

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT

ZARONTIN 250 mg/5 ml Sirop

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque 5 ml de sirop contient 250 mg d'éthosuximide.

Excipients à effet notoire :

Chaque 5 ml de sirop contient 3 g de saccharose, 5 mg de glucose, 42 mg de propylène glycol (E 1520), 12 mg de sodium benzoate (E 211) et 6 mg sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Sirop.

Un liquide légèrement jaunâtre à légèrement rose avec une saveur de framboise.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ZARONTIN est indiqué pour le contrôle des crises de petit-mal: crises d'absence, crises myocloniques et atoniques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose journalière doit être divisée en 2 prises à prendre aux repas du matin et du soir. Dès que le contrôle des crises est atteint, une prise unique peut être suffisante. Un contrôle régulier des taux plasmatiques est nécessaire.

Population pédiatrique

Dose initiale :

Chez les patients de 3 à 6 ans : 250 mg (5 ml) par jour

A partir de 6 ans et adultes : 500 mg (10 ml) par jour.

La posologie sera ensuite individualisée en fonction de la réponse du patient.

L'augmentation de la dose devra s'effectuer de façon progressive, par exemple en augmentant la dose journalière de 250 mg tous les 4 à 7 jours jusqu'au contrôle total des crises avec un minimum d'effets indésirables.

La dose quotidienne maximale est de 2 g (40 ml) chez les adultes et 1 g (20 ml) chez les enfants. Si des doses plus importantes sont nécessaires, elles ne peuvent être administrées que sous stricte surveillance médicale avec contrôle des taux plasmatiques.

La posologie optimale chez la plupart des enfants est de 20 mg/kg/jour. Cette dose donne des concentrations plasmatiques moyennes dans les limites acceptées de 40 à 100 mcg/ml.

D'autres schémas posologiques peuvent être utilisés en fonction de l'efficacité et des déterminations des valeurs plasmatiques. Les données d'essais cliniques actuellement disponibles sur l'utilisation de l'éthosuximide dans la population pédiatrique sont décrites à la rubrique 5.1.

Comme avec d'autres antiépileptiques, il est important d'effectuer de façon progressive toute augmentation ou diminution de la dose, de même que pour changer vers un autre médicament. L'interruption brusque du traitement peut précipiter une crise d'absence (petit-mal).

Etant donné que ZARONTIN peut interférer avec d'autres antiépileptiques, des déterminations périodiques des concentrations de ces médicaments seront nécessaires (voir rubrique 4.5" « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

ZARONTIN peut être administré en association avec d'autres anticonvulsivants en cas de coexistence d'autres formes d'épilepsie et de crises d'absence.

Mode d'administration

Voie orale.

L'emballage contient un godet doseur gradué de 2 ml à 15 ml pour ajuster les doses.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

ZARONTIN n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 3 ans.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lorsque ZARONTIN est employé seul pour traiter des formes mixtes d'épilepsie, la fréquence de crises de grand-mal peut être augmentée chez certains patients. Dans ce cas, il est recommandé d'associer ZARONTIN à un autre antiépileptique.

Comme avec d'autres antiépileptiques, il est important d'effectuer de façon progressive toute augmentation ou diminution de la dose, de même que pour changer vers un autre médicament. L'interruption brusque du traitement peut précipiter une crise d'absence (petit-mal). Les patients sous éthosuximide doivent être avertis de l'importance de respecter strictement la posologie prescrite.

Une attention particulière doit être accordée aux symptômes cliniques d'une lésion de la moelle osseuse (fièvre, angine, hémorragie) (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de contrôler la numération sanguine régulièrement (initialement tous les mois, puis tous les six mois après un an) afin d'identifier l'apparition potentielle d'une lésion de la moelle osseuse. En cas d'une formule leucocytaire inférieure à $3\ 500/\text{mm}^3$ ou d'un ratio de granulocytes inférieur à 25 %, la dose doit être réduite ou le traitement arrêté. Un contrôle des enzymes hépatiques doit aussi se faire régulièrement.

L'apparition de signes ou de symptômes d'infections (p.ex. maux de gorge, fièvre) fera également l'objet d'un contrôle sanguin. Il convient de dire aux patients de contacter immédiatement leur médecin en cas de signes et/ou de symptômes (p. ex. maux de gorge, fièvre) suggérant la présence d'une infection.

L'éthosuximide peut provoquer des perturbations morphologiques et fonctionnelles du foie chez les animaux. Chez l'homme, des anomalies de la fonction hépatique et rénale ont été rapportées. ZARONTIN doit être utilisé avec extrême prudence chez les patients ayant une affection rénale ou hépatique ; des bilans urinaires et des tests hépatiques devront être pratiqués régulièrement.

Des cas de lupus érythémateux disséminés ont été rapportés sous éthosuximide. Le médecin doit être conscient de cette possibilité.

Réactions cutanées sévères

Des réactions dermatologiques graves, incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), ont été rapportées avec le traitement à l'éthosuximide. Le SJS et les DRESS peuvent être mortels. Les patients semblent être les plus exposés à ces réactions au début du traitement, l'apparition de la réaction se produisant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement. L'éthosuximide doit être arrêté dès l'apparition des premiers signes et

symptômes de réactions cutanées graves, telles qu'une éruption cutanée, des lésions des muqueuses ou tout autre signe d'hypersensibilité.

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités avec des antiépileptiques et cela pour diverses indications. Une méta-analyse d'études randomisées contre placebo de médicaments antiépileptiques a également démontré un risque légèrement accru d'idées et de comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'un risque accru avec l'éthosuximide.

Dès lors, il convient de surveiller chez les patients tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il est recommandé aux patients (et à leurs soignants) de demander un avis médical si des signes d'idées ou de comportements suicidaires devaient apparaître.

Excipients à effet notable

Saccharose et glucose

Contient 3 g de saccharose et 5 mg de glucose par dose. Ceci est à prendre en compte pour les patients atteints de diabète sucré. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament. Peut être nocif pour les dents.

Sodium benzoate (E 211)

Ce médicament contient 12 mg d'acide benzoïque/de sel de benzoate (E 211) par 5 ml équivalent à 2,4 mg/ml. L'augmentation de la bilirubinémie suite à son déplacement grâce à l'albumine peut accroître le risque d'ictère néonatal pouvant se transformer en ictère nucléaire (dépôts de bilirubine non conjuguée dans le tissu cérébral).

Propylène glycol (E 1520)

Ce médicament contient 42 mg de propylène glycol par 5 ml équivalent à 8,4 mg/ml. L'administration concomitante avec n'importe quel substrat pour l'alcool déshydrogénase comme l'éthanol peut induire des effets indésirables graves chez les nouveau-nés.

Sodium

Ce médicament contient 6 mg de sodium par 5 ml, ce qui équivaut à 0,3% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le ZARONTIN peut être administré en association avec d'autres anticonvulsivants en cas de coexistence d'autres formes d'épilepsie et de crises d'absence.

Etant donné que l'éthosuximide est un substrat du CYP3A4 et que le ZARONTIN peut interférer avec d'autres antiépileptiques, des déterminations périodiques des concentrations de ces médicaments seront nécessaires (p.ex. l'éthosuximide peut augmenter le taux de phénytoïne, l'acide valproïque peut augmenter ou diminuer le taux d'éthosuximide, la carbamazépine et le phénobarbital peuvent diminuer le taux d'éthosuximide).

La prise concomitante d'éthosuximide avec de l'alcool ou des agents sédatifs exerce un effet déprimeur additif sur le SNC et doit être évitée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'éthosuximide traverse le placenta.

Des études ont montré une possible corrélation entre l'utilisation des anticonvulsivants chez la femme épileptique et une augmentation de l'incidence des malformations néonatales telles que fente palatine et lésions cardiaques.

Des cas de malformations congénitales ont été rapportés avec l'éthosuximide.

Il faut tenir compte du fait que la thérapie antiépileptique ne peut être interrompue sans risquer d'entraîner une crise ou un déséquilibre, lui-même dangereux pour l'embryon ou le fœtus.

La balance du bénéfice attendu en rapport avec les risques sera évaluée avant tout traitement par ZARONTIN chez les femmes épileptiques en âge de procréer.

Allaitement

En absence de données concrètes, l'administration de ZARONTIN n'est pas conseillée pendant la période de lactation.

L'éthosuximide est excrété dans le lait maternel. Comme les effets de ZARONTIN chez le nouveau-né ne sont pas connus, la prudence est de rigueur lorsque l'éthosuximide est administré pendant la période de lactation. L'éthosuximide ne doit être administré pendant la période de lactation que lorsque le bénéfice potentiel pour le patient justifie le risque potentiel pour le nouveau-né.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'éthosuximide peut affecter les capacités mentales ou physiques nécessaires à l'exécution d'activités potentiellement dangereuses telles que conduite d'un véhicule, utilisation de machines, ou autres activités exigeant la vigilance ; le patient devra en être informé.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables ci-dessous ont été observés et rapportés pendant un traitement par le ZARONTIN les fréquences suivantes :

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

MedDRA Classe de systèmes d'organes	Fréquence †	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Agranulocytose*, anémie aplasique*, éosinophilie*, leucopénie*, pancytopenie*, insuffisance médullaire*
	Fréquence indéterminée	Thrombocytopenie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité *
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Agressivité*, terreurs nocturnes*, dépression*, idées suicidaires*, troubles psychotiques*, troubles du sommeil*
	Fréquence indéterminée	Humeur euphorique, augmentation de la libido
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées, ataxie, étourdissements, somnolence
	Peu fréquent	Hyperactivité psychomotrice*, léthargie, troubles de l'attention*
Affections oculaires	Peu fréquent	Myopie*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Hoquets
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleurs abdominales, douleurs épigastriques, troubles gastro-intestinaux, nausées, inconfort abdominal, vomissements

	Peu fréquent	Diarrhée, hypertrophie gingivale* et œdème de la langue*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash érythémateux, urticaire
	Peu fréquent	Syndrome de Stevens-Johnson (SJS)*, Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Lupus érythémateux disséminé*
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Hématurie*
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Saignement vaginal*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Fatigue, irritabilité*
Investigations	Peu fréquent	Perte de poids

* Fréquence d'effets indésirables estimée à partir de la base de données de pharmacovigilance.

Résumé du profil de sécurité

Des aberrations psychiatriques ou psychologiques associées à l'administration d'éthosuximide ont été remarquées, en particulier chez les patients qui ont présenté des anomalies psychologiques dans le passé.

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés :

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Porphyrie.

Affections psychiatriques :

Difficultés de concentration. Ces symptômes semblent plus fréquents chez les patients ayant des antécédents de problèmes psychologiques. Des rapports de psychose paranoïde et d'état dépressif avec tentatives de suicide sont rares. Une augmentation des crises d'épilepsie généralisées ou partielles associées au petit-mal est possible (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Affections du système nerveux :

Dyskinésie.

Affections oculaires :

Photophobie.

Affections hépatobiliaires :

Troubles de la fonction hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Des effets indésirables cutanés sévères (SCAR), incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportées en association avec le traitement à l'éthosuximide (voir rubrique 4.4).

En cas d'apparition d'une réaction allergique ou d'hypersensibilité, il peut être nécessaire de procéder à un changement rapide vers une thérapie alternative. Dans ce cas, cette thérapie alternative ne pourra pas être un antiépileptique de la classe des succinimides. Une thérapie antiépileptique alternative sera également prise en considération lors d'apparition d'effets indésirables graves (p. ex. syndrome de Stevens-Johnson, dyscrasie sanguine et lupus érythémateux disséminé). En règle générale, lors d'apparition de réactions causées par des médicaments et qui mettent la vie en danger, le traitement par le médicament en cause sera immédiatement arrêté et un soutien médical intensif sera instauré.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg/Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un surdosage aigu peut provoquer les symptômes suivants : nausées, vomissements, vertige, somnolence, incoordination, irritabilité, nervosité, diarrhée, céphalée et dépression du SNC, y compris coma avec dépression respiratoire. Une corrélation entre la toxicité de l'éthosuximide et ses taux plasmatiques n'a pas été établie. Les taux thérapeutiques sont compris entre 40 et 100 mcg/ml, quoique des valeurs aussi élevées que 150 mcg/ml aient été rapportées sans aucun signe de toxicité.

Comme traitement, on peut faire vomir le patient ou effectuer un lavage gastrique (sauf si le patient devient vite faible, comateux ou convulsif), administrer du charbon de bois activé ou appliquer un cathartique, associé à un traitement général de soutien.

L'hémodialyse peut être utile. La diurèse forcée et la transfusion totale sont inefficaces.

Après normalisation des taux sériques, entre 40 et 100 mcg/ml, le patient devra reprendre le traitement par ZARONTIN. Le risque de précipiter l'état épileptique par arrêt brusque de toute médication est réel.

L'interruption brusque du traitement anticonvulsivant peut provoquer une crise d'absence (petit-mal).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Le ZARONTIN (éthosuximide) est un anticonvulsivant de la famille des succinimides, dont la dénomination chimique est alpha-éthyl-alpha-méthyl-succinimide.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, dérivés succinimides, code ATC : N03AD01.

L'éthosuximide supprime l'activité pointes-ondes paroxystique à 3 cycles/seconde, associée aux pertes de connaissance de brève durée, caractéristiques des crises d'absence (petit-mal).

La fréquence des crises épileptiformes est réduite apparemment par dépression du cortex moteur et par une augmentation du seuil du système nerveux central envers les stimuli convulsifs.

Dans un essai randomisé en double aveugle mené pendant 20 semaines chez 453 enfants âgés de 2,5 à 13 ans souffrant d'absences épileptiques infantiles nouvellement diagnostiquées, l'efficacité, la tolérance et les effets neuropsychologiques de l'éthosuximide, de l'acide valproïque et de la lamotrigine en monothérapie ont été explorés dans les absences épileptiques infantiles. Ceux traités par éthosuximide ou acide valproïque avaient des taux d'absence d'échec plus élevés (53 % et 58 %, respectivement) que ceux recevant la lamotrigine (29 %; odds ratio sous éthosuximide vs. lamotrigine de 2,66 ; intervalle de confiance à 95 % [IC] de 1,65 à 4,28 ; odds ratio sous acide valproïque vs. lamotrigine de 3,34 ; IC à 95 % de 2,06 à 5,42 ; P < 0,001 pour les deux comparaisons). Dans les deux analyses susmentionnées et dans les analyses post hoc, l'éthosuximide a produit moins d'effets attentionnels que l'acide valproïque (à la semaine 16 et à la semaine 20, le

pourcentage de sujets ayant un indice de confiance de 0,60 ou plus au Test de Performance Continue de Conners était plus élevé dans le groupe acide valproïque que dans les groupes éthosuximide (49 % vs. 33 % ; odds ratio de 1,95 ; IC à 95 % de 1,12 à 3,41 ; P = 0,03) et lamotrigine (49 % vs. 24 % ; odds ratio de 3,04 ; IC à 95 % de 1,69 à 5,49 ; P < 0,001).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'éthosuximide est complètement et rapidement résorbé du tractus gastro-intestinal. Les pics sériques apparaissent 3 à 7 heures après administration d'une dose orale unique.

L'éthosuximide n'est pas significativement liée aux protéines plasmatiques, avec comme conséquence que le produit se retrouve dans la salive et dans le liquide cébrospinal en concentration pratiquement égale que dans le plasma. Les concentrations sanguines thérapeutiques se situent entre 40 et 100 mcg/ml.

L'éthosuximide est largement métabolisé au niveau du foie en au moins 3 métabolites plasmatiques non actifs. Seulement 12 à 20 % du produit sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination de l'éthosuximide est de l'ordre de 40 à 60 heures chez l'adulte et 30 heures chez l'enfant.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas d'études adéquates, bien contrôlées concernant la cancérogénèse, la mutagénèse ou l'altération de la fécondité pour ce produit.

L'éthosuximide peut provoquer des perturbations morphologiques et fonctionnelles du foie chez les animaux.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Citrate de sodium

Benzoate de sodium (E 211)

Saccharine sodique

Acide citrique monohydraté

Saccharose

Glycérol

Essence synthétique de framboise (contient glucose et propylène glycol (E 1520))

Eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à température ambiante (15 à 25 °C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre de 200 ml et godet doseur en polypropylène gradué de 2 ml à 15 ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La quantité à prendre doit être mesurée à l'aide du godet prévu pour l'utilisation de ce produit et inclus dans l'emballage.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Essential Pharma (M) Limited
Vision Exchange Building,
Triq it-Territorjals, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070,
Malte

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE004584
LU: 2009070448
0254579 ZARONTIN SIROP 250 MG / 5 ML 1*1 FLACON 200 ML

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 13 juin 1962.
Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :

Date de mise à jour : 07/2023
Date de l'approbation: 08/2023