

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ethosuximide Orifarm 250 mg mjuka kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje mjuk kapsel innehåller 250 mg ethosuximid.

Hjälpämnen med känd effekt:

Sorbitol 13,7 mg per mjuk kapsel.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, mjuk

Ovala, gula ogenomskinliga mjuka kapslar, storlek 14 × 8 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna, äldre patienter och barn över 6 år:

- Absenser
- Myokloniska och myoklonisk-atoniska anfall hos ungdomar, om andra läkemedel inte är effektiva och/eller inte tolereras.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna, äldre patienter och barn över 6 år:

Behandlingen ska inledas med en låg dygnsdos på 500 mg. Beroende på patientens tolerans kan dosen ökas var femte till var sjunde dag i steg om högst 250 mg tills anfallskontroll uppnås med en dygnsdos på 1 000–1 500 mg. I enstaka fall kan en dygnsdos behövas på 2 000 mg, som delas upp i flera doser.

Den terapeutiska plasmanivån av ethosuximid ligger i regel mellan 40 och 100 µg/ml.

Barn i åldern 0–6 år och de som inte kan svälja kapslar ska få ethosuximid som oral vätska. Den information från kliniska prövningar som för närvarande finns tillgänglig om användningen av ethosuximid för en pediatrik population finns i avsnitt 5.1.

Antiepileptiska behandlingar är i huvudsak långtidsbehandlingar. En specialist (neurolog, neuropediatriker) ska fatta beslut om ethosuximidbehandlingens start, längd och utsättning på individuell basis.

I allmänhet ska inte en dosminskning eller utsättning av läkemedlet övervägas innan patienten har varit anfallsfri i 2–3 år. Läkemedlet måste sättas ut genom att dosen sänks gradvis under ett till två år. Man kan låta barn ”växa ur” dosen per kg kroppsvikt i stället för att justera dosen efter ålder. Det måste dock säkerställas att EEG-resultaten inte försämras.

Hemodialyspatienter

Etosuximid är dialyserbart. Hemodialyspatienter behöver därför en tilläggsdos eller en modifierad dosregim. Under en fyra timmar lång dialys försvinner 39–52 % av den tagna dosen.

Administreringssätt

Kapslarna ska tas under eller efter en måltid med lite vätska.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra succinimider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Akut eller intermittent porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

Som med alla antiepileptika rekommenderas kontroller av blodstatus och laboratorieparametrar, särskilt om kliniska avvikelser uppträder (se avsnitt 4.8).

Om dyskinesi uppträder (se avsnitt 4.8) måste etosuximid sättas ut och difenhydramin om nödvändigt administreras intravenöst.

Särskild uppmärksamhet ska riktas mot kliniska symtom på benmärgsskada (feber, angina, blödning) (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att kontrollera blodstatus regelbundet (initialt varje månad och efter ett år var sjätte månad) för att identifiera potentiell benmärgsskada. Vid ett leukocytantal på mindre än 3 500/mm³ eller en granulocytkvot på mindre än 25 % ska dosen minskas eller behandlingen sättas ut. Dessutom ska leverenzymerna kontrolleras regelbundet.

I synnerhet hos patienter med en anamnes av psykiska störningar kan psykiska biverkningar förekomma. Därför krävs särskild försiktighet vid behandling av denna patientgrupp med etosuximid (se avsnitt 4.8).

Svåra hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), har rapporterats vid etosuximidbehandling. SJS och DRESS kan vara dödliga. Patienter tycks löpa störst risk för dessa reaktioner tidigt under behandlingen, debut av reaktionerna uppkommer i de flesta fall inom den första behandlingsmånaden. Etosuximid ska sättas ut vid första tecken och symtom på svåra hudreaktioner, såsom hudutslag, slemhinnelesioner eller andra tecken på överkänslighet.

Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för olika indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd, och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk när etosuximid tas.

Patienten ska därför övervakas när det gäller tecken på suicidtankar och självmordsbeteende, och en lämplig behandling ska övervägas. Patienten (och dennes vårdgivare) ska rådask att uppsöka medicinsk rådgivning om symtom på suicidtankar eller självmordsbeteende uppstår.

Obs!

För att förhindra generaliserade tonisk-kloniska anfall, som ofta förknippas med absenser, kan etosuximid kombineras med effektiva antiepileptika (t.ex. primidon eller fenobarbital). Ytterligare profylax mot generaliserade tonisk-kloniska anfall bör kunna avstås endast vid epilepsi med absenser hos barn i skolåldern.

Ethosuximide Orifarm innehåller sorbitol

Den additiva effekten av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och kostintag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas. Innehållet av sorbitol i läkemedel för oralt intag kan påverka biotillgängligheten hos andra läkemedel för oralt intag som administreras samtidigt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på ethosuximid

Karbamazepin ökar ethosuximids plasmaclearance hos friska försökspersoner och sänker därigenom dess plasmakoncentration (med cirka 20 %). Den kliniska relevansen av denna interaktion är oklar.

Valproinsyra ökar koncentrationen av ethosuximid i plasma med risk för biverkningar som följd. Kontroll av ethosuximidhalten i plasma rekommenderas vid kombinationsbehandling.

Effekter av ethosuximid på andra läkemedel

Etosuximid ändrar normalt inte plasmakoncentrationen av andra antiepileptika såsom primidon, fenobarbital och fenytoin eftersom ethosuximid inte är en enzyminducerare. Enstaka fall av förhöjd fenytoinkoncentration vid samtidig administrering av ethosuximid har dock rapporterats.

Samtidig användning av läkemedel som påverkar det centrala nervsystemet, alkohol eller krampframkallande substanser och ethosuximid ska undvikas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Fertila kvinnor ska informeras av sin läkare om nödvändigheten av att planera och övervaka en eventuell graviditet innan de påbörjar behandlingen med ethosuximid. Patienter ska rådask att omedelbart berätta för läkaren om de blir gravida under behandlingen.

Graviditet

Behandlingen med ethosuximid ska inte avbrytas under graviditeten utan samtycke från en läkare eftersom plötslig utsättning av behandlingen eller okontrollerad minskning av dosen kan resultera i recidiv av epileptiska anfall som kan skada den gravida kvinnan och/eller det ofödda barnet. Etosuximid passerar genom moderkakan. Specifika medfödda missbildningar har inte observerats hos barn till mödrar som exponerats för monoterapi med ethosuximid under graviditeten. Risken för missbildningar under antiepileptisk behandling ökar med en faktor av 2 till 3 jämfört med den förväntade förekomsten av cirka 3 % hos den allmänna populationen. De vanligaste rapporterade missbildningarna är läppspalt, kardiovaskulära missbildningar och neuralrördefekter. Multibehandling med antiepileptiska läkemedel förknippas med en högre risk för medfödd missbildning, så monoterapi rekommenderas under graviditet när det är möjligt.

Patienten ska informeras om den ökade risken för missbildningar och diagnostiska åtgärder före födseln ska erbjudas. Den lägsta effektiva dosen som säkerställer anfallskontroll får inte överskridas, särskilt inte mellan dag 20 och dag 40 av graviditeten. Den gravida kvinnans serumkoncentration av ethosuximid måste övervakas regelbundet. Folsyretilskott rekommenderas till patienter som planerar att skaffa barn och under graviditeten. För att förhindra vitamin K1-brist och minska risken för blödningar hos nyfödda barn ska kvinnor ges vitamin K1 under den sista månaden av graviditeten.

Amning

Etosuximid utsöndras i bröstmjolk och når koncentrationer på upp till 94 % av moderns serumkoncentrationer. Amning ska avbrytas under behandling med ethosuximid.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av ethosuximid på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Även när etosuximid tas enligt ordinationen kan det centrala nervsystemets reaktionsförmåga försämrats i en sådan utsträckning att förmågan att framföra fordon eller använda maskiner påverkas.

4.8 Biverkningar

Frekvensen för möjliga biverkningar definieras med hjälp av följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($> 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($> 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom det terapeutiska dosintervallet är biverkningar vanliga och har observerats hos cirka 1/6 av patienterna. Dessa är främst illamående, kräkning, hicka och buksmärta.

Svåra kutana biverkningar (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), har rapporterats i samband med etosuximidbehandling (avsnitt 4.4).

Blodet och lymfsystemet Sällsynta: Ingen känd frekvens:	Leukopeni*, trombocytopeni*, agranulocytos*, eosinofili*. I enstaka fall har aplastisk anemi* och pancytopeni* observerats.
Metabolism och nutrition Mindre vanliga:	Nedsatt aptit, viktminskning.
Psykiska störningar Mindre vanliga: Sällsynta: Ingen känd frekvens:	Abstinenssyndrom, ångest, sömnstörningar, psykos, självmordstankar. Paranoiskt och hallucinatoriskt tillstånd som utvecklas över dagar och veckor. Depression.
Centrala och perifera nervsystemet Vanliga: Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	Dåsighet, yrsel. Svår huvudvärk, ataxi, letargi, koncentrationsproblem. Några enstaka fall av dyskinesi har rapporterats under de första 12 timmarna efter behandlingsstart, detta tillstånd upphörde strax efter utsättning av etosuximid eller administrering av difenhydramin. Agitation.
Ögon Sällsynta:	Myopi.
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	

Vanliga till mycket vanliga:	Hicka.
Magtarmkanalen Vanliga till mycket vanliga: Mindre vanliga:	Illamående, kräkning, buksmärta. Diarré, förstoppning, gingival hypertrofi, svullen tunga.
Hud och subkutan vävnad Vanliga: Sällsynta: Ingen känd frekvens:	Utslag, urtikaria. Lupus erythematosus av varierande grad*. Allergiska hudreaktioner* såsom exantem, men även den allvarliga generaliserade formen av Stevens-Johnsons syndrom* kan förekomma. Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS).
Njurar och urinvägar Sällsynta:	Hematuri.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Mindre vanliga:	Trötthet, irritabilitet.

*Biverkning som är oberoende av dosen (se även avsnitt 4.4).

Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Sannolikheten för dosberoende biverkningar kan minskas genom noggrann dosering (låg initialdos vid behandlingsstart och gradvis ökning av dosen) och genom att läkemedlet tas under eller efter en måltid. Om biverkningar uppträder som är oberoende av den dos som tas och är reversibla ska etosuximid sättas ut. De kan återkomma när läkemedlet tas på nytt. Långtidsbehandling kan påverka patientens prestationsförmåga, till exempel skolresultat för barn och ungdomar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Närhelst en överdos utvärderas ska inte en möjlig multipel förgiftning uteslutas, det vill säga att flera läkemedel har tagits med självmordsuppsåt. Symtomen vid överdosering förstärks under påverkan av alkohol och andra CNS-depressiva medel.

Symtom på förgiftning

Etosuximid har låg toxicitet. De symtom som anges som biverkningar, såsom trötthet, letargi, depression och agitation samt irritabilitet, är mer frekventa eller svåra vid en förgiftning. Om en förgiftning misstänks rekommenderas det att fastställa koncentrationen av antiepileptika i plasma.

Behandling av förgiftning

Administrering av aktivt kol enligt vad som indiceras. Vid betydande överdosering krävs övervakning av hjärt-kärlsystemet och andningsvägarna på en intensivvårdsavdelning. Det finns ingen specifik antidot. Hemodialys kan vara till hjälp.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptikum, succinimidderivat, ATC-kod: N03AD01

Etosuximid är ett antiepileptikum av klassen succinimider. Mekanismen är till stor del okänd, men troligtvis beror etosuximids effekt på partiell hämning av kalciumkanaler av T-typ i nervcellerna i talamus.

Pediatrik population

I en 20 veckor lång dubbelblind randomiserad studie med 453 barn i åldrarna 2,5 till 13 år med nyligen diagnostiserad absensepilepsi undersöktes effektiviteten, tolerabiliteten och de neuropsykologiska effekterna av etosuximid, valproinsyra och lamotrigin som monoterapi vid absensepilepsi. För de patienter som behandlades med antingen etosuximid eller valproinsyra var frekvensen av anfallsfrihet högre (53 % respektive 58 %) än för de patienter som fick lamotrigin (29 %, oddskvot vid etosuximid jämfört med lamotrigin: 2,66; 95 % konfidensintervall [CI], 1,65 till 4,28; oddskvot vid valproinsyra jämfört med lamotrigin: 3,34; 95 % CI, 2,06 till 5,42; $P < 0,001$ för båda jämförelserna). I både förspecificerade analyser och post hoc-analyser gav etosuximid mindre påverkan på uppmärksamhet än valproinsyra (vecka 16 och vecka 20 var andelen försökspersoner med ett skattat konfidensindex på 0,60 eller högre i CPT-testet (Conners' Continuous Performance) högre i den grupp som fick valproinsyra än i den grupp som fick etosuximid [49 % jämfört med 33 %; oddskvot, 1,95; 95 % CI, 1,12 till 3,41; $P = 0,03$] och den grupp som fick lamotrigin [49 % jämfört med 24 %; oddskvot, 3,04; 95 % CI, 1,69 till 5,49; $P < 0,001$]).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Etosuximid absorberas praktiskt taget fullständigt efter oral administrering. C_{max} -värden på 18–24 µg/ml uppmättes hos 3 försökspersoner 1–4 timmar efter intag av 1 g etosuximid. Hos vuxna under långtidsbehandling med en dos på cirka 15 mg/kg kroppsvikt uppmättes en plasmakoncentration på cirka 50 µg/ml. Vid en oral dos på 1 mg/kg per dag förväntas en plasmakoncentration på 2–3 µg/ml. Steady state förväntas inträffa 8–10 dagar efter behandlingsstart. Trots en signifikant interindividuell variation av plasmakoncentrationer vid samma orala dos har ett linjärt förhållande mellan dos och plasmakoncentration fastställts. Den terapeutiska plasmakoncentrationen av etosuximid ligger i regel på 40–100 µg/ml. Plasmakoncentrationer på mer än 150 µg/ml kan ha toxiska effekter.

Distribution

Etosuximid binds inte till plasmaproteiner. Etosuximid förekommer i cerebrospinalvätska och saliv i samma koncentration som i plasma. Den uppenbara distributionsvolymen specificeras vara cirka 0,7 l/kg kroppsvikt. Etosuximid passerar placentan.

Metabolism

Etosuximid metaboliseras i stor utsträckning i levern genom oxidation. Flera metaboliter produceras, i synnerhet de två diastereomererna av 2-(1-hydroxietyl)-2-metylsuccinimid och av 2-etyl-2-metyl-3-hydroxisuccinimid. Metaboliterna är troligen inaktiva.

Eliminering

Endast mellan 10 och 20 % av etosuximid utsöndras oförändrat i urinen. Huvudmetaboliterna av etosuximid, de två diastereomererna av 2-(1-hydroxietyl)-2-metylsuccinimid och av 2-etyl-2-metyl-3-hydroxisuccinimid konjugeras i viss utsträckning och utsöndras renalt som glukuronid. Efter en oral engångsdos på 13,1–18,0 mg etosuximid/kg kroppsvikt till 12 manliga försökspersoner (20–23 år, 57,2–114,8 kg kroppsvikt) uppmättes plasmahalveringstider på 38,3–66,6 timmar. Efter en engångsdos på 500 mg etosuximid (kapslar) till 5 barn uppmättes plasmahalveringstider på 25,7–35,9 timmar, med oral lösning var plasmahalveringstiderna 24,8–41,7 timmar.

Övergår i bröstmjolk

Etosuximid övergår i bröstmjolk, förhållandet mellan koncentrationen av etosuximid i bröstmjolk jämfört med plasma specificeras vara $0,94 \pm 0,06$.

Pediatrisk population

I en studie av barn (7–8,5 år, 12,9–24,4 kg kroppsvikt) uppmättes $C_{\max}$ -värden på 28,0–50,9 µg/ml 3–7 timmar efter att barnen tagit en engångsdos på 500 mg etosuximid. Långtidsbehandling av barn med 20 mg/kg kroppsvikt ger en plasmakoncentration på cirka 50 µg/ml. Hos barn ger en oral dygnsdos på 1 mg/kg en plasmakoncentration på 1–2 µg/ml. Därför behöver yngre barn en något högre dos än äldre barn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier av akut och kronisk toxicitet hos olika djurarter gav ingen information som inte redan nämns i andra delar av denna produktresumé.

Etosuximid studerades in vitro (Ames test, kromosomavvikelsestest) både med och utan metabolisk aktivering på mutagenicitet. Inga bevis för mutagen potential hittades. Inga långtidsstudier av karcinogen potential hos djur har utförts. Studier av embryotoxicitet hos råttor och möss visade på en ökad förekomst av medfödda missbildningar och beteendeförändringar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Makrogol
Gelatin
Glycerol (E422)
Sorbitol, flytande, delvis dehydratiserad (E420)
Vatten, renat
Titandioxid (E171)
Järnoxid, gul (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av PVC/PVdC/Alu.
Förpackningsstorlekar: 50, 100, 200 mjuka kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

58150

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2019-09-24
Datum för förnyat godkännande: 2024-08-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-07-04