

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ethosuximide Strides 250 mg mjuka kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 250 mg etosuximid.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje kapsel innehåller:

Sorbitol 36 mg

Kapslarna kan innehålla spår av sojalecitin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, mjuk.

Rödfärgade, avlånga, mjuka gelatinkapslar innehållande färglös till rödfärgad viskös vätska.

Storlek: 19 mm långa och 8 mm breda.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Doseringen bör fastställas individuellt baserat på klinisk respons och på serumnivåer.

Vuxna, äldre patienter och barn över 6 år

Starta med 250 mg två gånger dagligen.

Den dagliga dosen kan ökas med 125 mg var 7:e dag i öppenvård och var 4:e dag vid sjukhusvård tills optimal dos har uppnåtts. Vanligtvis överstiger denna dos inte 1500-2000 mg per dag. En alternativ beredningsform såsom etosuximid oral lösning skall användas när små dosjusteringar är nödvändiga.

Paediatrisk population

Barn under 6 års ålder skall ges etosuximid oral lösning.

Halveringstiden för etosuximid i plasma är mer än 24 timmar så den dagliga dosen kan tas en gång dagligen om läkemedlet tolereras väl. Höga dagliga doser skall tas uppdelat i 2 eller 3 doser.

En specialist (neurolog, barnneurolog) skall besluta om etosuximidbehandlingens start, längd samt utsättning på individuell basis.

Administreringssätt

Ethosuximide Strides ska sväljas.

Kapslarna kan tas under eller efter en måltid, om så önskas med lite vatten.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen etosuximid, andra succinimider, lecitin (sojalecitin) eller mot något annat hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Särskild uppmärksamhet ska riktas mot kliniska symtom på benmargsskada (feber, angina, blödning) (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att kontrollera blodstatus regelbundet (initialt varje månad och efter ett år var sjätte månad) speciellt hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion, för att identifiera potentiell benmärgsdepression och trombocytopeni (inklusive fall med dödlig utgång). Vid ett leukocytantal på mindre än 3500/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 (se avsnitt 4.8, paranoidea och hallucinatoriska symtom, ångest, agitation). Därför krävs särskild försiktighet vid behandling av denna patientgrupp med etosuximid.

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 okänd, 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 andra typer av generaliserade anfall, vilka kan vara förknippade med absenser, kan det vara nödvändigt att kombinera etosuximid med ytterligare antiepileptika.

Hos patienter med kombinerade former av epilepsi kan etosuximid inducera generaliserade anfall. Vid byte från befintligt läkemedel till etosuximid eller vid utsättning av etosuximid bör detta göras gradvis.

Svåra hudreaktioner

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

Hjälpämnen med känd effekt:

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.

Patienter med hereditär fruktosintolerans skall ej använda detta läkemedel.

Ethosuximide Strides innehåller sojalecitin och skall ej ges till patienter med överkänslighet mot jordnötter eller soja.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I synnerhet bör följande interaktion mellan ethosuximid och andra läkemedel övervägas:

Om Ethosuximide Strides 250 mg, mjuka kapslar administreras i kombination med andra antiepileptika, bör dosen av ethosuximid och/eller andra antiepileptika justeras beroende på patientens respons.

Effekter av andra läkemedel på ethosuximid

Samtida administrering av karbamazepin ökar plasmaclearancen av ethosuximid.

Valproinsyra ökar koncentrationen av ethosuximid i plasma hos de flesta patienter. Regelbunden monitorering av serumkoncentrationer av de enskilda substanserna rekommenderas. Nivån av ethosuximid i blodet kan ökas av isoniazid.

Effekter av ethosuximid på andra läkemedel

Ethosuximid påverkar 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 krampramkallande substanser och ethosuximid ska undvikas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

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 rådas att omedelbart berätta för läkaren om de blir gravida under behandlingen.

Graviditet

Det finns inte tillräckligt med data om användning av ethosuximid under graviditet hos människa för att bedöma den potentiella skadan. Även om specifika medfödda missbildningar inte har observerats hos barn till mödrar som exponerats för ethosuximid som monoterapi under graviditeten, är det känt att nyfödda barn till mödrar som använder antiepileptika i allmänhet uppvisar medfödda missbildningar oftare än andra spädbarn. Risken för missbildningar vid antiepileptisk behandling varierar beroende på typ av antiepileptika, dosering och exponeringsperiod, men för flera typer av substanser ökar risken för missbildningar med en faktor 2 till 3 jämfört med den förväntade incidensen på cirka 3 % i den allmänna befolkningen. Vanliga missbildningar som rapporterats är läppspalt, kardiovaskulära missbildningar och neuralrördefekter. När det gäller ethosuximid har djurstudier visat reproduktionstoxikologiska effekter, en högre incidens av missbildningar och beteendeförändringar har observerats (se avsnitt 5.3). Patienterna ska informeras om den potentiellt ökade risken för missbildningar och prenatal diagnostik ska erbjudas.

Behandlingen med etosuximid ska inte avbrytas under graviditeten utan samtycke från en läkare eftersom plötslig utsättning av behandlingen eller okontrollerad minskning av dosen kan resultera i återkommande epileptiska anfall som kan skada den gravida kvinnan och/eller det ofödda barnet. När det är möjligt är monoterapi under graviditet att föredra eftersom behandling med flera olika antiepileptiska läkemedelsbehandlingar är förknippade med en högre risk för medfödda missbildningar. Den lägsta effektiva dosen av etosuximid som säkerställer anfallskontroll får inte överskridas, särskilt inte mellan den 20:e och 40:e graviditetsdagen. Serumkoncentrationen av etosuximid hos den gravida kvinnan måste övervakas. Vissa antiepileptika kan orsaka folsyrabrist. Tillskott av folsyra - i doser som är normala för alla gravida kvinnor – rekommenderas starkt. För att undvika blödningskomplikationer hos det nyfödda barnet på grund av eventuell K-vitaminbrist - vilket rapporterats efter moderns användning av vissa antiepileptiska läkemedel – bör man överväga att ge modern K-vitamin under de sista veckorna av graviditeten. För det nyfödda barnet rekommenderas parenteral administrering av K-vitamin omedelbart efter förlossningen.

Amning

Etosuximid passerar över i bröstmjolk i sådana mängder att subterapeutiska koncentrationer kan förekomma hos spädbarnet. Biverkningar kan förekomma hos spädbarnet såsom irritabilitet, svårigheter att dricka och dåsigheit. Amning under behandling med Ethosuximide Strides rekommenderas därför inte. Spädbarn som ammas ska övervakas noggrant med avseende på biverkningar.

Fertilitet

Det finns inga data om etosuximids effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Risken för försämrad reaktionsförmåga bör beaktas vid bilkörning och användning av maskiner.

Under anpassningsfasen, vid högre doser och i kombination med andra läkemedel som påverkar det centrala nervsystemet, kan reaktiviteten försämrats i en sådan utsträckning att förmågan att framföra fordon eller använda maskiner påverkas. Detta även när etosuximid tas enligt ordination, och särskilt i samband med alkohol.

Patienter bör därför inte köra bil, använda maskiner eller utföra andra potentiellt riskabla aktiviteter, åtminstone inte under behandlingens anpassningsfas. Beslutet ska fattas i varje fall av den behandlande läkaren med hänsyn till patientens individuella gensvar och respektive dos.

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 ($< 1/10\,000$)

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.

Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta	Leukopeni*, trombocytopeni*, agranulocytos*, eosinofili*
Ingen känd frekvens	I enstaka fall har aplastisk anemi* och pancytopeni* observerats

Metabolism och nutrition	
Mindre vanliga	Viktninskning, nedsatt aptit
Immunsystemsjukdomar	
Sällsynta	Nefrotiskt syndrom
Psykiatriska sjukdomar	
Mindre vanliga	Abstinenssyndrom, ångest, sömnstörningar.
Sällsynta	Paranoiskt och hallucinatoriskt tillstånd som utvecklas över dagar och veckor
Centrala och perifera nervsystemet	
Mindre vanliga	Svår huvudvärk, ataxi, letargi.
Ingen känd frekvens	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
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	
Vanliga till mycket vanliga:	Hicka
Ögon	
Ingen känd frekvens	Myopi
Magtarmkanalen	
Vanliga till mycket vanliga	Illamående, kräkning, buksmärta
Mindre vanliga	Diarré, förstoppning
Hud och subkutan vävnad	
Sällsynta	Lupus erythematosus av varierande grad*
Ingen känd frekvens	Allergiska hudreaktioner* såsom exantem, men även den allvarliga generaliserade formen av Stevens-Johnsons syndrom* kan förekomma. Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS).
Reproduktionssystemet och bröst	
Ingen känd frekvens	Vaginal blödning
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	
Ingen känd frekvens	Irritabilitet, nattskräck, oförmåga att koncentrera sig, aggressivitet

*Biverkning som är oberoende av dosen (se även avsnitt 4.2).

I de flesta fall av leukopeni har blodbilden återgått till det normala vid minskning av dosen eller utsättning. I vissa fall har patienter som drabbas av leukopeni av annan antiepileptika, behandlats tillfredsställande med enbart etosuximid.

Patienter bör rådask att omedelbart söka läkarvård för fullständiga blodvärdestester om symtom som feber, ont i halsen, munsår, blåmärken eller blödningar uppstår.

Etosuximid kan, när det används ensamt vid blandade typer av epilepsi, öka frekvensen av generaliserade tonisk-kloniska (grand mal) anfall hos vissa patienter.

Psykotiska tillstånd som tros induceras eller förvärras av antiepileptika har rapporterats.

Lupusliknande reaktioner har ibland rapporterats hos barn som fått etosuximid, varierande från allvarliga systemiska immunologiska sjukdomar, t.ex. det nefrotiska syndromet med fullständig återhämtning efter utsättning i allmänhet, till upptäckt av antinukleära antikroppar utan kliniska egenskaper.

Generellt försvinner biverkningarna när dosen minskas. Vanligtvis återkommer de inte vid efterföljande dosökning. Om biverkningar uppträder som är oberoende av den dos som tas och är reversibla ska läkemedlet sättas ut. De kan återkomma när läkemedlet tas på nytt.

Långtidsbehandling kan påverka patientens prestationsförmåga, till exempel skolresultat för barn och ungdomar.

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).

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

Webbplats: 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

Etosuximid kan orsaka illamående, kräkningar, huvudvärk, yrsel, anorexi, ataxi, tremor, (motorisk) rastlöshet, trötthet, letargi, depression, irritabilitet, koreiforma rörelser, CNS-depression (som leder till koma), hypotoni och andningsdepression. På grund av den långa halveringstiden kan effekterna kvarstå under lång tid. Lever- och njurskador kan också förekomma. Idiosynkratiska reaktioner kan bestå av hudutslag, erytem, blod dyskrasier, allergiska reaktioner, systemisk lupus erythematosus, beteendeförändringar och psykoser.

Behandling

Absorption kan förhindras genom att inducera kräkning eller magsköljning, följt av administrering av aktivt kol (adsorbent) och natriumsulfat (laxermedel). Intensivvårdsbehandling är indikerad.

Hemodialys kan vara till hjälp vid behov. Ytterligare behandling bör vara stödjande och symptomatisk

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptikum, succinimidderivat

ATC-kod: N03AD01

Verkningsmekanism

Etosuximid är ett antiepileptikum av klassen succinimider som uppenbarligen utövar flera verkningsmekanismer. Aktiviteten av etosuximid i absensepilepsi tros främst bero på hämning av kalciumkanaler av T-typ i talamus.

Pediatrisk 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 hos barn. 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 förspecifierade 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 lätt från mag-tarmkanalen och metaboliseras i stor utsträckning i levern.

Etosuximid absorberas praktiskt taget fullständigt efter oral administrering. C_{max} -värden på 18–24 mikrogram/ml uppmättes hos tre 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 mikrogram/ml. Vid en oral dos på 1 mg/kg per dag förväntas en plasmakoncentration på 2–3 mikrogram/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 mikrogram/ml. Plasmakoncentrationer på mer än 150 mikrogram/ml kan ha toxiska effekter.

Distribution

Etosuximid distribueras i hela kroppen, men är inte signifikant bundet till plasmaproteiner varför salivkoncentrationer kan vara användbara för övervakning. Maximala serumnivåer inträffar 1 till 7 timmar efter oral engångsdos. Terapeutiska nivåer är mellan 40 och 100 µg/ml. Etosuximid har en lång halveringstid för eliminering: vuxna 40 - 60 timmar; barn 30 timmar. Den uppenbara distributionsvolymen specificeras vara cirka 0,7 l/kg kroppsvikt.

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

Etosuximid utsöndras i urinen huvudsakligen i form av dess metaboliter. 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 mikrogram/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

mikrogram/ml. Hos barn ger en oral dygnsdos på 1 mg/kg en plasmakoncentration på 1–2 mikrogram/ml. Därför behöver yngre barn en något högre dos än äldre barn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visar ingen speciell risk för människor baserat på konventionella studier av akut och upprepad toxicitet

Etosuximid visade inte någon potentiell risk för mutagenicitet eller kromosomavvikelser *in vitro*.

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

Kapselns innehåll

Makrogol 400

Kapselskal

Gelatin

Glycerol (E 422)

Sorbitol, flytande (icke-kristalliserande)

Erytrosin (E127)

Vatten, renat

Makrogol 400

Medellånga triglycerider (hjälpämne i tillverkningsprocessen)

Sojalecitin (E322) (hjälpämne i tillverkningsprocessen)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad: 2 år

HDPE-burk: Efter första öppnandet: 60 dagar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk bestående av vit ogenomskinlig högdensitetspolyeten med yttre vitt ogenomskinligt polypropen barnskyddande lock.

Förpackningsstorlekar: 28, 50, 56, 100, 112, 200 kapslar.

Blisterförpackning: klar färglös PVC/PE/PVdC-Al

Förpackningsstorlekar: 50, 100 och 200 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Eventuellt oanvänt läkemedel eller avfall ska kasseras i enlighet med lokala krav.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Strides Nordic ApS
Dronningens Tværgade 9, sal3
DK-1302 Köpenhamn
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

64700

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2023-11-06/2024-12-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-12-05