

ETOXIN[®]

Apsen Farmacêutica S.A.
Xarope
50 mg/mL

ETOXIN[®]

etossuximida

APSEN

FORMA FARMACÊUTICA

Xarope

APRESENTAÇÃO

Xarope 50 mg/ml - Frascos contendo 120 ml.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada ml do xarope contém:

Etossuximida 50 mg

Veículo qsp* 1 ml

* Veículo: Citrato de Sódio, Ácido Cítrico anidro, Benzoato de sódio, Sacarina sódica, Glicerol, Sacarose, Aroma de Framboesa, Corante vermelho Ponceau, Metilparabeno, Álcool, Água purificada qsp.

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento da epilepsia e das crises de ausência (pequeno mal).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Vinte voluntários sadios, em um ensaio duplo-cego, controlado, de doses crescentes de etossuximida administrada uma vez ao dia ou 3 vezes ao dia foram analisados em um estudo de metabolismo. *Steady-state* plasmático e urinário foram proporcionais às doses e equivalentes, quer o regime posológico fosse uma ou três vezes ao dia. Os achados deste estudo reiteram a possibilidade de utilização da etossuximida em dose única diária. Estes achados podem ser utilizados tanto no manejo clínico dos pacientes, como na conduta da superdosagem. (Goulet JR, Kinkel AW, Smith TC *Metabolism of ethosuximide*. Clin Pharmacol Ther 1976 20(2): 213-8)

Outro estudo foi conduzido com 9 crianças com Epilepsia tipo pequeno mal para comparar os níveis plasmáticos da etossuximida após a administração de doses diárias fracionadas ou doses únicas. As crianças receberam as suas doses previamente estabelecidas de maneira fracionada por 4 semanas, em doses únicas matinais por 4 semanas e novamente em doses fracionadas por mais 4 semanas. Nenhuma das crianças apresentou crises de ausência durante todo o período do estudo. Três pacientes apresentaram crises epiléticas do tipo grande mal, mas não houve diferenças entre os regimes de doses. Os níveis plasmáticos durante o período de dose única aumentaram e diminuíram mais rapidamente do que nos períodos cujas doses foram fracionadas mas, na média, esses níveis se mantiveram em doses terapêuticas. A meia-vida da etossuximida foi de 29 horas. Por razões não compreendidas, os níveis plasmáticos foram menores no segundo período de fracionamento de dose do que nos outros períodos. Nenhum evento adverso grave foi relatado durante o estudo. Estes dados indicam que a etossuximida é clinicamente efetiva quando dada em dose única. Este esquema terapêutico oferece a

vantagem da comodidade posológica podendo aumentar a adesão do paciente. (Bucharan RA, Kinkel AW, Turner JL, *et al. Ethosuximide dosage regimens* Clinical Pharmacology and Therapeutics 1975 19(2): 143-7)

Dois estudos prospectivos, randomizados sobre a eficácia da etossuximida foram publicados (**tabela 1**). Um foi o estudo de Browne e col. (1975) que avaliaram trinta e sete pacientes apresentando crises de ausência e sem tratamento prévio que foram medicados com etossuximida. As crises foram completamente controladas em 7 pacientes (19%); 90-100% de controle das crises foi obtido em 18 pacientes (49%) e 50-100% de controle foi obtido em 35 indivíduos (95%). O aumento da concentração plasmática da etossuximida foi proporcional à dose utilizada, mas a variabilidade das concentrações observadas torna impossível prever os níveis a serem atingidos de acordo com a dose administrada. A concentração plasmática média da etossuximida atingida foi entre 40 a 100 $\mu\text{mol/ml}$. Pacientes com evidências de anormalidades do SNC responderam tão bem ou até melhor à etossuximida que pacientes sem tais evidências. A etossuximida não causou alterações na performance psicométrica e em 17 indivíduos melhorou tal variável. Não houve eventos adversos significativos que justificassem o abandono do tratamento. (Browne TR, Dreifuss FE, Dyken PR, *et al. Ethosuximide in the treatment of absence (pepfit mal) seizures*. Neurology 1975 25(6): 515-24)

Tabela 1. Etossuximida na Crise de Ausência

	Browne e col.	Sherwin e col.
Prospectivo	Sim	Sim
Randomizado	Não	Não
Cego	Não	Não
Apenas para crises de ausência	Não	Não
N	37	70
Virgem no uso da droga	Sim	Não
Titulação	Flexível	Flexível
Duração	Nove semanas	2,5 anos
Avaliação	Clínico e vídeo EEG	Clínico e EEG
Livres de Crise	19% livres de crise, 30% com > 90% de redução	61% livres de Crise

O outro foi o estudo de Sherwin e col. realizado para determinar se a resposta clínica a etossuximida variava com níveis séricos para que a “faixa terapêutica” da etossuximida fosse estabelecida. Neste estudo, 70 pacientes com crises de ausência típicas ou atípicas, já tratadas com etossuximida, foram observados em intervalos frequentes quanto aos níveis séricos medidos e com o ajustamento das doses se necessário. O número de pacientes que ficaram completamente livres de crises no início do estudo foi 47% e aumentou a 61% após monitoramento e ajuste das doses. O número de pacientes que ficaram livres das crises ou apresentaram apenas crises raras aumentou de 64% no início a 8 % após monitoramento. As concentrações plasmáticas efetivas variaram de 40 a 160 $\mu\text{g/ml}$. Este estudo observou os pacientes por um tempo longo como 2,5 anos o que aumenta a possibilidade de remissões espontâneas (mais do que resposta à droga). (Sherwin AL, Robb JP, Lechter M *Improved controle f epilepsy by monitoring plasma ethosuximide*. Arch Neurol 1973 28(3): 178-81)

Sato e col. (1982) conduziram estudo randomizado, duplo-cego com quarenta e cinco pacientes com crises de ausência (18 masculinos; 25 femininos), entre 4 e 18 anos em dois grupos de tratamento: um primeiro grupo de pacientes sem tratamento prévio para crises de ausência e um segundo grupo com quadros refratários. Cada sequência terapêutica consistia de 6 semanas de tratamento com valproato ou etossuximida (período I), seguido de um cruzamento para etossuximida ou valproato por mais 6 semanas (período II). Pacientes sem tratamento prévio que obtiveram 100% de controle das crises ou aqueles com quadro refratário com pelo menos 80% de melhora, não foram submetidos ao cruzamento do estudo, permanecendo acompanhados por mais 3 meses em condição duplo-cega. As doses de

valproato utilizadas foram de 15-20 mg/kg inicialmente, sendo aumentadas para 30 mg/kg após 5 dias, de acordo com a resposta terapêutica. A dose de etossuximida utilizada variou de 250 mg a 1500 mg/dia. Houve variação de doses entre os grupos de sujeitos sem tratamento prévio ou com quadros refratários. As medidas primárias de eficácia foram: frequência de crises e medidas de EEG. Nos pacientes sem tratamento prévio, houve controle total das crises em 85,7% no grupo do valproato e 44,5% com a etossuximida. Após o cruzamento do estudo todos os pacientes que passaram a receber a etossuximida tiveram um completo controle de suas crises. O mesmo ocorreu com o grupo do valproato. No grupo de pacientes refratários, observou-se um controle de pelo menos 80% das crises em 20 % dos pacientes tratados com o valproato e 28% com a etossuximida. No cruzamento para o segundo medicamento, neste grupo, 41,7% dos pacientes tratados com a etossuximida atingiram pelo menos 80% de controle das crises (**tabela 2**), enquanto que 20% dos utilizando valproato obtiveram a mesma resposta. Não houve eventos adversos graves durante o estudo. Concluiu-se a partir deste estudo que a etossuximida foi eficaz no tratamento do pequeno mal não apresentando diferença significativa do valproato. Portanto, neste estudo foi demonstrado que a etossuximida e valproato demonstraram ser igualmente efetivos em reduzir as descargas espícula-onda em pacientes com crises de ausência não tratados previamente, além de apresentar igual eficácia em atingir a remissão completa das crises.(Sato S, White BG, Penry JK, *et al. Valproic acid versus ethosuximide in the treatment of absence seizures. Neurology* 1982 32(2): 157-63)

Tabela 2. Redução \geq 80% na frequência de crises

etossuximida	valproato de sódio	RR IC 95%
4/14	3/15	0,70 (0,19-2,59)

Callaghan e col. (1982) realizaram um estudo randomizado, prospectivo com 28 pacientes entre 1 e 15 anos de idade com crises de ausência, com 3 espículas-onda/seg ao EEG. comparando a etossuximida ou valproato sódico administrados em dois grupos de pacientes com crises de ausência por pelos menos 18 meses a 4 anos. O Grupo A (n=14) fez uso de etossuximida e o Grupo B (n=14) de valproato de sódio. O tempo de doença variou de 2-5 anos no Grupo A e de 3-6 anos no Grupo B.

Os participantes do estudo tinham entre 4-14 anos no Grupo A e 5-15 anos no Grupo B. Todos os pacientes possuíam crises de ausência típica sem nenhum outro tipo de ataque epiléptico associado. Nenhum dos pacientes fazia uso de outro medicamento anticonvulsivante, mesmo antes de iniciar o estudo. A dose de etossuximida utilizada foi de 250 mg/dia e do valproato 400 mg/dia, inicialmente. A posologia foi aumentada se necessário, segundo a resposta ao tratamento. O máximo de etossuximida que poderia ser utilizado seria de 1500 mg/dia e do valproato de sódio 2400 mg/dia. Níveis séricos dos anticonvulsivantes foram medidos. A resposta ao tratamento foi graduada como remissão completa (ausência de crise na telemetria de 6 horas em um intervalo de 6 meses); remissão parcial (redução de pelo menos 50% na frequência das crises na telemetria de 6 horas em um intervalo de 6 meses); ou ausência de remissão (redução menor que 50% na frequência das crises na telemetria de 6 horas em um intervalo de 6 meses). O período de seguimento dos pacientes variou de 18 meses a 4 anos (média de 3 anos). Os dois medicamentos se mostraram eficazes no tratamento das crises de ausência, não se observando diferenças entre os dois medicamentos. Dois pacientes que falharam na resposta com a etossuximida, responderam ao tratamento com valproato e um paciente que não respondeu ao valproato obteve melhora com a etossuximida (**tabelas 3 e 4**). Um paciente desenvolveu pancreatite aguda com o valproato e outro desenvolveu um quadro de obesidade que só foi revertido com a substituição pela etossuximida. Na discussão deste estudo o autor cita outro comparativo entre o valproato e a etossuximida (Suzuki e col. 1972) no qual 35 pacientes foram acompanhados por 4 semanas. Os resultados deste ensaio também não demonstraram diferenças entre os dois medicamentos em pacientes com crises de ausência. Quanto aos níveis plasmáticos, concentrações de 280-560 $\mu\text{mol/l}$ estão associadas ao controle ótimo das crises (Penry e col. 1972, Sherwin e col. 1973). Neste estudo, o controle das crises foi obtido com níveis entre 184-614 $\mu\text{mol/l}$. Segundo este ensaio clínico, portanto, o valproato de sódio e a etossuximida são igualmente eficazes, constituindo-se os fármacos de escolha no tratamento do pequeno mal epiléptico. (Callaghan N, O'Hare J, O'Driscoll D, *et al. Comparative study of ethosuximide and sodium valproate in the treatment of atypical absence seizure (petit mal)* Dev Med Child Neurol 1982 24(6): 830-6)

Tabela 3. Resposta ao tratamento de acordo com EEG

	Grupo A Etossuximida	Grupo B Valproato de sódio
Normal	6	4
Ausência de espícula-onda mas atividade delta à hiperventilação	3	5
Redução significativa da atividade espícula-onda	2	3
Sem alteração	3	2

Tabela 4. Resposta ao tratamento de acordo com remissão

	Grupo A Etossuximida Nº pacientes	Grupo B Valproato de sódio Nº pacientes
Remissão completa	6 1,3,4,5,8,10,11,12	6 15,17,19,22,27,28
Remissão parcial	3 7,13,14	6 18,20,21,23,24,25
Sem remissão	3 2 ¹ , 6 ¹ ,9 ³	3 16 ² ,9 ³ ,26 ⁴
¹ melhorou com valproato de sódio; ² melhorou com etossuximida; ³ resposta pobre para ambas as drogas; ⁴ resposta pobre para o valproato de sódio, rejeitou permissão para o outro tratamento		

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

Julga-se que os anticonvulsivos do grupo succinimida atuam aumentando o limiar de descarga da crise e suprimindo o padrão paroxístico de espiga-onda de três ciclos por segundo que se observa nas crises de ausência (pequeno mal). A frequência dos ataques se reduz ao estar diminuída a transmissão nervosa no córtex motor. Podem estar implicados o transporte de glicose no cérebro e uma diminuição dos metabólitos intermediários do ciclo de Krebs. A redução da frequência dos ataques pode ser devida à alteração direta na função da membrana de células excitáveis e/ou alteração química na neurotransmissão. O efeito específico de ETOXIN na ausência de convulsões (pequeno mal) está relacionado com a especificidade de bloquear os canais de cálcio do tipo T, sem afetar os outros canais.

Farmacocinética

A absorção pelo trato gastrointestinal é geralmente rápida e completa. A ligação às proteínas plasmáticas é insignificante. A metabolização é hepática e a meia-vida em adultos é cerca de 56 a 60 horas, sendo em crianças de 30 a 36 horas. A concentração plasmática máxima é atingida em 2 a 4 horas em adultos e em 3 a 7 horas em crianças. A excreção é renal e mais de 20% da droga é excretada inalterada.

Tempo médio estimado para início da ação terapêutica: quando efetiva a monoterapia, o sucesso terapêutico ocorre rapidamente. Se após 2 semanas as ausências permanecerem inalteradas, o médico deverá tentar a combinação com outras drogas, como o ácido valpróico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ETOXIN é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade às succinimidas.

Este medicamento é contraindicado para menores de 3 anos.

A etossuximida está classificada na Categoria D de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Discrasias sangüíneas foram relatadas e associadas ao uso de etossuximida, bem como casos de lúpus eritematoso sistêmico. O controle cuidadoso das funções renais e hepáticas, contagem sangüínea, saúde bucal e estado geral do paciente, deve ser feito periodicamente.

Diminuir gradualmente a dose quando da suspensão do medicamento a fim de prevenir possíveis ocorrências de estado de pequeno mal epilético. O aumento ou a diminuição das doses deve ser feito sempre de modo gradual.

O uso isolado da etossuximida em tipos mistos de epilepsia pode aumentar a incidência de convulsões tônicas-clônicas primárias generalizadas em alguns pacientes.

Recomenda-se que o paciente não exerça atividades que exijam atenção, como dirigir veículos ou operar máquinas perigosas durante o tratamento.

O risco/benefício deve ser avaliado em situações clínicas como: discrasias sangüíneas acentuadas, comprometimento das funções hepática e renal, porfiria intermitente.

Deve haver monitoração periódica do hemograma e contagem de plaquetas, funções hepática e renal, exames oftálmicos e análise da urina.

Gravidez

Há relatos de defeitos congênitos em crianças nascidas de mães tratadas com anticonvulsivantes durante a gravidez. O tratamento de mulheres grávidas epiléticas deve ser avaliado cuidadosamente pelo médico, em função dos riscos potenciais ao feto.

A etossuximida está classificada na Categoria D de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Amamentação

Não se sabe se os anticonvulsivos do grupo succinimida são excretados no leite materno. Não foram descritos problemas em humanos.

Uso Pediátrico

Devem ser observadas cuidadosamente a dosagem e as reações individuais.

Geriatria

Observar os mesmos cuidados recomendados para os adultos.

Odontologia

Os efeitos leucopênicos e trombocitopênicos dos anticonvulsivos do grupo succinimida podem dar lugar a um aumento da incidência de infecções microbianas, demora na cicatrização e hemorragia gengival. Em caso de produzir-se leucopenia ou trombocitopenia, as intervenções dentais devem ser suspensas até que a contagem sanguínea volte a ser normal. Durante o tratamento deve-se instruir os pacientes sobre uma correta higiene bucal, incluindo precaução no uso de escovas, palitos e fios dentais.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de ETOXIN com álcool e medicamentos depressores centrais aumenta a depressão central;

Com antidepressivos tricíclicos, loxapina, maprotilina, molindona, IMAO, fenotiazínicos, pimizida e tioxantenos, há uma diminuição do limiar convulsivo aumentando a depressão central e diminuindo a eficácia do anticonvulsivo;

Com carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona há aumento da biotransformação e diminuição das concentrações plasmáticas da etossuximida e dos outros medicamentos associados;

Com ácido fólico há necessidade de aumentar a sua ingestão suplementar;

Com haloperidol há alterações dos padrões e das frequências das convulsões epileptiformes;

Com fenacemida há aumento da toxicidade;

Com ácido valpróico pode aumentar ou diminuir as concentrações da etossuximida devido às alterações na biotransformação.

7. CUIDADOS COM O ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser mantido em local fresco (30°C) e protegido de luz. ETOXIN não deve ser congelado.

O prazo de validade de ETOXIN é de 24 meses após a data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

ETOXIN xarope de 50 mg/ml é rosa, límpido, com odor e sabor de framboesa..

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As doses de ETOXIN devem ser individualizadas de acordo com a resposta dos pacientes. O aumento das doses deve ser feito em intervalos de 4 a 7 dias, com doses de 250 mg de cada vez.

Doses para adultos de 1,5 g divididas em 4 administrações diárias, devem ser acompanhadas de estrita supervisão médica.

A etossuximida pode ser administrada em combinação com outros anticonvulsivos quando coexistirem outras formas de epilepsia.

Uso Adulto:

A dose inicial é de 15 a 30 mg/kg/dia ou 250 mg (5 ml do xarope), duas vezes ao dia (de 12 em 12 horas), por via oral.

Aumentar a partir de 250 mg/dia, com intervalos de 4 a 7 dias, até obter-se controle das convulsões ou até a dose total de 1,5 g/dia.

Limite máximo diário - Segundo literatura limite de e 30 mg/kg/dia em adultos

Uso Pediátrico:

De 3 até 6 anos: a dose inicial é de 15 a 40 mg/kg/dia ou 250 mg (5 ml do xarope), uma vez ao dia, por via oral; se necessário, aumentar a partir de 250 mg/dia, com intervalos de 4 a 7 dias até obter-se controle das convulsões com o mínimo de reações adversas.

Acima de 6 anos: a dose inicial é de 500 mg/dia (10 ml do xarope), por via oral; se necessário, aumentar a partir de 250 mg/dia, com intervalos de 4 a 7 dias, até obter-se controle das convulsões com o mínimo de reações adversas.

Para a maioria das crianças, a dose ótima é de 20 mg/kg/dia.

Limite máximo diário - segundo literatura não exceder 40mg/kg/dia em crianças

DURAÇÃO DO TRATAMENTO - segundo literatura um tratamento mínimo de 2 anos, sendo retirado gradativamente.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações mais frequentes: anorexia, ataxia, tontura, sonolência, cefaléia, soluço, distúrbios gastrointestinais, síndrome de Stevens-Johnson ou lupo eritematoso.

Reações ocasionais: irritabilidade, dificuldade de concentração, pesadelos, depressão mental.

Reações raras: discrasias sangüíneas, agranulocitose, anemia aplástica, eosinofilia, leucopenia, pancitopenia, convulsões tônico-clônicas, psicose paranóica, exantema eritematoso.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A superdosagem aguda provoca depressão do Sistema Nervoso Central incluindo coma com depressão respiratória.

Não foi estabelecida a relação entre a toxicidade por etossuximida e o nível plasmático. O nível plasmático terapêutico médio é de 40 µg/ml, embora níveis tão elevados como 150 µg/ml foram relatados sem sinais de toxicidade.

Conduta em casos de superdose

O tratamento pode incluir a emese (a menos que o paciente venha a apresentar coma ou convulsões), lavagem gástrica, catárticos carvão ativado e medidas gerais de suporte. Pode ser empregada a hemodiálise nos casos de superdosagem.

A diurese forçada e a transfusão sangüínea não são efetivas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.0118.0141

Farmacêutico Responsável: Alexandre Tachibana Pinheiro

CRF SP nº 44081

Registrado e Fabricado por APSEN FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, nº 37/67 - São Paulo - SP

CNPJ 62.462.015/0001-29

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Centro de Atendimento ao Consumidor: 0800 16 5678

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA





HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA¹

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula ²	Versões (VP/VPS) ³	Apresentações relacionadas ⁴
15/04/2013	0285507131	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12			Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		DIZERES LEGAIS	VP / VPS	- 50 mg/mL x 120 mL.

¹ Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

² Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09 (anexo I da Bula para o Paciente e/ou para o Profissional de Saúde).

³ Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

⁴ Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.