

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ethosuximide Orifarm 250 mg myke kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver myk kapsel inneholder 250 mg etosuksimid (ethosuximid.).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Sorbitol 13,7 mg per myk kapsel.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk (kaps.)

Ovale, gule og ugjennomsiktige myke kapsler, størrelse 14 x 8 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne, eldre pasienter og barn over 6 år:

- Absenser.
- Myokloniske og myoklonisk-atoniske anfall hos ungdom, hvis andre legemidler ikke er effektive og/eller ikke tolereres.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne, eldre pasienter og barn over 6 år:

Behandlingen bør innledes med en lav daglig dose på 500 mg. Avhengig av pasientens toleranse kan dosen økes hver 5. til 7. dag i trinn på maks. 250 mg til anfallene er kontrollert med en daglig dose på 1000–1500 mg. I visse tilfeller kan det være nødvendig med en daglig dose på 2000 mg, fordelt som flere enkeltdoser.

Det terapeutiske plasmanivået for etosuksimid er vanligvis mellom 40 og 100 mikrog/ml.

Barn i alderen 0–6 år og de som ikke klarer å svelge kapsler, bør gis etosuksimid som peroral mikstur.

Kliniske forsøksdata som er tilgjengelige for øyeblikket vedrørende bruk av etosuksimid i den pediatriske populasjonen, er beskrevet i pkt. 5.1.

Behandling med antiepileptika er hovedsakelig langtidsbehandling. En spesialist (nevrolog, nevropediater) skal bestemme oppstart, varighet og seponering av etosuksimid på individuell basis.

Generelt bør det ikke vurderes å redusere dosen og seponere legemidlet før pasienten har vært anfallsfri i 2–3 år. Legemidlet må seponeres ved å redusere dosen gradvis over en periode på ett til to år. Barn kan få lov til å vokse fra dosen per kg kroppsvekt i stedet for å justere dosen i henhold til alder, men det må sikres at EEG-funnene ikke forverres.

Hemodialysepasienter

Etosuksimid er dialyserbar. Hemodialysepasienter må derfor ha en supplerende dose eller et modifisert doseringsregime. Under en dialyseperiode på fire timer blir 39 % til 52 % av dosen som er tatt, fjernet.

Administrasjonsmåte

Kapslene skal tas under eller etter måltider med litt væske.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre suksinimider eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Akutt eller intermitterende porfyri.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Som med alle antiepileptika anbefales det å foreta blodtelling og kontrollere laboratorieparametrene, særlig hvis det oppstår kliniske avvik (se pkt. 4.8).

Hvis det oppstår dyskinesier (se pkt. 4.8), må etosuksimid seponeres og difenhydramin administreres intravenøst om nødvendig.

Det bør vies spesiell oppmerksomhet til kliniske symptomer på benmargsskade (feber, angina, blødning) (se avsnitt 4.8). Det anbefales å foreta blodtelling regelmessig (i utgangspunktet månedlig, etter ett år hver sjetten måned) for å identifisere potensiell benmargsskade. Hvis antall leukocytter er mindre enn 3500/mm³ eller har en granulocyt-ratio på mindre enn 25 %, bør dosen reduseres eller behandlingen seponeres. Leverenzymene bør også sjekkes regelmessig.

Særlig hos pasienter med tidligere psykiatriske lidelser kan det forekomme psykiske bivirkninger, derfor er det nødvendig å være ekstra forsiktig ved behandling av denne pasientgruppen med etosuksimid (se pkt. 4.8).

Alvorlige hudreaksjoner

Det har vært rapportert om alvorlige dermatologiske reaksjoner, inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), ved behandling med etosuksimid. SJS og DRESS kan være dødelig. Pasientene ser ut til å ha høyest risiko for disse reaksjonene tidlig i behandlingforløpet. I hoveddelen av tilfellene oppstår reaksjonen i løpet av den første behandlingsmåned. Behandlingen med etosuksimid skal seponeres ved de første tegnene og symptomene på alvorlige hudreaksjoner, som hudutslett, mukosale lesjoner eller andre tegn på overfølsomhet.

Suicidale tanker og atferd

Suicidale tanker og atferd er rapportert hos pasienter som behandles med antiepileptika for ulike indikasjoner. En metaanalyse av randomiserte, placebokontrollerte studier med antiepileptika viste også en svak økt risiko for selvmordstanker og atferd. Mekanismen som utløser denne uønskede virkningen, er ukjent, og tilgjengelige data utelukker ikke en potensielt økt risiko ved bruk av etosuksimid.

Pasientene bør derfor overvåkes for tilsynekomst av suicidale tanker og atferd, og det bør vurderes en hensiktsmessig behandling. Pasientene (og omsorgspersonene) bør rådes til å oppsøke medisinsk hjelp hvis det oppstår symptomer på suicidale tanker eller atferd.

Merk:

For å hindre generaliserte tonisk-kloniske anfall som ofte forbindes med absenser, kan etosuksimid kombineres med effektive antiepileptika (f.eks. primidon eller fenobarbital). Ytterligere anfallsprofylakse for generaliserte tonisk-kloniske anfall kan utelates kun ved absensepilepsi hos barn i skolealder.

Ethosuximide Orifarm inneholder sorbitol

Tilleggsvirkningen fra samtidig administrerte produkter som inneholder sorbitol (eller fruktose) og inntak av sorbitol (eller fruktose), bør tas i betraktning. Innholdet av sorbitol i legemidler til oral bruk kan påvirke biotilgjengeligheten til andre legemidler til peroral bruk som administreres samtidig.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre legemidler på etosuksimid

Samtidig administrering av karbamazepin øker etosuksimids plasma-clearance hos friske forsøkspersoner og reduserer dermed plasmakonsentrasjonen av etosuksimid (med ca. 20 %). Den kliniske betydningen av denne interaksjonen er uklar.

Valproinsyre øker konsentrasjonen av etosuksimid i plasma med risiko for bivirkninger som konsekvens. Det anbefales kontroll av etosuksimidkonsentrasjonen i plasma ved kombinasjonsbehandling.

Effekter av etosuksimid på andre legemidler

Etosuksimid endrer vanligvis ikke plasmakonsentrasjonen av andre antiepileptika som primidon, fenobarbital og fenytoin ettersom etosuksimid ikke er en enzyminduktor. Det ble imidlertid rapportert enkelttilfeller av forhøyet fenytoinkonsentrasjon, da etosuksimid ble administrert samtidig.

Samtidig bruk av etosuksimid og legemidler som påvirker sentralnervesystemet, alkohol eller krampeinduserende midler bør unngås.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner bør informeres av lege om behovet for å planlegge og overvåke et eventuelt graviditet før oppstart av behandling med etosuksimid. Pasienter bør rådes til å informere legen sin umiddelbart dersom de har blitt gravide under behandlingen.

Graviditet

Behandling med etosuksimid bør ikke avbrytes under graviditet uten samtykke fra en lege da plutselig seponering av behandlingen eller ukontrollert reduksjon av dosen kan føre til nye epileptiske anfall som kan skade den gravide kvinnen og/eller det ufødte barnet. Etosuksimid passerer morkaken. Det er ikke observert spesifikke medfødte misdannelser hos barn av mødre som har vært eksponert for etosuksimid som monoterapi under graviditet. Risikoen for misdannelser under behandling med antiepileptika er økt med en faktor på 2 til 3 sammenlignet med en forventet forekomst på ca. 3 % i befolkningen for øvrig. De hyppigst rapporterte misdannelsene er hareskår, kardiovaskulære misdannelser og nevralrørsdefekter. Samtidig bruk av flere antiepileptika er forbundet med en høyere risiko for medfødte misdannelser, og monoterapi bør derfor praktiseres under graviditet der det er mulig.

Pasienter bør informeres om den økte risikoen for misdannelser og det bør tilbys prenatale diagnostiske tiltak. Den laveste effektive dosen med etosuksimid som sikrer anfallskontroll, må ikke overskrides, særlig i perioden mellom 20. og 40. dag av graviditeten. Serumkonsentrasjonen av etosuksimid hos den gravide kvinnen må overvåkes regelmessig. Det anbefales tilskudd av folsyre for pasienter som enten er eller planlegger å bli gravide. For å hindre vitamin K1-mangel og redusere risikoen for blødninger hos nyfødte, bør kvinner gis vitamin K1 under den siste måneden av graviditeten.

Amming

Etosuksimid utskilles i morsmelk hos mennesker og når konsentrasjoner på opptil 94 % av serumkonsentrasjonene til behandlede kvinner som ammer. Amming skal opphøre under behandling med etosuksimid.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data om effekten av etosuksimid på fertiliteten.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Sentralnervesystemets reaksjonsevne kan bli svekket i slik grad at evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner blir påvirket, selv når etosuksimid blir tatt som foreskrevet.

4.8 Bivirkninger

Hyppigheten av mulige bivirkninger er definert etter følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($> 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($> 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innen det terapeutiske doseområdet er bivirkninger vanlig og har blitt observert hos ca. 1/6 av pasientene. Disse er hovedsakelig kvalme, oppkast, hikke og magesmerter.

Det har vært rapportert om alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) i forbindelse med behandling med etosuksimid (se pkt. 4.4).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer Sjeldne Ikke kjent	Leukopeni*, trombocytopeni*, agranulocytose*, eosinofili*. Det har blitt observert enkelttilfeller av aplastisk anemi* og pancytopeni*.
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Mindre vanlige	Vekttap, appetittap.
Psykiatriske lidelser Mindre vanlige Sjeldne Ikke kjent	Tilbaketrekking, angst, søvnforstyrrelser, psykose, suicidale intensjoner. Paranoide og hallusinatoriske fenomener som utvikler seg over dager og uker. Depresjon.
Nevrologiske sykdommer Vanlige Mindre vanlige Ikke kjent	Døsighet, svimmelhet. Alvorlig hodepine, ataksi, sløvhets, konsentrasjonsproblemer. Det har blitt rapportert noen få enkelttilfeller av dyskinesi i løpet av de 12 første timene etter oppstart av behandlingen. Den forsvant raskt etter seponering av etosuksimid eller administrering av difenhydramin. Agitasjon.
Øyesykdommer Sjeldne	Myopi.
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax	

og mediastinum Vanlige til svært vanlige	Singultus.
Gastrointestinale sykdommer Vanlige til svært vanlige Mindre vanlige	Kvalme, oppkast, magesmerter. Diaré, forstoppelse, hypertrofi av tannkjøtt, oppsvulmet tunge.
Hud- og underhudssykdommer Vanlige Sjeldne Ikke kjent	Utslett, urtikaria. Lupus erythematosus i varierende grad*. Allergiske hudreaksjoner* som eksantem, men også den alvorlige generaliserte formen av Stevens-Johnson syndrom* kan forekomme. Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS).
Sykdommer i nyre og urinveier Sjeldne	Hematuri.
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Mindre vanlige	Fatigue, irritabilitet.

*Virkningen er doseuavhengig (se også punkt 4.4).

Spesielle forholdsregler for bruk

Sannsynligheten for doseavhengige bivirkninger kan reduseres ved nøye dosering (lav startdose ved oppstart av behandling, gradvis doseøkning) og ved å ta legemidlet under eller etter måltider.

Dersom det oppstår bivirkninger som er doseuavhengige og reversible, skal etosuksimid seponeres. De kan dukke opp igjen når legemidlet gjenoppstartes. Langtidsbehandling kan påvirke pasientens prestasjoner, for eksempel skoleprestasjonene til barn og ungdom.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved evaluering av en overdose, bør potensiell multippel forgiftning i hovedsak ikke utelukkes, f.eks. at det har blitt tatt flere legemidler i suicidal hensikt. Overdosesymptomer forsterkes av alkohol og andre midler som gir CNS-depresjon.

Symptomer på forgiftning

Etosuksimid har lav toksisitet. Symptomene som er oppført som bivirkninger som tretthet, sløvhhet, depresjon og agitasjon, også irritabilitet, er hyppigere eller alvorligere ved forgiftning.

Ved mistanke om forgiftning, anbefales det å måle plasmakonsentrasjonen av antiepileptikaene.

Behandling av forgiftning

Administrering av aktivt kull som indisert. Betydelige overdoser krever overvåking av kardiovaskulære og respiratoriske systemer på intensivavdeling. Det finnes ingen spesifikk motgift. Hemodialyse kan være nyttig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, suksinimidderivater, ATC-kode: N03AD01

Etosuksimid er et antiepileptikum i klassen suksinimider. Mekanismen er i stor grad ukjent, men mest sannsynlig avhenger virkningen av etosuksimid av delvis hemming av T-type kalsiumkanaler i de talamiske nevronene.

Pediatrisk populasjon

I en dobbeltblindet, randomisert studie av 20 ukers varighet med 453 barn i alderen 2,5 til 13 år med nylig diagnostisert absensepilepsi i barnealderen, ble effekten, toleransen og de nevropsykologiske effektene av etosuksimid, valproinsyre og lamotrigin som monoterapi mot absensepilepsi i barnealderen studert. For de pasientene som ble behandlet med enten etosuksimid eller valproinsyre, var frekvensen av anfallsfrihet høyere (henholdsvis 53 % og 58 %) enn for de pasientene som fikk lamotrigin (29 %, oddskvote ved etosuksimid mot lamotrigin, 2,66; 95 % konfidensintervall [KI], 1,65 til 4,28; oddskvote ved valproinsyre mot lamotrigin, 3,34; 95 % KI, 2,06 til 5,42; $p < 0,001$ for begge sammenligningene). I både forhåndsspesifiserte analyser og post hoc-analyser viste etosuksimid mindre påvirkning på oppmerksomheten sammenlignet med valproinsyre (i uke 16 og uke 20 var andelen forsøkspersoner med konfidensintervall på 0,60 eller høyere i CPT-test (Conners' Continuous Performance Test), høyere i gruppen med valproinsyre enn i gruppen med etosuksimid [49 % mot 33 %; oddskvote, 1,95; 95 % KI, 1,12 til 3,41; $P = 0,03$] og gruppen med lamotrigin [49 % mot 24 %; oddskvote, 3,04; 95 % KI, 1,69 til 5,49; $p < 0,001$]).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etosuksimid blir praktisk talt fullstendig absorbert etter peroral administrering. Det ble målt C_{max} -verdier på 18–24 mikrog/ml etter inntak av 1 g etosuksimid hos tre forsøkspersoner etter 1–4 timer. Hos voksne under langtidsbehandling med en dose på ca. 15 mg/kg kroppsvekt ble det målt en plasmakonsentrasjon på ca. 50 mikrog/ml. Ved en peroral dose på 1 mg/kg per dag forventes det en plasmakonsentrasjon på 2–3 mikrog/ml.

Steady state forventes å oppnås etter 8–10 dagers behandling. Plasmakonsentrasjonen er direkte relatert til størrelsen på dosen, men med store individuelle forskjeller. Den terapeutiske plasmakonsentrasjonen av etosuksimid er 40–100 mikrog/ml. Plasmakonsentrasjoner over 150 mikrog/ml kan føre til toksiske effekter.

Distribusjon

Etosuksimid binder seg ikke til plasmaproteiner. Etosuksimid er til stede i spinalvæske og spytt i samme konsentrasjon som i plasma. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet er angitt til å være omtrent 0,7 l/kg kroppsvekt. Etosuksimid passerer morkaken.

Biotransformasjon

Etosuksimid metaboliseres hovedsakelig leveren ved oksidasjon. Det dannes flere metabolitter, spesielt de to diastereomene til 2-(1-hydroksyetyl)-2-metylsuksinimid og 2-etyl-2-metyl-3-hydrokssuksinimid. Metabolittene er sannsynligvis inaktive.

Eliminasjon

Bare mellom 10 % og 20 % av etosuksimid utskilles uendret i urinen. De viktigste metabolittene av etosuksimid, de to diastereomene til 2-(1-hydroksyetyl)-2-metylsuksinimid og 2-etyl-2-metyl-3-

hydrokssuksinimid, blir til en viss grad konjugert og utskilles via nyrene som glukuronid. Etter en peroral enkeltdose på 13,1–18,0 mg etosuksimid/kg kroppsvekt gitt til 12 mannlige forsøkspersoner (20–23 år, 57,2–114,8 kg kroppsvekt) ble det målt en halveringstid i plasma på 38,3–66,6 timer. Etter en enkeltdose på 500 mg etosuksimid (kapsler) gitt til 5 barn, ble det målt en halveringstid i plasma på 25,7–35,9 timer, og med peroral oppløsning var halveringstiden i plasma på 24,8–41,7 timer.

Overgang til morsmelk

Etosuksimid går over i morsmelk, og forholdet mellom etosuksimid-konsentrasjonen i morsmelk vs. plasma er spesifisert til å være $0,94 \pm 0,06$.

Pediatrisk populasjon

I en studie på barn (7–8,5 år, 12,9–24,4 kg kroppsvekt) ble det målt C_{max} -verdier på 28,0–50,9 mikrog/ml 3–7 timer etter at barna hadde tatt en enkeltdose på 500 mg etosuksimid. Langtidsbehandling av barn med 20 mg/kg kroppsvekt gir en plasmakonsentrasjon på ca. 50 mikrog/ml. Hos barn gir en daglig peroral dose på 1 mg/kg en plasmakonsentrasjon på 1–2 mikrog/ml. Derfor trenger yngre barn en litt høyere dose enn eldre barn.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier på akutt og kronisk toksisitet hos ulike dyrearter viste ingen informasjon som ikke allerede er nevnt under andre punkter i denne preparatomtalen.

Etosuksimid ble studert *in vitro* (Ames-test, kromosomavvikstest) både med og uten metabolsk aktivering på mutagenitet. Det ble ikke funnet bevis for mutagent potensial. Det har ikke blitt utført langtidsstudier av det kreftfremkallende potensialet hos dyr. Studier på embryotoksitet hos rotter og mus viste økt forekomst av fødselsskader og atferdsendringer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Makrogol
Gelatin
Glyserol (E422)
Sorbitol, flytende, delvis dehydrert (E420)
Vann, rensset
Titandioksid (E171)
Jernoksid, gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister PVC/PVdC/alu.

Pakningsstørrelser: 50, 100, 200 myke kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark
info@orifarm.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

18-12392

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. september 2019

Dato for siste fornyelse: 15. august 2024

10. OPPDATERINGSDATO

03.07.2025