

18. oktober 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ethosuximide "Orifarm", bløde kapsler**

**0. D.SP.NR.**

31280

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ethosuximide "Orifarm"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder 250 mg ethosuximid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Sorbitol 13,7 mg pr. kapsel.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Bløde kapsler

Oval, gul, uigennemsigtig, blød kapsel, størrelse 14 × 8 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

*Voksne, ældre og børn over 6 år:*

* Pyknoleptisk absence såvel som kompleks og atypisk absence.
* Myoklonisk-atonisk petit mal og myokloniske anfald hos unge (impulsiv petit mal), hvis andre lægemidler ikke er effektive og/eller ikke tåles.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Voksne, ældre og børn over 6 år:*

Behandlingen skal påbegyndes med en lav daglig dosis på 500 mg. Afhængigt af patientens tolerance kan dosis øges med maks. 250 mg hver 5. - 7. dag, indtil anfaldene er under kontrol ved en daglig dosis på 1000-1500 mg. I nogle tilfælde kan en daglig dosis på 2000 mg, taget i flere enkeltdoser, være nødvendig.

Det terapeutiske ethosuximid plasmaniveau er normalt mellem 40 og 100 μg/ml.

Børn i alderen 0-6 år og patienter, der ikke er i stand til at synke kapsler, skal ordineres ethosuximid som oral opløsning. Tilgængelige kliniske forsøgsdata vedrørende brugen af ethosuximid i den pædiatriske population er beskrevet i afsnit 5.1.

Anti-epileptisk behandling er i udgangspunktet en langtidsbehandling. En specialist (neurolog, neuropædiater) fastsætter individuelt start, varighed og seponering af ethosuximid.

Generelt bør reduktion af dosis og seponering af lægemidlet ikke overvejes, før patienten har været fri for anfald i 2-3 år. Lægemidlet skal seponeres ved gradvist at reducere dosis over en periode på 1-2 år. I stedet for at justere dosis ift. alder, kan børn tillades at vokse fra deres kropsvægtsdosering, dog skal det sikres at deres EEG-værdier ikke forværres.

*Hæmodialysepatienter*

Ethosuximid kan dialyseres. Hæmodialysepatienter kræver derfor en supplerende dosis eller et modificeret dosisregime. I en dialyseperiode på fire timer fjernes 39 % til 52 % af den administrerede dosis.

Administration

Kapslerne skal tages under eller efter et måltid sammen med væske.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, andre succinimider eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Akut eller intermitterende porfyri.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Som med alle antiepileptiske lægemidler anbefales kontrol af blodbilledet og laboratorie­parametre, især hvis der opstår kliniske abnormiteter (se pkt. 4.8).

Hvis der forekommer dyskinesier (se pkt. 4.8), skal ethosuximid seponeres og diphenhydramin administreres intravenøst, hvis nødvendigt.

Særlig opmærksomhed skal henledes på kliniske symptomer på knoglemarvsskade (feber, angina, blødning) (se pkt. 4.8). Det anbefales at kontrollere blodbilledet regelmæssigt (indledningsvist hver måned, efter 1 år hver 6. måned) for at identificere potentielle knoglemarvsskader. Ved et leukocyttal på mindre end 3500/mm³ eller en granulocytratio på mindre end 25 % skal dosis reduceres, eller behandlingen seponeres. Leverenzymerne bør også kontrolleres regelmæssigt.

Især hos patienter med psykisk sygdom i anamnesen, kan der forekomme psykiske bivirkninger, derfor er der behov for særlig forsigtighed ved behandling af denne gruppe patienter med ethosuximid (se pkt. 4.8).

Alvorlige hudreaktioner

Der er set alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens Johnsons Syndrom og lægemiddel­reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), ved behandling med ethosuximid. SJS og DRESS kan være letal. Patienterne synes at have størst risiko for at udvikle disse reaktioner tidligt i behandlingsforløbet, idet disse reaktioner i de fleste tilfælde optræder inden for den første måned af behandlingen. Ethosuximid skal seponeres ved det første tegn på alvorlige hudreaktioner som f.eks. hududslæt, slimhindelæsioner eller andre tegn på overfølsomhed.

Selvmordstanker og -adfærd

Selvmordstanker og -adfærd er rapporteret hos patienter i behandling med antiepileptika ved flere forskellige indikationer. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede forsøg med antiepileptika har også vist en let forøget risiko for selvmordstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko er ikke kendt, og de tilgængelige data udelukker ikke muligheden for en potentiel forøget risiko ved ethosuximidbehandling.

Derfor bør patienterne overvåges for, om de får tegn på selvmordstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og deres plejepersonale) bør tilrådes straks at søge læge, hvis der opstår tegn på selvmordstanker og -adfærd.

*Bemærk:*

For at forhindre grand mal, som ofte er forbundet med kompleks og atypisk absence, kan ethosuximid kombineres med effektive antiepileptika (f.eks. primidon eller phenobarbital). Yderligere profylakse af grand mal skal kun ordineres i tilfælde af pyknoleptisk absenceepilepsi hos børn i skolealderen.

*Ethosuximide "Orifarm" indeholder sorbitol*

Den additive virkning af samtidig administrerede produkter indeholdende sorbitol (eller fructose) og indtagelse af sorbitol i kosten (eller fructose) bør tages i betragtning. Indholdet af sorbitol i lægemidler til oral brug kan påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler til oral brug hvis indgivet samtidig.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Andre lægemidlers virkning på ethosuximid

Samtidig administration af carbamazepin øger plasmaclearance af ethosuximid hos raske frivillige forsøgsdeltagere og reducerer således plasmakoncentrationen af ethosuximid (med ca. 20 %). Den kliniske relevans af denne interaktion er uklar.

Valproinsyre øger plasmakoncentrationen af ethosuximid med risiko for bivirkninger. Kontrol af ethosuximid-plasmakoncentration anbefales ved samtidig behandling.

Ethosuximid virkning på andre lægemidler

Ethosuximid ændrer normalt ikke plasmakoncentrationen af andre antiepileptika, såsom primidon, phenobarbital og phenytoin, da ethosuximid ikke er en enzyminducer. Imidlertid blev tilfælde af forhøjet phenytoin-koncentration rapporteret, ved samtidig administration af ethosuximid.

Samtidig brug af lægemidler der påvirker centralnervesystemet, alkohol eller krampefremkaldende stoffer og ethosuximid, bør undgås.

**4.6 Graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal informeres af deres læge om nødvendigheden af at planlægge og overvåge graviditet, inden behandlingen med ethosuximid påbegyndes. Patienter skal rådes til straks at fortælle deres læge, hvis de er blevet gravide under behandlingen.

Graviditet

Behandling med ethosuximid bør ikke afbrydes under graviditet uden lægens vejledning, da pludselig seponering af behandlingen eller ukontrolleret reduktion af dosis kan resultere i tilbagevendelse af epileptiske anfald, som kan skade den gravide og/eller det ufødte barn. Ethosuximid passerer placenta. Specifikke medfødte misdannelser er ikke observeret hos børn af mødre i monoterapi med ethosuximid under graviditet. Risikoen for misdannelse under antiepileptisk behandling øges med faktor 2-3 sammenlignet med den forventede forekomst på ca. 3 % i den generelle befolkning. De mest almindelige rapporterede misdannelser er læbespalte, kardiovaskulære misdannelser og neuralrørsdefekter. Antiepileptisk behandling med flere lægemidler er forbundet med en højere risiko for medfødt misdannelse, hvis muligt bør monoterapi derfor vælges under graviditet.

Patienter skal informeres om den øgede risiko for misdannelser og prenatal diagnostiske foranstaltninger bør tilbydes. Den laveste effektive dosis, der sikrer anfaldskontrol, må ikke overskrides, især mellem den 20. og 40. dag af graviditeten. Den gravides serumkoncentration af ethosuximid skal regelmæssigt overvåges. Folsyretilskud anbefales til patienter, der planlægger graviditet og under graviditet. For at forhindre vitamin K1 mangel og reducere risikoen for blødninger hos nyfødte bør kvinder gives vitamin K1 under den sidste måned af graviditeten.

Amning

Ethosuximid udskilles i modermælk og når koncentrationer på op til 94 % af moderens serumkoncentration. Amning bør seponeres under behandling med ethosuximid.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om effekten af ethosuximid på fertiliteten.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Mærkning.

Selv når ethosuximid tages som ordineret, kan centralnervesystemets reaktionsevne nedsættes, i en grad så evnen til at køre bil eller betjene maskiner påvirkes.

**4.8 Bivirkninger**

Hyppigheden af mulige bivirkninger er defineret efter følgende konvention: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for det terapeutiske dosisområde er bivirkninger almindelige og er blevet observeret hos ca. 1/6 af patienterne. Dette er hovedsageligt kvalme, opkast, hikke og mavesmerter.

Der er rapporteret alvorlige kutane bivirkninger, herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), i forbindelse med behandling med ethosuximid (se pkt. 4.4).

|  |  |
| --- | --- |
| **Blod og lymfesystem**  Sjælden  Ikke kendt | Leukopeni\*, thrombocytopeni\*, agranulocytose\*, eosinofili\*.  Der er observeret enkeltstående tilfælde af aplastisk anæmi\* og pancytopeni\*. |
| **Metabolisme og ernæring**  Ikke almindelig | Vægttab, appetitløshed. |
| **Psykiske forstyrrelser**  Ikke almindelig  Sjælden | Indesluttethed, angst, søvnforstyrrelser, psykose, selvmordsintentioner.  Paranoide og hallucinerende tilstande der udvikler sig over dage til uger. |
| **Nervesystemet**  Almindelig  Ikke almindelig  Ikke kendt | Døsighed, svimmelhed.  Svær hovedpine, ataksi, apati, koncentrations­problemer.  Der er rapporteret få tilfælde af dyskinesi i de første 12 timer efter behandlingsstart; symptomerne forsvandt kort efter seponering af ethosuximid eller administration af diphenhydramin. |
| **Øjne**  Sjælden | Myopi. |
| **Luftveje, thorax og mediastinum**  Almindelig til meget almindelig | Hikke. |
| **Mave-tarm-kanalen**  Almindelig til meget almindelig  Ikke almindelig | Kvalme, opkast, mavesmerter.  Diarré, forstoppelse, hypertrofi af tandkød, hævelse af tunge. |
| **Hud og subkutane væv**  Almindelig  Sjælden  Ikke kendt | Udslæt, urticaria.  Lupus erythematosus af varierende grad\*.  Allergiske hud reaktioner\* så som erytematøst udslæt, den alvorligere generaliserede form af Stevens-Johnson syndrom\* kan ligeledes forekomme.  Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). |
| **Nyrer og urinveje**  Sjælden | Hæmaturi. |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**  Ikke almindelig | Træthed. |

\*Effekt uafhængigt af dosis (se også pkt. 4.4).

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sandsynligheden for dosisafhængige bivirkninger kan reduceres ved omhyggelig dosering (lille initial dosis ved behandlingsstart, gradvis stigning i dosis) og ved indtagelse af lægemidlet under eller efter måltider.

Hvis der opstår reversible bivirkninger, som er uafhængige af dosis, skal lægemidlet seponeres. Bivirkningerne kan vende tilbage, når lægemidlet tages igen. Langvarig behandling kan påvirke patientens præstation f.eks. børn og unges skolepræstationer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Ved overdosering må potentiel multipel forgiftning aldrig udelukkes, f.eks. at flere lægemidler er taget med selvmordsintention. Symptomerne på overdosering forstærkes under påvirkning af alkohol og andre CNS-depressiva.

Symptomer på overdosering

Ethosuximid har en lav toksicitet. De symptomer, der er anført som bivirkninger, såsom træthed, sløvhed, depression, agitation og irritabilitet, vil være hyppigere eller alvorlige i tilfælde af overdosering.

Hvis der er mistanke om en overdosering, anbefales det at bestemme plasmakoncentrationen af antiepileptika.

Behandling af overdosering

Administration af aktivt kul som indiceret. Betydelige overdoser kræver overvågning af hjertekar-systemet og det respiratoriske system på en intensivafdeling. Der er ingen specifik modgift. Hæmodialyse kan være nyttig.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: N 03 AD 01. Antiepileptica, succinimid-derivater.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Ethosuximid er et antiepileptikum i gruppen af succinimider. Mekanismen er stortset ukendt; men sandsynligvis skyldes virkningen, at ethosuximid delvist inhiberer calcium-kanaler af T-type i de thalamiske neuroner.

Pædiatrisk population

Effektivitet, tolerance og neuropsykologiske virkninger af ethosuximid, valproinsyre og lamotrigin som monoterapi blev undersøgt i et dobbeltblindet, randomiseret studie af 20 ugers varighed, med 453 børn i alderen 2,5 til 13 år med nyligt diagnosticeret børneabsenceepilepsi. De, der blev behandlet med enten ethosuximid eller valproinsyre, havde højere freedom-from-failure rates (henholdsvis 53 % og 58 %) end dem, der blev givet lamotrigin (29 %, odds ratio med ethosuximid mod lamotrigin, 2,66; 95 % konfidensinterval [CI] 1,65 til 4,28; odds ratio med valproinsyre mod lamotrigin, 3,34; 95 % CI, 2,06 til 5,42; P <0,001 for begge sammenligninger). I både præ-specificerede og post-hoc-analyser resulterede ethosuximid i færre opmærksomhedsforstyrrelser sammenlignet med valproinsyre (ved uge 16 og 20, var andelen af forsøgspersoner med en konfidensindeksscoret på 0,60 eller højere i Conners’ Continuous Performance Test større for valproinsyre-gruppen end i ethosuximid-gruppen [49 % mod 33 %; odds ratio, 1,95; 95 % CI, 1,12 til 3,41; P=0,03] og for lamotrigin-gruppen [49 % mod 24 %; odds ratio, 3,04; 95 % CI, 1,69 til 5,49; P <0,001]).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Ethosuximid absorberes praktisk talt fuldstændigt efter oral administration. Cmax-værdier på 18-24 μg/ml blev målt efter indtagelse af 1 g ethosuximid hos tre forsøgspersoner efter 1-4 timer. Hos voksne under langtidsbehandling ved en dosis på ca. 15 mg/kg legemsvægt blev en plasmakoncentration på ca. 50 μg/ml målt. Ved en oral dosis på 1 mg/kg/dag forventes en plasmakoncentration på 2-3 µg/ml. Steady state forventes at forekomme 8-10 dage efter behandlingsstart. På trods af signifikant interindividuel variation i plasmakoncentrationer, ved den samme orale dosis, blev dosis-lineær afhængighed af plasmakoncentration etableret. Den terapeutiske plasmakoncentration af ethosuximid er 40-100 μg/ml. Plasmakoncentrationer på mere end 150 μg/ml kan have toksiske virkninger.

Fordeling

Ethosuximid er ikke bundet til plasmaproteiner. Ethosuximid er til stede i cerebrospinalvæske og spyt i samme koncentration som i plasma. Det umiddelbare distributionsvolumen er specificeret til at være ca. 0,7 l/kg legemsvægt.

Biotransformation

Ethosuximid metaboliseres i vid udstrækning i leveren ved oxidation. Adskillige metabolitter produceres, især de to diastereomerer af 2-(1-hydroxyethyl)-2-methyl­succinimid og 2-ethyl-2-methyl-3-hydroxysuccinimid. Metabolitterne er sandsynligvis inaktive.

Elimination

Kun mellem 10 % og 20 % af ethosuximid udskilles uændret i urinen. Hovedmetabolitterne af ethosuximid, de to diastereomerer af 2-(1-hydroxyethyl)-2-methylsuccinimid og 2-ethyl-2-methyl-3-hydroxysuccinimid konjugeres til en vis grad og udskilles gennem nyrerne som glucuronid. Efter en enkelt oral dosis på 13,1-18,0 mg ethosuximid/kg legemsvægt givet til 12 mandlige forsøgspersoner (20-23 år, 57,2-114,8 kg legemsvægt) blev plasmahalveringstider på 38,3-66,6 timer målt. Efter en enkelt dosis på 500 mg ethosuximid (kapsler) givet til 5 børn blev plasmahalveringstider på 25,7-35,9 timer målt, med oral opløsning var plasmahalveringstider 24,8-41,7 timer.

*Udskillelse i modermælk*

Ethosuximid udskilles i modermælk; forholdet mellem ethosuximidkoncentration i modermælk kontra plasma er specificeret til 0,94±0,06.

*Pædiatrisk population*

I et studie i børn (7-8,5 år, 12,9-24,4 kg legemsvægt) blev Cmax-værdier på 28,0-50,9 μg/ml målt 3-7 timer efter, at børnene havde taget en enkelt 500 mg ethosuximid dosis. Langvarig behandling af børn med 20 mg/kg legemsvægt resulterer i en plasmakoncentration på ca. 50 μg/ml. Hos børn resulterer en daglig oral dosis på 1 mg/kg i en plasmakoncentration på 1-2 µg/ml. Derfor har yngre børn behov for en lidt højere dosis end større børn.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Studier af akut og kronisk toksicitet hos forskellige dyrearter, viste ingen information, der ikke allerede er nævnt i andre afsnit af dette produktresumé.

Ethosuximid blev undersøgt in vitro (Ames test, chromosomal aberration test) med og uden metabolisk aktivering af mutagenicitet. Der blev ikke fundet noget bevis for mutagent potentiale. Der er ikke udført langtidsstudier af det karcinogene potentiale hos dyr. Undersøgelser med embryotoksicitet hos rotter og mus viste en øget forekomst af fødselsdefekter og adfærdsændringer.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Macrogol

Gelatine

Glycerol (E422)

Sorbitol, flydende, delvist dehydreret (E420)

Vand, renset

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blister PVC/PVdC/Alu.

Pakningsstørrelser: 50, 100 og 200 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

61472

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

12. september 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

18. oktober 2021