelli salivari sono uguali ai livelli plasmatici e quindi la misura dei livelli salivari è oggi un metodo semplice e non cruento per valutare i livelli plasmatici del farmaco nei bambini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL₅₀ per via orale oscilla tra i 1300 e 1530 mg/Kg nel topo ed è di 1820 mg/Kg nel ratto.

Studi di tossicità cronica condotti per 6 mesi in cani, ratti e scimmie e per un anno nei ratti non hanno determinato alterazioni patologiche degne di nota e anomalie nei reperti ematologici e biochimici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Zarontin 250 mg capsule molli

Macrogol 400
Gelatina
Sodio etil paraidrossi benzoato (E 215)
Sodio propil paraidrossi benzoato (E 217)
Glicerina
Trigliceridi a catena media
Lecitina di soia
Acqua depurata.

Zarontin sciroppo

Sodio citrato
Saccarina sodica
Sodio benzoato (E 211)
Saccarosio
Glicerina
Essenza di lampone (contiene glucosio e propilene glicole (E 1520))
Acido citrico monoidrato
Acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non sono noti a tutt'oggi casi di incompatibilità chimico-fisiche con altre sostanze.

6.3 Periodo di validità

Zarontin 250 mg capsule molli: 5 anni
Zarontin 250 mg/5ml sciroppo: 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Zarontin 250 mg capsule molli: tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.
Zarontin 250 mg/5ml sciroppo: non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Zarontin 250 mg capsule molli: 1 flacone di polipropilene contenente 50 o 56 capsule
Zarontin 250 mg/5ml sciroppo: 1 flacone di vetro da 200 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Essential Pharma (M) Ltd

Vision Exchange Building
Triq it-Territorjals, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070,
Malta

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zarontin 250 mg capsule molli, flacone di polipropilene contenente 50 capsule: A.I.C. n. 018930014.
Zarontin 250 mg capsule molli, flacone di polipropilene contenente 56 capsule: A.I.C. n. 018930040.
Zarontin 250mg /5 ml Sciroppo: A.I.C. n. 018930038.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Zarontin 250 mg capsule molli:
Data della prima autorizzazione: 13 giugno 1961/
Data del rinnovo più recente: 31 maggio 2010

Zarontin 250 mg/5 ml Sciroppo:
Data della prima autorizzazione: 17 settembre 1962/
Data del rinnovo più recente: 31 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO