

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zonegran 25 mg kapsel, hård

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hårde kapsel indeholder 25 mg zonisamid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver hårde kapsel indeholder 0,75 mg hydrogeneret vegetabilsk olie (fra soja).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

En hvid, uigennemsigtig underdel og en hvid, uigennemsigtig overdel, hvorpå der er trykt "ZONEGRAN 25" i sort.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zonegran er indiceret som:

- monoterapi til behandling af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne med nydiagnosticeret epilepsi (se pkt. 5.1),
- supplerende terapi til behandling af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne, unge og børn på 6 år og derover.

4.2 Dosering og administration

Dosering - voksne

Dosistitrering og vedligeholdelsesdosis

Zonegran kan tages som monoterapi eller lægges til eksisterende behandling hos voksne. Dosis skal titreres på basis af klinisk virkning. anbefalinger for dosistitrering og vedligeholdelsesdoser ses i tabel 1. Nogle patienter, især dem der ikke tager CYP3A4-induktorer, kan respondere på lavere doser.

Seponering

Når Zonegran seponeres, bør det ske gradvist (se pkt. 4.4). I kliniske studier med voksne patienter har dosisreduktioner på 100 mg med ugentlige intervaller været anvendt samtidig med dosisjustering af andre antiepileptika (hvor det er nødvendigt).

Tabel 1 Voksne – anbefalinger for dosisøgning og vedligeholdelsesbehandling

Behandlingsprogram	Titreringsfase			Sædvanlig vedligeholdelsesdosis
	Uge 1 + 2	Uge 3 + 4	Uge 5 + 6	
Monoterapi – Nydiagnosticerede voksne patienter	100 mg/dag (én gang dagligt)	200 mg/dag (én gang dagligt)	300 mg/dag (én gang dagligt)	300 mg dagligt (én gang dagligt). Hvis der er behov for en højere dosis: Dosis øges med 100 mg med 2 ugers intervaller op til maksimalt 500 mg.
Supplerende behandling - med CYP3A4- induktorer (se pkt. 4.5)	Uge 1	Uge 2	Uge 3 til 5	300 til 500 mg dagligt (én gang dagligt eller fordelt på 2 doser).
	50 mg/dag (fordelt på 2 doser)	100 mg /dag (fordelt på 2 doser)	Dosis øges med 100 mg med ugentlige intervaller	
- uden CYP3A4- induktorer eller ved nedsat nyre- eller leverfunktion	Uge 1 + 2	Uge 3 + 4	Uge 5 til 10	300 til 500 mg dagligt (én gang dagligt eller fordelt på 2 doser). Nogle patienter kan respondere på lavere doser.
	50 mg/dag (fordelt på 2 doser)	100 mg/dag (fordelt på 2 doser)	Dosis øges med op til 100 mg med 2- ugers intervaller	

Generelle dosis anbefalinger for Zonegran hos specielle patientpopulationerPædiatrisk population (på 6 år og derover)*Dosistitrering og vedligeholdelsesdosis*

Zonegran skal lægges til eksisterende behandling hos pædiatriske patienter på 6 år og derover. Dosis skal titreres på basis af klinisk virkning. Anbefalinger for dosistitrering og vedligeholdelsesdoser ses i tabel 2. Nogle patienter, især dem der ikke tager CYP3A4-induktorer, kan respondere på lavere doser.

Læger skal gøre pædiatriske patienter og deres forældre/omsorgsgivere opmærksomme på boksen med patientadvarsler (i indlægssedlen) om forebyggelse af hedeslag (se pkt. 4.4: Pædiatrisk population).

Tabel 2 Pædiatrisk population (6 år og derover) – anbefalet dosistitrering og vedligeholdelsesbehandling

Behandlingsprogram	Titreringsfase		Sædvanlig vedligeholdelsesdosis	
	Uge 1	Uge 2-8	Patienter, der vejer 20-55 kg ^a	Patienter, der vejer > 55 kg
Supplerende behandling – med CYP3A4-induktorer (se pkt. 4.5)	1 mg/kg/dag (én gang dagligt)	Øges med ugentlige intervaller i trin af 1 mg/kg	6-8 mg/kg/dag (én gang dagligt)	300-500 mg/dag (én gang dagligt)
- uden CYP3A4-induktorer	Uge 1+2	Uge ≥ 3	6-8 mg/kg/dag (én gang dagligt)	300-500 mg/dag (én gang dagligt)
	1 mg/kg/dag (én gang dagligt)	Øges med 2-ugers intervaller i trin af 1 mg/kg		

Bemærk:

- a. For at sikre opretholdelse af en terapeutisk dosis skal barnets vægt monitoreres og dosis justeres i henhold til ændringer i vægten op til en vægt på 55 kg. Dosis er 6-8 mg/kg/dag op til en dosis på maksimalt 500 mg/dag.

Zonegran's sikkerhed og virkning hos børn under 6 år eller under 20 kg er endnu ikke klarlagt.

Der findes kun begrænsede data fra kliniske studier hos patienter med legemsvægt under 20 kg. Derfor skal børn på 6 år og derover med legemsvægt under 20 kg behandles med forsigtighed.

Det er ikke altid muligt at opnå den beregnede dosis præcist med de kommercielt tilgængelige kapselstyrker af Zonegran. I disse tilfælde anbefales det derfor, at den totale dosis Zonegran rundes op eller ned til den nærmest tilgængelige dosis, der kan opnås med de kommercielt tilgængelige kapselstyrker af Zonegran (25 mg, 50 mg og 100 mg).

Seponering

Når Zonegran seponeres, bør det ske gradvist (se pkt. 4.4). I kliniske studier med pædiatriske patienter blev nedtitrering gennemført ved dosisreduktion med ugentlige intervaller i trin på ca. 2 mg/kg (dvs. i overensstemmelse med tabel 3).

Tabel 3 Pædiatrisk population (på 6 år og derover) - anbefalet nedtitreringsskema

Vægt	Nedsæt med ugentlige intervaller i trin af:
20-28 kg	25-50 mg/dag*
29-41 kg	50-75 mg/dag*
42-55 kg	100 mg/dag*
> 55 kg	100 mg/dag*

Bemærk:

- * Alle doser er én gang dagligt.

Ældre

Der skal udvises forsigtighed i starten af behandlingen hos ældre patienter, da der foreligger begrænset information om brugen af Zonegran til disse patienter. De ordinerende læger bør også tage hensyn til Zonegran's sikkerhedsprofil (se pkt. 4.8).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion, da der er begrænsede oplysninger om brugen til sådanne patienter og en langsommere titrering af Zonegran kan være påkrævet. Da zonisamid og dets metabolitter udskilles renalt, bør det seponeres hos patienter,

som udvikler akut nyresvigt eller hvor der observeres en klinisk betydningsfuld vedvarende stigning i serumcreatinin.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion var den renale clearance af enkeltdoser af zonisamid positivt korreleret til creatininclearance. Plasma-AUC for zonisamid blev øget med 35 % hos personer med creatininclearance < 20 ml/min.

Patienter med nedsat leverfunktion

Anvendelse til patienter med nedsat leverfunktion er ikke undersøgt. Derfor anbefales brugen ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med let til moderat nedsat leverfunktion og det kan være nødvendigt med en langsommere titrering af Zonegran.

Administration

Zonegran kapsel, hård er til oral anvendelse.

Virkning af fødeindtagelse

Zonegran kan indtages sammen med eller uden mad (se pkt. 5.2)

4.3 Kontraindikationer

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

Zonegran indeholder hydrogeneret vegetabilsk olie (fra soja). Patienterne må ikke tage denne medicin, hvis de er overfølsomme over for jordnødder eller soja.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Uforklarligt udslæt

Der forekommer alvorlige udslæt i forbindelse med Zonegranbehandling, herunder tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom.

Seponering af Zonegran bør overvejes hos patienter, som udvikler et i øvrigt uforklarligt udslæt. Alle patienter, som udvikler et udslæt, mens de tager Zonegran, skal kontrolleres tæt med ekstra grad af forsigtighed over for de patienter, der får ledsagende antiepileptika, som uafhængigt kan fremkalde hududslæt.

Krampeanfald ved seponering

I overensstemmelse med gængs klinisk praksis skal seponering af Zonegran hos patienter med epilepsi ske ved gradvis dosisreduktion for at reducere risikoen for anfald i forbindelse med seponering. Der er utilstrækkelige data vedrørende seponering af ledsagende antiepileptika, efter der er opnået kontrol over anfaldene med Zonegran i suppleringssituationen, for at nå frem til monoterapi med Zonegran. Seponering af ledsagende antiepileptika skal derfor ske med forsigtighed.

Sulfonamidreaktioner

Zonegran er et benzisoxazolderivat, som indeholder en sulfonamidgruppe. Alvorlige immunbaserede bivirkninger, som har forbindelse med lægemidler indeholdende en sulfonamidgruppe, omfatter udslæt, allergisk reaktion og alvorlige hæmatologiske sygdomme, inklusive aplastisk anæmi, der i meget sjældne tilfælde kan være fatale.

Der er rapporteret tilfælde med agranulocytose, trombocytopeni, leukopeni, aplastisk anæmi, pancytopeni og leukocytose. Der findes ikke tilstrækkelig information til at vurdere sammenhængen, hvis der er nogen, mellem dosis og behandlingsvarigheden og disse hændelser.

Akut myopi og sekundært lukket-vinkel glaukom

Et syndrom bestående af akut myopi forbundet med sekundært lukket-vinkel glaukom er blevet rapporteret hos voksne og pædiatriske patienter, der får zonisamid. Symptomerne omfatter akut opstået nedsat synsskarphed og/eller okulære smerter. Oftalmologiske fund kan omfatte myopi, forsnævring af øjets forkammer og okulær hyperæmi (rødme) og øget intraokulært tryk. Dette syndrom kan være forbundet med supraciliær effusion, der fører til anterior forskydning af linsen og iris, med sekundært lukket-vinkel glaukom. Symptomerne kan opstå inden for timer til uger efter behandlingsstart. Behandlingen omfatter seponering af zonisamid, så hurtigt som muligt efter den behandelende læges bedømmelse, og passende foranstaltninger for at nedsætte det intraokulære tryk. Øget intraokulært tryk uanset ætiologi kan, hvis ubehandlet, medføre alvorlige sequelae, herunder permanent synstab. Der bør udvises forsigtighed, når patienter med tidligere øjensygdomme behandles med zonisamid.

Selvmodstanker og -adfærd

Der er blevet rapporteret om selvmordstanker og -adfærd hos patienter, der er blevet behandlet med antiepileptika for forskellige indikationer. En meta-analyse af randomiserede placebo-kontrollerede studier af antiepileptika har også vist en let øget risiko for selvmordstanker og -adfærd. Mekanismen for denne risiko er ikke kendt, og de tilgængelige data udelukker ikke muligheden for en øget risiko ved Zonegran.

Patienterne bør derfor kontrolleres for tegn på selvmordstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienterne (og patienternes behandlere) skal tilrådes at søge lægelig rådgivning, hvis der skulle opstå tegn på selvmordstanker og -adfærd.

Nyresten

Nogle patienter, især dem som er disponeret for nephrolithiasis, kan have en øget risiko for nyrestensdannelse og dermed forbundne tegn og symptomer såsom nyrekolik og nyre- eller flankesmerter. Nephrolithiasis kan medføre kroniske nyreskader. Risikofaktorer for nephrolithiasis er bl.a. tidligere stendannelse, familieanamnese med nephrolithiasis og hyperkalcuri. Ingen af disse risikofaktorer kan med sikkerhed forudsige stendannelse under behandling med zonisamid. Derudover kan patienter, der tager andre lægemidler associeret med nephrolithiasis, have en øget risiko. Øget væskeindtagelse og urinproduktion kan medvirke til at reducere risikoen for stendannelse, især hos patienter med prædisponerende risikofaktorer.

Metabolisk acidose

Zonegranbehandling er forbundet med hyperkloræmisk, non-aniongap, metabolisk acidose (dvs. nedsat hydrogencarbonat i serum under det normale referenceinterval i fravær af kronisk respiratorisk alkalose). Denne metaboliske acidose er forårsaget af et renalt hydrogencarbonat tab på grund af den hæmmende virkning af zonisamid på kulsyreanhydrasen. En sådan elektrolyt-ubalance er blevet observeret i forbindelse med anvendelse af Zonegran i placebo-kontrollerede kliniske studier og i perioden efter markedsføringen. Almindeligvis forekommer zonisamid-induceret metabolisk acidose tidligt i behandlingen, selv om der kan forekomme tilfælde på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen. Faldet i hydrogencarbonat er sædvanligvis lille til moderat (gennemsnitligt ca. 3,5 mEq/l ved døgndoser på 300 mg hos voksne). Patienterne vil sjældent komme ud for større fald. Tilstande eller behandlinger, der prædisponerer til acidose (såsom nyresygdom, alvorlige luftvejssygdomme, status epilepticus, diaré, kirurgi, ketogen diæt eller lægemidler), kan forøge den hydrogencarbonatsænkende virkning af zonisamid.

Risikoen for zonisamid-induceret metabolisk acidose synes at være hyppigere og mere alvorlig hos yngre patienter. Der skal foretages passende vurdering og monitorering af serum-hydrogencarbonat hos patienter, der tager zonisamid, og som har underliggende sygdomme, der vil kunne øge risikoen for acidose, hos patienter, der har øget risiko for skadelige følger af metabolisk acidose, og hos patienter med symptomer, der minder om metabolisk acidose. Hvis der udvikles vedvarende metabolisk acidose, kan det overvejes at reducere dosis eller seponere Zonegran (ved gradvis dosisreduktion), da der kan udvikles osteopeni.

Hvis det på trods af persisterende acidose beslutes at fortsætte behandlingen med Zonegran, skal alkaliserende behandling overvejes.

Metabolisk acidose kan føre til hyperammoniæmi, som er rapporteret med eller uden encefalopati under zonisamid-behandling. Risikoen for hyperammoniæmi kan være øget hos patienter, der samtidig tager andre lægemidler, som kan forårsage hyperammoniæmi (f.eks. valproat), eller der har en underliggende urinstofcykluslidelse eller reduceret hepatisk mitokondriel aktivitet. Hos patienter, der udvikler uforklarlig letargi eller ændringer i mentaltilstanden under behandling med zonisamid, anbefales det at tage højde for hyperammoniæmisk encefalopati og måle ammoniakniveauer.

Zonegran skal anvendes med forsigtighed hos voksne patienter, der samtidigt behandles med kulsyreanhydrasehæmmere som f.eks. topiramid eller acetazolamid, da der foreligger utilstrækkelige data til at udelukke en farmakodynamisk interaktion (se også pkt. 4.4 Pædiatrisk population og pkt. 4.5).

Hedeslag

Tilfælde med nedsat svedproduktion og forhøjet legemstemperatur er blevet rapporteret hovedsagelig hos pædiatriske patienter (se den fuldstændige advarsel i pkt. 4.4 Pædiatrisk population). Der skal udvises forsigtighed hos voksne, når Zonegran ordineres sammen med andre lægemidler, som gør patienterne modtagelige for varmerelaterede sygdomme. Det omfatter kulsyreanhydrasehæmmere og lægemidler med antikolinerg virkning (se også pkt. 4.4 Pædiatrisk population).

Pancreatitis

Hos patienter, der tager Zonegran og som udvikler kliniske tegn og symptomer på pancreatitis, anbefales det at kontrollere niveauerne af pancreaslipase og amylase. Hvis det er klart, at det drejer sig om pancreatitis uden anden nærliggende årsag, anbefales det at overveje at seponere Zonegran og påbegynde passende behandling.

Rabdomyolyse

Hos patienter, der tager Zonegran, hvor der udvikles alvorlige muskelsmerter/eller svaghed enten med eller uden feber, anbefales det, at kontrollere markører for muskelskade herunder niveauerne af creatinfosfokinase og aldolase i serum. Hvis de er forhøjet uden anden åbenlys årsag som f.eks. traume eller grand mal-anfald, anbefales det at overveje at seponere Zonegran og påbegynde passende behandling.

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraktion under behandling med Zonegran og i en måned efter seponering. (se pkt. 4.6). Zonegran må ikke bruges hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraktion, medmindre det er klart nødvendigt, og kun hvis den potentielle fordel anses for at opveje risikoen for fosteret. Kvinder i den fertile alder, der behandles med zonisamid, skal have medicinsk specialistrådgivning. Kvinden skal være fuldt informeret om og forstå Zonegrans mulige bivirkninger på fosteret, og disse risici bør drøftes med patienten i forhold til fordelene inden behandlingsstart. En graviditetstest bør overvejes før start på behandling med Zonegran hos en kvinde i den fertile alder. Kvinder, der planlægger at blive gravide, skal konsultere deres specialister med henblik på genvurdering af behandlingen med Zonegran og for at overveje

andre behandlingsmuligheder før undfangelse og før afbrydelse af kontraception. Kvinder i den fertile alder skal rådes til straks at kontakte sin læge, hvis hun bliver gravid, eller tror hun kan være gravid, mens hun tager Zonegran. Læger, der behandler patienter med Zonegran, skal sikre, at patienterne er grundigt informeret om behovet for brug af passende, sikker kontraception og bør anvende klinisk skøn ved vurderingen af, hvorvidt orale kontraceptiva eller doseringen af bestanddelene i orale kontraceptiva er passende, baseret på den enkelte patients kliniske situation.

Legemsvægt

Zonegran kan forårsage vægttab. Kosttilskud eller øget fødeindtagelse kan overvejes, hvis patienten taber i vægt eller er undervægtig under behandling med dette lægemiddel. Hvis der opstår et betydeligt uønsket vægttab, bør seponering af Zonegran overvejes. Vægttab kan være mere alvorligt hos børn (se pkt. 4.4. Pædiatrisk population).

Pædiatrisk population

De advarsler og forsigtighedsregler, der er nævnt herover, gælder også for unge og pædiatriske patienter. De advarsler og forsigtighedsregler, der er nævnt herunder, er mest relevante for pædiatriske og unge patienter.

Hedeslag og dehydrering

Forebyggelse af overophedning og dehydrering hos børn

Zonegran kan få børn til at svede mindre og blive overophedet. Hvis barnet ikke behandles, kan det medføre hjerneskade og død. Børn er specielt udsatte, navnlig i varmt vejr.

Når barnet tager Zonegran:

- Barnet må ikke få det for varmt, navnlig i varmt vejr
- Barnet skal undgå voldsom fysisk udfoldelse, navnlig i varmt vejr
- Barnet skal drikke rigeligt med koldt vand
- Barnet må ikke tage nogen af følgende lægemidler:

kulsyreanhydrasehæmmere (såsom topiramat og acetazolamid) og antikolinergika (såsom clomipramin, hydroxyzin, diphenhydramin, haloperidol, imipramin og oxybutynin).

HVIS EN AF FØLGENDE SITUATIONER OPSTÅR, SKAL BARNET OMGÅENDE HAVE LÆGEHJÆLP:

Huden føles meget varm, og barnet sveder ikke eller sveder kun lidt, hvis barnet bliver forvirret, hvis barnet har muskeltkramp, eller hvis barnet får hurtig puls eller hurtigt åndedræt.

- Barnet skal flyttes til et køligt sted i skyggen
- Barnets hud skal holdes kølig med vand
- Giv barnet koldt vand at drikke

Tilfælde med nedsat svedproduktion og forhøjet legemstemperatur er blevet rapporteret hovedsagelig hos pædiatriske patienter. Hedeslag, der krævede hospitalsbehandling, blev diagnosticeret i visse tilfælde. Der er rapporteret hedeslag, der krævede hospitalsbehandling og medførte døden. De fleste tilfælde forekom i perioder med varmt vejr. Læger skal drøfte, hvor alvorligt hedeslag kan være, i hvilke situationer det kan forekomme, samt hvilke handlinger der skal træffes i tilfælde af tegn eller symptomer, med patienterne og deres omsorgsgivere. Patienter eller deres omsorgsgivere skal gøres opmærksomme på at opretholde væskebalancen og undgå meget høje temperaturer og anstrengende fysisk udfoldelse, afhængigt af patientens tilstand. Ordinerende læger skal gøre pædiatriske patienter og deres forælder/omsorgsgivere opmærksomme på rådene i indlægssedlen om forebyggelse af hedeslag og overophedning hos børn. Ved tegn og symptomer på dehydrering, nedsat svedtendens eller forhøjet legemstemperatur skal det overvejes at seponere Zonegran.

Zonegran må ikke bruges til pædiatriske patienter sammen med andre lægemidler, som gør patienterne modtagelige for varmerelaterede sygdomme. Det omfatter kulsyreanhydrasehæmmere og lægemidler med antikolinerg aktivitet.

Legemsvægt

Vægttab, der medfører forringelse af almentilstanden og unkladelse af at tage antiepileptika har været forbundet med dødelig udgang (se pkt. 4.8). Zonegran frarådes til pædiatriske patienter, som er undervægtige (defineret i henhold til WHO's aldersjusterede BMI-kategorier) eller har nedsat appetit.

Hyppigheden af vægttab er ensartet på tværs af alle aldersgrupper (se pkt. 4.8), men i betragtning af hvor alvorligt vægttab kan være hos børn, bør vægten monitoreres hos denne population. Kosttilskud eller øget fødeindtagelse skal overvejes, hvis patienten ikke tager på i vægt i henhold til vækstkurverne. I modsat fald bør Zonegran seponeres.

Der foreligger kun begrænsede data fra kliniske studier hos patienter med legemsvægt under 20 kg. Børn på 6 år og derover med legemsvægt under 20 kg skal derfor behandles med forsigtighed. Langtidsvirkningen af vægttab på vækst og udvikling hos børn og unge kendes ikke.

Metabolisk acidose

Risikoen for zonisamidinduceret metabolisk acidose synes at være hyppigere og mere alvorlig hos pædiatriske og unge patienter. Passende evaluering og monitorering af serum-hydrogencarbonat skal udføres hos denne population (se hele advarslen i pkt. 4.4 – Metabolisk acidose og pkt. 4.8 vedrørende forekomsten af lav hydrogencarbonat). Langtidsvirkningen af lave hydrogencarbonatniveauer på vækst og udvikling er ukendt.

Zonegran må ikke bruges hos pædiatriske patienter samtidig med andre kulsyreanhydrasehæmmere såsom topiramid og acetazolamid (se pkt. 4.5).

Nyresten

Nyresten er forekommet hos pædiatriske patienter (se den fuldstændige advarsel i pkt. 4.4 Nyresten). Nogle patienter, især dem som er disponeret for nephrolithiasis, kan have en øget risiko for nyrestensdannelse og dermed forbundne tegn og symptomer såsom nyrekolik eller nyre- eller flankesmerter. Nephrolithiasis kan medføre kroniske nyreskader. Risikofaktorer for nephrolithiasis er bl.a. tidligere stendannelse, familieanamnese med nephrolithiasis og hyperkalcuri. Ingen af disse risikofaktorer kan med sikkerhed forudsige stendannelse under behandling med zonisamid. Øget væskeindtagelse og urinproduktion kan reducere risikoen for stendannelse, navnlig hos personer med disponerende risikofaktorer. Ultralydsskanning af nyrerne skal foretages efter lægens skøn. Zonegran skal seponeres ved påvisning af nyresten.

Nedsat leverfunktion

Forhøjede lever/galde-tal, såsom ALAT (alaninaminotransferase), ASAT (aspartataminotransferase), GGT (gamma-glutamyltransferase) og bilirubin er forekommet hos pædiatriske og unge patienter uden noget ensartet mønster for forekomsten af værdier over øvre normalgrænse. Ved mistanke om en leverrelateret bivirkning skal leverfunktionen ikke desto mindre evalueres og seponering af Zonegran overvejes.

Kognition

Kognitiv svækkelse hos patienter med epilepsi har været forbundet med den underliggende patologi og/eller administration af antiepileptika. I et placebokontrolleret studie af zonisamid hos pædiatriske og unge patienter var andelen af patienter med nedsat kognition numerisk større i zonisamidgruppen end i placebogruppen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virkning af Zonegran på CYP-enzymet

In vitro-studier med anvendelse af humane levermikrosomer viser ingen eller lille (<25 %) hæmning af CYP-isozymerne 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4 ved koncentrationer af zonisamid, der er omkring 2 gange eller større end klinisk relevante ubundne serumkoncentrationer. Det forventes derfor ikke, at Zonegran påvirker farmakokinetikken af andre lægemidler via CYP-medierede mekanismer, som det er vist for carbamazepin, phenytoin, ethinylestradiol og desipramin *in vivo*.

Zonegrans mulighed for at indvirke på andre lægemidler

Antiepileptika

Hos epilepsipatienter resulterede *steady-state*-dosering med Zonegran ikke i klinisk relevante farmakokinetiske virkninger på carbamazepin, lamotrigin, phenytoin eller natriumvalproat.

Orale kontraktiva

I kliniske studier af raske forsøgspersoner påvirkede *steady-state*-dosering med Zonegran ikke serumkoncentrationen af ethinylestradiol eller norethisteron i et kombineret oralt kontraktivum.

Kulsyreanhydrasehæmmere

Zonegran bør anvendes med forsigtighed hos voksne patienter, der samtidig behandles med kulsyreanhydrasehæmmere såsom topiramat og acetazolamid, da der foreligger utilstrækkelige data til at udelukke en mulig farmakodynamisk interaktion (se pkt. 4.4).

Zonegran må ikke bruges hos pædiatriske patienter samtidig med andre kulsyreanhydrasehæmmere såsom topiramat og acetazolamid (se pkt. 4.4 Pædiatrisk population).

P-glykoprotein-substrat

Et *in vitro*-studie viser, at zonisamid er en svag hæmmer af P-glykoprotein (P-gp) (MDR1) med en IC₅₀ på 267 µmol/l, og zonisamid kan i teorien påvirke farmakokinetikken for stoffer, der er P-gp-substrater. Det tilrådes at udvise forsigtighed, når zonisamid-behandling iværksættes eller standses, eller når zonisamid-dosis ændres hos patienter, som også får lægemidler, der er substrater for P-gp (f.eks. digoxin, kinidin).

Mulige lægemiddelinteraktioner, der kan påvirke Zonegran

I kliniske studier havde samtidig indgift af lamotrigin ingen åbenbar virkning på zonisamids farmakokinetik. Kombinationen af Zonegran med andre lægemidler, som kan medføre urolithiasis kan øge risikoen for udvikling af nyresten. Samtidig indgift af disse lægemidler bør derfor undgås.

Zonisamid metaboliseres delvist af CYP3A4 (reduktiv nedbrydning) samt også af N-acetyltransferaser og konjugering med glukuronsyre. Stoffer, der kan inducere eller hæmme disse enzymer, kan derfor påvirke zonisamids farmakokinetik:

- Enzyminduktion: Eksponeringen for zonisamid er mindre hos epilepsipatienter, der får CYP3A4-induktorer såsom phenytoin, carbamazepin og phenobarbiton. Det er usandsynligt, at disse virkninger kan have klinisk betydning, når Zonegran føjes til en eksisterende behandling. Ændringer i zonisamidkoncentrationen kan dog forekomme, hvis samtidig behandling med et CYP3A4-inducerende antiepileptikum eller andre lægemidler seponeres, hvor dosis justeres eller påbegyndes og justering af Zonegrandosis kan blive nødvendig. Rifampicin er en potent CYP3A4-induktor. Hvis samtidig indgift er nødvendig, skal patienten kontrolleres tæt og Zonegrandosis og andre CYP3A4-substrater justeres efter behov.
- CYP3A4-hæmning: Baseret på kliniske data synes kendte og ukendte uspecifikke CYP3A4-hæmmere ikke at have klinisk relevant virkning på zonisamids farmakokinetiske

eksponeringsparametre. *Steady-state*-dosering af enten ketoconazol (400 mg dagligt) eller cimetidin (1.200 mg dagligt) havde ingen kliniske relevante virkninger på enkeltdosisfarmakokinetikken for zonisamid givet til raske forsøgspersoner. Ændring af Zonegrandosis skulle derfor ikke være nødvendig, når det gives samtidigt med kendte CYP3A4-hæmmere.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med Zonegran og i en måned efter seponeringen.

Zonegran må ikke bruges hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception, medmindre det er klart nødvendigt, og kun hvis den potentielle fordel anses for at opveje risikoen for fosteret. Der bør gives medicinsk specialistrådgivning til kvinder i den fertile alder, der behandles med zonisamid. Kvinden skal være fuldt informeret om og forstå Zonegrans mulige bivirkninger på fosteret, og disse risici bør drøftes med patienten i forhold til fordelene inden behandlingsstart. En graviditetstest bør overvejes før start på behandling med zonisamid hos kvinder i den fertile alder. Kvinder, der planlægger at blive gravide, skal konsultere deres specialister med henblik på genvurdering af behandlingen med zonisamid og for at overveje andre behandlingsmuligheder før undfangelse og før afbrydelse af kontraception.

Som med alle typer antiepileptikum skal pludselig seponering af zonisamid undgås, da dette kan medføre gennembrudsanfald, som vil kunne få alvorlige følger for både moder og barn. Risikoen for medfødt misdannelse øges med faktor 2 til 3 for børn af mødre, der er behandlet med et antiepileptikum. De hyppigst rapporterede er læbespalte, kardiovaskulære misdannelser og neuralrørsdefekt. Behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med en højere risiko for kongenitte misdannelser end ved monoterapi.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Zonegran til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Hos mennesker er den potentielle risiko for større medfødte misdannelser og neuroudviklingsmæssige forstyrrelser ukendt.

Data fra et registerstudie tyder på en øget andel af spædbørn, der fødes med en lav fødselsvægt, for tidligt eller små i forhold til gestationsalder. Disse forøgelser ligger på omkring 5 % til 8 % for lav fødselsvægt, på omkring 8 % til 10 % for for tidlig fødsel og på omkring 7 % til 12 % for lille størrelse i forhold til gestationsalder, hvor alle tilfælde blev sammenlignet med mødre, der blev behandlet med lamotrigin-monoterapi.

Zonegran må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt, og kun hvis den potentielle nytte anses for at berettige risikoen for fostret. Hvis Zonegran ordineres under graviditet, skal patienterne informeres grundigt om den potentielle skade på fosteret, og brugen af minimal effektiv dosis anbefales sammen med omhyggelig kontrol.

Amning

Zonisamid udskilles i human mælk. Koncentrationen i modermælk er den samme som i moderens plasma. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Zonegran seponeres. På grund af lang retentionstid for zonisamid i organismen bør amning ikke genoptages før en måned efter, at behandlingen med Zonegran er afsluttet.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om zonisamids virkning på human fertilitet. Dyrestudier har påvist ændringer i fertilitetsparametre (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke udført studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Da nogle patienter kan opleve døsigthed eller koncentrationsbesvær især tidligt i behandlingen eller efter dosisøgning, skal patienterne dog rådes til at udvise forsigtighed i forbindelse med aktiviteter, der kræver stor årvågenhed f.eks. bilkørsel eller betjening af maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Zonegran er givet til 1.200 patienter i kliniske studier, hvoraf mere end 400 fik Zonegran i mindst 1 år. Yderligere er der indhentet omfattende erfaringer siden markedsføringen af zonisamid i Japan i 1989 og i USA i 2000.

Det skal bemærkes, at Zonegran er et benzisoxazolderivat, som indeholder en sulfonamidgruppe. Alvorlige immunbaserede bivirkninger, som har forbindelse med lægemidler indeholdende en sulfonamidgruppe, omfatter udslæt, allergisk reaktion og alvorlige hæmatologiske sygdomme inklusive aplastisk anæmi, der i meget sjældne tilfælde kan være fatalt (se pkt. 4.4).

De mest almindelige bivirkninger i kontrollerede studier med supplerende behandlinger var døsigthed, svimmelhed og anoreksi. De mest almindelige bivirkninger i et randomiseret, kontrolleret studie med monoterapi, der sammenlignede zonisamid med carbamazepin-depotformulering, var nedsat hydrogencarbonat, nedsat appetit og vægttab. Hyppigheden af abnormt lav serum-hydrogencarbonat (en reduktion til under 17 mEq/l eller med over 5 mEq/l) var 3,8 %. Hyppigheden af markant vægttab på 20 % eller mere var 0,7 %.

Skematisk oversigt over bivirkninger

Bivirkninger forbundet med Zonegran registreret fra kliniske studier og overvågning efter markedsføring er anført i nedenstående tabel. Hyppighederne er ordnet efter følgende skema:

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

Tabel 4 Bivirkninger forbundet med Zonegran, som blev set ved supplerende behandling i kliniske studier og overvågning efter markedsføring

Systemorgan-klasser (MedDRA terminologi)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Meget sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme			Pneumoni Urinvejsinfektion	

Systemorgan- klasser (MedDRA terminologi)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Meget sjælden
Blod og lymfesystem		Ekkymose		Agranulocytose Aplastisk anæmi Leucocytose Leukopeni Lymphadenopathi Pancytopeni Trombocytopeni
Immunsystemet		Overfølsomhed		Lægemeddelinduceret overfølsomhedssyndrom Lægemeddeludslæt med eosinofili og systemiske symptomer
Metabolisme og ernæring	Anoreksi		Hypokaliæmi	Metabolisk acidose Renal tubulær acidose
Psykiske forstyrrelser	Agitation Irritabilitet Konfusions- tilstande Depression	Affektlabilitet Angst Insomni Psykotisk tilstand	Vrede Aggression Selvmordstanker Selvmordsforsøg	Hallucinationer
Nervesystemet	Ataksi Svimmelhed Hukommelsesbesvær Døsighed	Bradyfreni Opmærksomhedsforstyrrelser Nystagmus Paræstesi Taleforstyrrelser Tremor	Krampeanfald	Amnesi Koma Grand mal-anfald Myasthenisk syndrom Malignt neuroleptikumsyndrom Status epilepticus
Øjne	Dobbeltsyn			Lukket-vinkel glaukom Øjensmerter Myopi Sløret syn Nedsat synsskarphe
Luftveje, thorax og mediastinum				Dyspnø Aspirations- pneumoni Respirations- problemer Pneumonitis af overfølsomhedstypen
Mave-tarm- kanalen		Abdominalsmerter Obstipation Diaré Dyspepsi Kvalme	Opkastning	Pancreatitis

Systemorgan- klasser (MedDRA terminologi)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Meget sjælden
Lever og galdeveje			Cholecystitis Cholelithiasis	Levercelleskade
Hud og subkutane væv		Udslæt Pruritus Alopeci		Anhidrose Erythema multiforme Stevens-Johnsons syndrom Toksisk epidermal nekrolyse
Knogler, led, muskler og bindevæv				Rabdomyolyse
Nyrer og urinveje		Nephrolithiasis	Sten i urinvejene	Hydronephrose Nyresvigt Abnorm urinsammensætning
Almene symptomer og reaktioner på administratio nsstedet		Træthed Influenzalignende sygdom Feber Perifert ødem		
Undersøgelse r	Nedsat hydrogen- carbonat	Vægttab		Øget kreatinkinase i blodet Øget kreatinin i blodet Øget carbamid i blodet Abnorme leverfunktionsprøver
Traumer, forgiftninger og behandlings- komplikation er				Hedeslag

Desuden har der været isolerede tilfælde af pludselig uforklarlig død hos epilepsipatienter (SUDEP), der har fået Zonogran.

Tabel 5 Bivirkninger i et randomiseret, kontrolleret studie med monoterapi, der sammenlignede zonisamid med carbamazepin-depotformulering

Systemorganklasser (MedDRA-terminologi†)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme			Urinvejsinfektioner Pneumoni
Blod og lymfesystem			Leukopeni Trombocytopeni
Metabolisme og ernæring		Nedsat appetit	Hypokaliæmi

Systemorganklasser (MedDRA-terminologi†)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Psykiske forstyrrelser		Agitation Depression Insomni Humørsvingninger Angst	Konfusion Akut psykose Aggression Selvmordstanker Hallucinationer
Nervesystemet		Ataksi Svimmelhed Hukommelsesbesvær Døsighed Bradyfreni Opmærksomhedsforstyrrelser Paræstesi	Nystagmus Talebesvær Tremor Krampeanfald
Øjne		Diplopi	
Luftveje, thorax og mediastinum			Respirations- forstyrrelser
Mave-tarm-kanalen		Obstipation Diarré Dyspepsi Kvalme Opkastning	Abdominal smerter
Lever og galdeveje			Akut cholecystitis
Hud og subkutane væv		Udslæt	Pruritus Ekkymose
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed Pyreksi Irritabilitet	
Undersøgelser	Nedsat hydrogen- carbonat	Vægttab Forhøjet kreatininkinase i blodet Forhøjet alaninaminotransferase Forhøjet aspartataminotransferase	Unormale urinanalyser

† MedDRA version 13.1

Yderligere information om specielle populationer:

Ældre

En samlet analyse af sikkerhedsdata for 95 ældre personer har vist en relativt højere rapporteringshyppighed af perifert ødem og pruritus sammenlignet med den voksne population.

Gennemgang af data efter markedsføringen tyder på, at patienter på 65 år og derover har en højere hyppighed end den generelle befolkning af følgende bivirkninger: Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og lægemiddelinduceret overfølsomhedssyndrom (*Drug Induced Hypersensitivity Syndrome*, DIHS).

Pædiatrisk population

Zonisamids bivirkningsprofil hos pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år var i placebo-kontrollerede kliniske studier i overensstemmelse med bivirkningsprofilen hos voksne. Blandt de 465 patienter i den pædiatriske sikkerhedsdatabase (inkl. yderligere 67 patienter fra det kontrollerede kliniske studies forlængelsesfase) var der 7 dødsfald (1,5 %; 14,6/1.000 personår): 2 tilfælde af status epilepticus, hvoraf den ene var forbundet med kraftigt vægttab (10 % i løbet af 3 måneder) hos en undervægtig person og efterfølgende unladelse af at tage medicin, 1 tilfælde af hovedtraume/hæmatom og 4 dødsfald hos patienter med eksisterende svigt i neurologisk funktion af forskellige årsager (2 tilfælde af

pneumoni-induceret sepsis/organsvigt, 1 tilfælde af pludselig og uforklarlig død ved epilepsi og 1 hovedtraume). I alt 70,4 % af de pædiatriske patienter, som fik zonisamid i det kontrollerede studie eller dets åbne forlængelse, havde mindst én hydrogencarbonatmåling under 22 mmol/l, som opstod under behandlingen. De lave hydrogencarbonatmålinger varede også længe (median 188 dage). En samlet analyse af sikkerhedsdata for 420 pædiatriske patienter (183 patienter i alderen 6 til 11 år og 237 patienter i alderen 12 til 16 år med en gennemsnitlig eksponeringsvarighed på ca. 12 måneder) har vist en forholdsvis højere indberetningshyppighed af pneumoni, dehydrering, nedsat svedproduktion, unormale leverfunktionsprøver, otitis media, faryngitis, sinusitis og infektion i de øvre luftveje, hoste, epistaxis og rhinitis, abdominalsmerter, opkastning, udslæt og eksem samt feber i forhold til den voksne population (navnlig hos personer under 12 år) og en lav forekomst af amnesi, forhøjet kreatinin, lymfadenopati og trombocytopeni. Vægttab på 10 % eller derover forekom hos 10,7 % (se pkt. 4.4). I nogle tilfælde af vægttab var der en forsinkelse i overgangen til næste Tanner-stadie og i skeletmodningen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der har været tilfælde med utilsigtet og forsætlig overdosering hos voksne og pædiatriske patienter. I nogle tilfælde var overdoseringen asymptomatisk, specielt hvor opkastning og ventrikelskylning skete omgående. I andre tilfælde blev overdoseringen efterfulgt af symptomer som døsigthed, kvalme, gastritis, nystagmus, myoklonier, koma, bradycardi, nedsat nyrefunktion, hypotension og respirationsdepression. En meget høj plasmakoncentration på 100,1 µg/ml zonisamid blev registreret ca. 31 timer efter, at en patient tog en overdosis af Zonegran og clonazepam. Patienten blev komatøs og havde respirationsdepression, men kom til bevidsthed fem dage senere og havde ingen følgevirkninger.

Behandling

Der findes ingen specifikke antidoter til Zonegranoverdosering. Efter en formodet nylig overdosis kan tømning af maven ved ventrikelskylning eller fremkaldelse af opkastning være indiceret med de sædvanlige forholdsregler til at sikre luftvejene. Almindelig understøttende behandling er indiceret herunder hyppig kontrol af vitale funktioner og tæt observation. Zonisamid har en lang eliminationshalveringstid, så dets virkninger kan være langvarige. Selvom det ikke er undersøgt på formaliseret måde til behandling af overdosering, reducerede hæmodialyse plasmakoncentrationen af zonisamid hos en patient med nedsat nyrefunktion og det kan måske overvejes som behandling af overdosering, hvis det klinisk er indiceret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, andre antiepileptika, ATC-kode: N03AX15

Zonisamid er et benzisoxazolderivat. Det er et antiepileptikum med en svag kulsyreanhydrasevirkning *in-vitro*. Kemisk er det ikke i familie med andre antiepileptika.

Virkningsmekanisme

Zonisamids virkningsmekanisme er ikke fuldt ud klarlagt, men det synes at virke på spændingsfølsomme natrium- og calciumkanaler, hvorved det afbryder synkroniseret neuronfyring,

reducerer spredningen af krampeudladninger og afbryder den efterfølgende epileptiske aktivitet. Zonisamid har også en modulerende virkning på GABA-medieret neuronhæmning.

Farmakodynamisk virkning

Zonisamids antikonvulsive virkning er blevet vurderet i forskellige modeller, og hos flere arter med inducerede eller medfødte krampeanfald; zonisamid ser ud til at virke som et bredspektret antiepileptikum i disse modeller. Zonisamid forebygger maksimale elektroshockkramper og begrænser spredningen af anfald, herunder udbredelsen af anfald fra cortex til subkortikale strukturer, og undertrykker aktiviteten i et epileptisk fokus. I modsætning til phenytoin og carbamazepin virker zonisamid imidlertid fortrinsvis på anfald, der udgår fra cortex.

Klinisk virkning og sikkerhed

Monoterapi til partielle anfald med eller uden sekundær generalisering

Virningen af zonisamid som monoterapi blev klarlagt i en dobbeltblindet, parallelgruppe non-inferioritets-sammenligning *versus* carbamazepin-depotformulering (PR) hos 583 nydiagnosticerede voksne personer med partielle anfald med eller uden sekundært generaliserede tonisk-kloniske kramper. Personerne blev randomiseret til carbamazepin eller zonisamid og fik behandling i op til 24 måneder afhængigt af respons. Personerne blev titreret til den initiale måldosis på 600 mg carbamazepin eller 300 mg zonisamid. Personer, som fik et anfald, blev titreret til den næste måldosis, dvs. 800 mg carbamazepin eller 400 mg zonisamid. Personer, som fik flere anfald, blev titreret til den maksimale måldosis på 1.200 mg carbamazepin eller 500 mg zonisamid. Personer, som ikke havde anfald i 26 uger på et måldosisniveau, fortsatte med denne dosis i endnu 26 uger.

De vigtigste resultater fra dette studie vises i denne tabel:

Tabel 6 Resultater for virkning i monoterapistudie 310

	Zonisamid	Carbamazepin		
n (ITT-population)	281	300		
Seks måneder uden anfald			Diff	CI _{95 %}
PP-population*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 % ; 3,1 %
ITT-population	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 % ; 1,4 %
≤ 4 anfald i løbet af 3-måneders-baselineperioden	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 % ; 3,7 %
> 4 anfald i løbet af 3-måneders-baselineperioden	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 % ; 5,6 %
Tolv måneder uden anfald				
PP-population	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	- 17,2 % ; 1,5 %
ITT-population	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	- 16,1 % ; 0,7 %
≤ 4 anfald i løbet af 3-måneders-baselineperioden	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 % ; 1,3 %
> 4 anfald i løbet af 3-måneders-baselineperioden	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 % ; 17,4 %

	Zonisamid	Carbamazepin		
n (ITT-population)	281	300		
Undertype af anfald (6 måneders anfaldsfri PP-population)				
Alle partielle	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 % ; 0,0 %
Simple partielle	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 % ; 14,7 %
Komplekse partielle	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 % ; -5,9 %
Alle generaliserede tonisk-kloniske	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 % ; 6,0 %
Sekundære tonisk-kloniske	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 % ; 7,1 %
Generaliserede tonisk-kloniske	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 % ; 10,5 %

PP = pr. protokol-population, ITT = Intent To Treat-population

*Primært endepunkt

Supplerende terapi til behandling af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne

Hos voksne er effekten af Zonegran blevet påvist i 4 dobbeltblindede, placebo-kontrollerede studier i perioder på op til 24 uger med dosering enten én eller 2 gange dagligt. Disse studier viser, at den mediane reduktion i partiel krampefrekvens er relateret til Zonegrandosis med vedvarende effekt i doser på 300-500 mg dagligt.

Pædiatrisk population

Supplerende terapi til behandling af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering hos unge og pædiatriske patienter (6 år og derover)

Hos pædiatriske patienter (på 6 år og derover) er der vist virkning af zonisamid i et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie, der omfattede 207 personer og havde en behandlingsvarighed på op til 24 uger. Der sås en reduktion på 50 % eller derover i forhold til baseline i frekvensen af krampeanfald i perioden på 12 uger med stabil dosis hos 50 % af de zonisamidbehandlede patienter og hos 31 % af de patienter, som fik placebo.

Særlige sikkerhedsmæssige forhold, der forekom i de pædiatriske studier, var: Nedsat appetit og vægttab, lave hydrogencarbonatniveauer, øget risiko for nyresten og dehydrering. Alle disse bivirkninger og specifikt vægttabet kan have skadelige konsekvenser for vækst og udvikling og kan medføre generel forringelse af helbredstilstanden. Der foreligger dog kun begrænsede data om virkningerne på vækst og udvikling på længere sigt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Zonisamid absorberes næsten fuldstændigt efter oral indgift og når almindeligvis maksimal serum- eller plasmakoncentration i løbet af 2 til 5 timer efter indgift. First-pass metabolismen menes at være ubetydelig. Den absolutte biotilgængelighed skønnes at være omkring 100 %. Den orale biotilgængelighed påvirkes ikke af fødeindtagelse, selv om den maksimale plasma- og serumkoncentration kan blive forsinket.

Zonisamid AUC- og C_{max}-værdierne steg næsten lineært efter en enkelt dosis i et doseringsområde på 100-800 mg én gang dagligt og efter multiple doser i et doseringsområde på 100 – 400 mg én gang

dagligt. Stigningen ved *steady-state* var en smule større end forventet på basis af doseringen, sandsynligvis på grund af bindingen af zonisamid til erythrocyterne, en binding med mætningskinetik. *Steady-state* blev opnået i løbet af 13 dage. Akkumulering forekommer i lidt større omfang end forventet i forhold til enkeltdosering.

Fordeling

Zonisamid er bundet 40 - 50 % til menneskelige plasmaproteiner. *In vitro* studier viser, at dette ikke påvirkes af tilstedeværelsen af forskellige antiepileptika (dvs. phenytoin, phenobarbital, carbamazepin og natriumvalproat). Det åbenbare fordelingsvolumen er omkring 1,1 – 1,7 l/kg hos voksne tydende på, at zonisamid i udstrakt grad fordeles til vævene. Erythrocyt/plasma-forholdet er omkring 15 ved lave koncentrationer og omkring 3 ved højere koncentrationer.

Biotransformation

Zonisamid metaboliseres primært af CYP3A4 via en reaktiv spaltning af benzisoxazolringen i moderstoffet, så der dannes 2-sulphamoylacetylphenol (SMAP) samt også ved N-acetylering. Moderstof og SMAP kan yderligere blive glukuronideret. Metabolitterne, som ikke kunne spores i plasma, er helt uden antikonvulsiv virkning. Der er ingen holdepunkter for, at zonisamid inducerer sin egen metabolisme.

Elimination

Zonisamids tilsyneladende clearance ved ligevægt efter oral indgift er ca. 0,70 l/t og den terminale eliminationshalveringstid er ca. 60 timer, når CYP3A4-induktorer ikke er til stede. Eliminationshalveringstiden var uafhængig af dosis og upåvirket af gentagen indgift. Svingninger i serum- eller plasmakoncentrationer i løbet af et dosisinterval er små (< 30 %). Den vigtigste vej for udskillelse af zonisamidmetabolitter og uomdannet lægemiddel er gennem urinen. Den renale clearance af uomdannet zonisamid er forholdsvis lav (ca. 3,5 ml/min). Omkring 15 - 30 % af dosis elimineres uomdannet.

Linearitet/non-linearitet

Eksposeringen for zonisamid øges med tiden, indtil *steady-state* nås efter ca. 8 uger. Ved sammenligning af samme dosisniveau synes patienter med højere total legemsvægt at have lavere serumkoncentrationer ved *steady-state*, men denne virkning synes at være forholdsvis beskeden. Efter justering for virkningerne af legemsvægt synes alder (≥ 12 år) og køn ikke at have nogen virkning på eksposeringen for zonisamid hos epileptiske patienter ved *steady-state*-dosering. Dosisjustering er ikke nødvendig ved administration sammen med andre antiepileptika, herunder CYP3A4-inducere.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Zonisamid reducerer den gennemsnitlige frekvens af krampeanfald i en periode på 28 dage, og reduktionen er proportional (log-lineær) med gennemsnitskoncentrationen af zonisamid.

Specielle patientgrupper

Hos patienter med nedsat nyrefunktion var den renale clearance af enkeltdoser af zonisamid positivt korreleret med creatininclearance. Plasma-AUC for zonisamid blev øget med 35 % hos patienter med creatininclearance <20 ml/min (se også pkt. 4.2.).

Patienter med nedsat leverfunktion: Zonisamids farmakokinetik hos patienter med nedsat leverfunktion er ikke undersøgt tilstrækkeligt.

Ældre: Der blev ikke observeret klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken mellem unge (i alderen 21-40 år) og ældre (65-75 år).

Børn og unge (5-18 år): Begrænsede data tyder på, at farmakokinetikken hos børn og unge, som doseres til *steady-state* med 1, 7 eller 12 mg/kg dagligt i delte doser, er den samme, som blev observeret hos voksne efter korrektion for legemsvægt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Fund, der ikke blev iagttaget i kliniske studier, men blev set hos hunde ved lignende eksponeringsniveauer svarende til klinisk anvendelse, var leverskader (forstørrelse, mørkebrun misfarvning, let hepatocytforstørrelse med koncentriske lamellære legemer i cytoplasmaet og cytoplasmatisk vakuolisering) forbundet med øget metabolisme.

Zonisamid var ikke genotoksisk og er ikke karcinogent.

Zonisamid medførte udviklingsabnormiteter hos mus, rotter og hunde og var dødeligt for fosteret hos aber ved zonisamiddosering og plasmakoncentrationer hos moderen svarende til eller lavere end den terapeutiske koncentration hos mennesker, når det blev indgivet i perioden, hvor organerne anlægges.

I et oralt toksicitetsstudie med gentagne doser hos unge rotter ved eksponeringsniveauer svarende til dem, der ses hos pædiatriske patienter ved den maksimalt anbefalede dosis, sås der fald i legemsvægt, ændringer i renal histopatologi og kliniske patologiparametre samt adfærdsændringer. Det blev skønnet, at ændringer i renal histopatologi og kliniske patologiparametre var forbundet med zonisamids kulsyreanhydrasehæmning. Virkningerne på dette dosisniveau var reversible i perioden med bedring. Ved et højere dosisniveau (systemisk eksponering på 2-3 gange i forhold til den terapeutiske eksponering) var de renale histopatologiske virkninger alvorligere og kun delvist reversible. De fleste bivirkninger, der sås hos unge rotter, svarede til dem, der sås i toksicitetsstudier med gentagne zonisamiddoser til voksne rotter, men renale tubulære hyalindråber og forbigående hyperplasi blev kun set hos unge rotter. På dette højere dosisniveau var der hos unge rotter et fald i vækst, indlæring og udviklingsparametre. Disse virkninger blev anset for sandsynligvis at være forbundet med nedsat legemsvægt og kraftigere farmakologiske virkninger af zonisamid ved den maksimalt tolererede dosis.

Hos rotter sås der et fald i antallet af corpora lutea og implantationssteder ved eksponeringsniveauer, der svarer til den maksimale terapeutiske dosis hos mennesker. Der sås uregelmæssige brunstcykluser og færre levende fostre ved eksponeringsniveauer, der var tre gange højere.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Kapselindhold

Mikrokrystallinsk cellulose
Hydrogeneret vegetabilsk olie (fra soja)
Natriumlaurilsulfat

Kapselskal

Gelatine
Titandioxid (E171)
Shellac
Propylenglycol
Kaliumhydroxid
Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PVDC/aluminium blisters, pakninger med 14, 28, 56 og 84 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Amdipharm Limited
3 Burlington Road,
Dublin 4, D04 RD68
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/04/307/001
EU/1/04/307/005
EU/1/04/307/002
EU/1/04/307/013

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 10/03/2005
Dato for seneste fornyelse: 21/12/2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zonegran 50 mg kapsel, hård

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hårde kapsel indeholder 50 mg zonisamid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver hårde kapsel indeholder 1,5 mg hydrogeneret vegetabilsk olie (fra soja).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

En hvid, uigennemsigtig underdel og en grå, uigennemsigtig overdel, hvorpå der er trykt ”ZONEGRAN 50” i sort.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zonegran er indiceret som:

- monoterapi til behandling af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne med nydiagnosticeret epilepsi (se pkt. 5.1),
- supplerende terapi til behandling af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne, unge og børn på 6 år og derover.

4.2 Dosering og administration

Dosering - voksne

Dosistitrering og vedligeholdelsesdosis

Zonegran kan tages som monoterapi eller lægges til eksisterende behandling hos voksne. Dosis skal titreres på basis af klinisk virkning. anbefalinger for dosistitrering og vedligeholdelsesdoser ses i tabel 1. Nogle patienter, især dem der ikke tager CYP3A4-induktorer, kan respondere på lavere doser.

Seponering

Når Zonegran seponeres, bør det ske gradvist (se pkt. 4.4). I kliniske studier med voksne patienter har dosisreduktioner på 100 mg med ugentlige intervaller været anvendt samtidig med dosisjustering af andre antiepileptika (hvor det er nødvendigt).

Tabel 1 Voksne – anbefalinger for dosisøgning og vedligeholdelsesbehandling

Behandlingsprogram	Titreringsfase			Sædvanlig vedligeholdelsesdosis
	Uge 1 + 2	Uge 3 + 4	Uge 5 + 6	
Monoterapi – Nydiagnosticerede voksne patienter	100 mg/dag (én gang dagligt)	200 mg/dag (én gang dagligt)	300 mg/dag (én gang dagligt)	300 mg dagligt (én gang dagligt). Hvis der er behov for en højere dosis: Dosis øges med 100 mg med 2 ugers intervaller op til maksimalt 500 mg.
Supplerende behandling - med CYP3A4- induktorer (se pkt. 4.5)	Uge 1	Uge 2	Uge 3 til 5	300 til 500 mg dagligt (én gang dagligt eller fordelt på 2 doser).
	50 mg/dag (fordelt på 2 doser)	100 mg /dag (fordelt på 2 doser)	Dosis øges med 100 mg med ugentlige intervaller	
- uden CYP3A4- induktorer eller ved nedsat nyre- eller leverfunktion	Uge 1 + 2	Uge 3 + 4	Uge 5 til 10	300 til 500 mg dagligt (én gang dagligt eller fordelt på 2 doser). Nogle patienter kan respondere på lavere doser.
	50 mg/dag (fordelt på 2 doser)	100 mg/dag (fordelt på 2 doser)	Dosis øges med op til 100 mg med 2- ugers intervaller	

Generelle dosis anbefalinger for Zonegran hos specielle patientpopulationerPædiatrisk population (på 6 år og derover)*Dosistitrering og vedligeholdelsesdosis*

Zonegran skal lægges til eksisterende behandling hos pædiatriske patienter på 6 år og derover. Dosis skal titreres på basis af klinisk virkning. Anbefalinger for dosistitrering og vedligeholdelsesdoser ses i tabel 2. Nogle patienter, især dem der ikke tager CYP3A4-induktorer, kan respondere på lavere doser.

Læger skal gøre pædiatriske patienter og deres forældre/omsorgsgivere opmærksomme på boksen med patientadvarsler (i indlægssedlen) om forebyggelse af hedeslag (se pkt. 4.4: Pædiatrisk population).

Tabel 2 Pædiatrisk population (6 år og derover) – anbefalet dosistitrering og vedligeholdelsesbehandling

Behandlingsprogram	Titreringsfase		Sædvanlig vedligeholdelsesdosis	
	Uge 1	Uge 2-8	Patienter, der vejer 20-55 kg ^a	Patienter, der vejer > 55 kg
Supplerende behandling – med CYP3A4-induktorer (se pkt. 4.5)	1 mg/kg/dag (én gang dagligt)	Øges med ugentlige intervaller i trin af 1 mg/kg	6-8 mg/kg/dag (én gang dagligt)	300-500 mg/dag (én gang dagligt)
- uden CYP3A4-induktorer	Uge 1+2	Uge ≥ 3	6-8 mg/kg/dag (én gang dagligt)	300-500 mg/dag (én gang dagligt)
	1 mg/kg/dag (én gang dagligt)	Øges med 2-ugers intervaller i trin af 1 mg/kg		

Bemærk:

- a. For at sikre opretholdelse af en terapeutisk dosis skal barnets vægt monitoreres og dosis justeres i henhold til ændringer i vægten op til en vægt på 55 kg. Dosis er 6-8 mg/kg/dag op til en dosis på maksimalt 500 mg/dag.

Zonegrans sikkerhed og virkning hos børn under 6 år eller under 20 kg er endnu ikke klarlagt.

Der findes kun begrænsede data fra kliniske studier hos patienter med legemsvægt under 20 kg. Derfor skal børn på 6 år og derover med legemsvægt under 20 kg behandles med forsigtighed.

Det er ikke altid muligt at opnå den beregnede dosis præcist med de kommercielt tilgængelige kapselstyrker af Zonegran. I disse tilfælde anbefales det derfor, at den totale dosis Zonegran rundes op eller ned til den nærmest tilgængelige dosis, der kan opnås med de kommercielt tilgængelige kapselstyrker af Zonegran (25 mg, 50 mg og 100 mg).

Seponering

Når Zonegran seponeres, bør det ske gradvist (se pkt. 4.4). I kliniske studier med pædiatriske patienter blev nedtitrering gennemført ved dosisreduktion med ugentlige intervaller i trin på ca. 2 mg/kg (dvs. i overensstemmelse med tabel 3).

Tabel 3 Pædiatrisk population (på 6 år og derover) - anbefalet nedtitreringsskema

Vægt	Nedsæt med ugentlige intervaller i trin af:
20-28 kg	25-50 mg/dag*
29-41 kg	50-75 mg/dag*
42-55 kg	100 mg/dag*
> 55 kg	100 mg/dag*

Bemærk:

- * Alle doser er én gang dagligt.

Ældre

Der skal udvises forsigtighed i starten af behandlingen hos ældre patienter, da der foreligger begrænset information om brugen af Zonegran til disse patienter. De ordinerende læger bør også tage hensyn til Zonegrans sikkerhedsprofil (se pkt. 4.8).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion, da der er begrænsede oplysninger om brugen til sådanne patienter og en langsommere titrering af Zonegran kan være påkrævet. Da zonisamid og dets metabolitter udskilles renalt, bør det seponeres hos patienter,

som udvikler akut nyresvigt eller hvor der observeres en klinisk betydningsfuld vedvarende stigning i serumcreatinin.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion var den renale clearance af enkeltdoser af zonisamid positivt korreleret til creatininclearance. Plasma-AUC for zonisamid blev øget med 35 % hos personer med creatininclearance < 20 ml/min.

Patienter med nedsat leverfunktion

Anvendelse til patienter med nedsat leverfunktion er ikke undersøgt. Derfor anbefales brugen ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med let til moderat nedsat leverfunktion og det kan være nødvendigt med en langsommere titrering af Zonegran.

Administration

Zonegran kapsel, hård er til oral anvendelse.

Virkning af fødeindtagelse

Zonegran kan indtages sammen med eller uden mad (se pkt. 5.2)

4.3 Kontraindikationer

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

Zonegran indeholder hydrogeneret vegetabilsk olie (fra soja). Patienterne må ikke tage denne medicin, hvis de er overfølsomme over for jordnødder eller soja.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Uforklarligt udslæt

Der forekommer alvorlige udslæt i forbindelse med Zonegranbehandling, herunder tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom.

Seponering af Zonegran bør overvejes hos patienter, som udvikler et i øvrigt uforklarligt udslæt. Alle patienter, som udvikler et udslæt, mens de tager Zonegran, skal kontrolleres tæt med ekstra grad af forsigtighed over for de patienter, der får ledsagende antiepileptika, som uafhængigt kan fremkalde hududslæt.

Krampeanfald ved seponering

I overensstemmelse med gængs klinisk praksis skal seponering af Zonegran hos patienter med epilepsi ske ved gradvis dosisreduktion for at reducere risikoen for anfald i forbindelse med seponering. Der er utilstrækkelige data vedrørende seponering af ledsagende antiepileptika, efter der er opnået kontrol over anfaldene med Zonegran i suppleringssituationen, for at nå frem til monoterapi med Zonegran. Seponering af ledsagende antiepileptika skal derfor ske med forsigtighed.

Sulfonamidreaktioner

Zonegran er et benzisoxazolderivat, som indeholder en sulfonamidgruppe. Alvorlige immunbaserede bivirkninger, som har forbindelse med lægemidler indeholdende en sulfonamidgruppe, omfatter udslæt, allergisk reaktion og alvorlige hæmatologiske sygdomme, inklusive aplastisk anæmi, der i meget sjældne tilfælde kan være fatale.

Der er rapporteret tilfælde med agranulocytose, trombocytopeni, leukopeni, aplastisk anæmi, pancytopeni og leukocytose. Der findes ikke tilstrækkelig information til at vurdere sammenhængen, hvis der er nogen, mellem dosis og behandlingsvarigheden og disse hændelser.

Akut myopi og sekundært lukket-vinkel glaukom

Et syndrom bestående af akut myopi forbundet med sekundært lukket-vinkel glaukom er blevet rapporteret hos voksne og pædiatriske patienter, der får zonisamid. Symptomerne omfatter akut opstået nedsat synsskarphed og/eller okulære smerter. Oftalmologiske fund kan omfatte myopi, forsnævring af øjets forkammer og okulær hyperæmi (rødme) og øget intraokulært tryk. Dette syndrom kan være forbundet med supraciliær effusion, der fører til anterior forskydning af linsen og iris, med sekundært lukket-vinkel glaukom. Symptomerne kan opstå inden for timer til uger efter behandlingsstart. Behandlingen omfatter seponering af zonisamid, så hurtigt som muligt efter den behandelende læges bedømmelse, og passende foranstaltninger for at nedsætte det intraokulære tryk. Øget intraokulært tryk uanset ætiologi kan, hvis ubehandlet, medføre alvorlige sequelae, herunder permanent synstab. Der bør udvises forsigtighed, når patienter med tidligere øjensygdomme behandles med zonisamid.

Selvmodstanker og -adfærd

Der er blevet rapporteret om selvmordstanker og -adfærd hos patienter, der er blevet behandlet med antiepileptika for forskellige indikationer. En meta-analyse af randomiserede placebo-kontrollerede studier af antiepileptika har også vist en let øget risiko for selvmordstanker og -adfærd. Mekanismen for denne risiko er ikke kendt, og de tilgængelige data udelukker ikke muligheden for en øget risiko ved Zonegran.

Patienterne bør derfor kontrolleres for tegn på selvmordstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienterne (og patienternes behandlere) skal tilrådes at søge lægelig rådgivning, hvis der skulle opstå tegn på selvmordstanker og -adfærd.

Nyresten

Nogle patienter, især dem som er disponeret for nephrolithiasis, kan have en øget risiko for nyrestensdannelse og dermed forbundne tegn og symptomer såsom nyrekolik og nyre- eller flankesmerter. Nephrolithiasis kan medføre kroniske nyreskader. Risikofaktorer for nephrolithiasis er bl.a. tidligere stendannelse, familieanamnese med nephrolithiasis og hyperkalcuri. Ingen af disse risikofaktorer kan med sikkerhed forudsige stendannelse under behandling med zonisamid. Derudover kan patienter, der tager andre lægemidler associeret med nephrolithiasis, have en øget risiko. Øget væskeindtagelse og urinproduktion kan medvirke til at reducere risikoen for stendannelse, især hos patienter med prædisponerende risikofaktorer.

Metabolisk acidose

Zonegranbehandling er forbundet med hyperkloræmisk, non-aniongap, metabolisk acidose (dvs. nedsat hydrogencarbonat i serum under det normale referenceinterval i fravær af kronisk respiratorisk alkalose). Denne metaboliske acidose er forårsaget af et renalt hydrogencarbonat tab på grund af den hæmmende virkning af zonisamid på kulsyreanhydrasen. En sådan elektrolyt-ubalance er blevet observeret i forbindelse med anvendelse af Zonegran i placebo-kontrollerede kliniske studier og i perioden efter markedsføringen. Almindeligvis forekommer zonisamid-induceret metabolisk acidose tidligt i behandlingen, selv om der kan forekomme tilfælde på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen. Faldet i hydrogencarbonat er sædvanligvis lille til moderat (gennemsnitligt ca. 3,5 mEq/l ved døgndoser på 300 mg hos voksne). Patienterne vil sjældent komme ud for større fald. Tilstande eller behandlinger, der prædisponerer til acidose (såsom nyresygdom, alvorlige luftvejssygdomme, status epilepticus, diarré, kirurgi, ketogen diæt eller lægemidler), kan forøge den hydrogencarbonatsænkende virkning af zonisamid.

Risikoen for zonisamid-induceret metabolisk acidose synes at være hyppigere og mere alvorlig hos yngre patienter. Der skal foretages passende vurdering og monitorering af serum-hydrogencarbonat hos patienter, der tager zonisamid, og som har underliggende sygdomme, der vil kunne øge risikoen for acidose, hos patienter, der har øget risiko for skadelige følger af metabolisk acidose, og hos patienter med symptomer, der minder om metabolisk acidose. Hvis der udvikles vedvarende metabolisk acidose, kan det overvejes at reducere dosis eller seponere Zonegran (ved gradvis dosisreduktion), da der kan udvikles osteopeni.

Hvis det på trods af persisterende acidose beslutes at fortsætte behandlingen med Zonegran, skal alkaliserende behandling overvejes.

Metabolisk acidose kan føre til hyperammoniæmi, som er rapporteret med eller uden encefalopati under zonisamid-behandling. Risikoen for hyperammoniæmi kan være øget hos patienter, der samtidig tager andre lægemidler, som kan forårsage hyperammoniæmi (f.eks. valproat), eller der har en underliggende urinstofcykluslidelse eller reduceret hepatisk mitokondriel aktivitet. Hos patienter, der udvikler uforklarlig letargi eller ændringer i mentaltilstanden under behandling med zonisamid, anbefales det at tage højde for hyperammoniæmisk encefalopati og måle ammoniakniveauer.

Zonegran skal anvendes med forsigtighed hos voksne patienter, der samtidigt behandles med kulsyreanhydrasehæmmere som f.eks. topiramid eller acetazolamid, da der foreligger utilstrækkelige data til at udelukke en farmakodynamisk interaktion (se også pkt. 4.4 Pædiatrisk population og pkt. 4.5).

Hedeslag

Tilfælde med nedsat svedproduktion og forhøjet legemstemperatur er blevet rapporteret hovedsagelig hos pædiatriske patienter (se den fuldstændige advarsel i pkt. 4.4 Pædiatrisk population). Der skal udvises forsigtighed hos voksne, når Zonegran ordineres sammen med andre lægemidler, som gør patienterne modtagelige for varmerelaterede sygdomme. Det omfatter kulsyreanhydrasehæmmere og lægemidler med antikolinerg virkning (se også pkt. 4.4 Pædiatrisk population).

Pancreatitis

Hos patienter, der tager Zonegran og som udvikler kliniske tegn og symptomer på pancreatitis, anbefales det at kontrollere niveauerne af pancreaslipase og amylase. Hvis det er klart, at det drejer sig om pancreatitis uden anden nærliggende årsag, anbefales det at overveje at seponere Zonegran og påbegynde passende behandling.

Rabdomyolyse

Hos patienter, der tager Zonegran, hvor der udvikles alvorlige muskelsmerter/eller svaghed enten med eller uden feber, anbefales det, at kontrollere markører for muskelskade herunder niveauerne af creatinfosfokinase og aldolase i serum. Hvis de er forhøjet uden anden åbenlys årsag som f.eks. traume eller grand mal-anfald, anbefales det at overveje at seponere Zonegran og påbegynde passende behandling.

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraktion under behandling med Zonegran og i en måned efter seponering. (se pkt. 4.6). Zonegran må ikke bruges hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraktion, medmindre det er klart nødvendigt, og kun hvis den potentielle fordel anses for at opveje risikoen for fosteret. Kvinder i den fertile alder, der behandles med zonisamid, skal have medicinsk specialistrådgivning. Kvinden skal være fuldt informeret om og forstå Zonegrans mulige bivirkninger på fosteret, og disse risici bør drøftes med patienten i forhold til fordelene inden behandlingsstart. En graviditetstest bør overvejes før start på behandling med Zonegran hos en kvinde i den fertile alder. Kvinder, der planlægger at blive gravide, skal konsultere deres specialister med henblik på genvurdering af behandlingen med Zonegran og for at overveje andre behandlingsmuligheder før undfangelse og før afbrydelse af kontraktion. Kvinder i den fertile

alder skal rådes til straks at kontakte sin læge, hvis hun bliver gravid, eller tror hun kan være gravid, mens hun tager Zonegran. Læger, der behandler patienter med Zonegran, skal sikre, at patienterne er grundigt informeret om behovet for brug af passende, sikker kontraception og bør anvende klinisk skøn ved vurderingen af, hvorvidt orale kontrceptiva eller doseringen af bestanddelene i orale kontrceptiva er passende, baseret på den enkelte patients kliniske situation.

Legemsvægt

Zonegran kan forårsage vægttab. Kosttilskud eller øget fødeindtagelse kan overvejes, hvis patienten taber i vægt eller er undervægtig under behandling med dette lægemiddel. Hvis der opstår et betydeligt uønsket vægttab, bør seponering af Zonegran overvejes. Vægttab kan være mere alvorligt hos børn (se pkt. 4.4. Pædiatrisk population).

Pædiatrisk population

De advarsler og forsigtighedsregler, der er nævnt herover, gælder også for unge og pædiatriske patienter. De advarsler og forsigtighedsregler, der er nævnt herunder, er mest relevante for pædiatriske og unge patienter.

Hedeslag og dehydrering

Forebyggelse af overophedning og dehydrering hos børn

Zonegran kan få børn til at svede mindre og blive overophedet. Hvis barnet ikke behandles, kan det medføre hjerneskade og død. Børn er specielt udsatte, navnlig i varmt vejr.

Når barnet tager Zonegran:

- Barnet må ikke få det for varmt, navnlig i varmt vejr
- Barnet skal undgå voldsom fysisk udfoldelse, navnlig i varmt vejr
- Barnet skal drikke rigeligt med koldt vand
- Barnet må ikke tage nogen af følgende lægemidler:

kulsyreanhydrasehæmmere (såsom topiramat og acetazolamid) og antikolinergika (såsom clomipramin, hydroxyzin, diphenhydramin, haloperidol, imipramin og oxybutynin).

HVIS EN AF FØLGENDE SITUATIONER OPSTÅR, SKAL BARNET OMGÅENDE HAVE LÆGEHJÆLP:

Huden føles meget varm, og barnet sveder ikke eller sveder kun lidt, hvis barnet bliver forvirret, hvis barnet har muskeltkramp, eller hvis barnet får hurtigt puls eller hurtigt åndedræt.

- Barnet skal flyttes til et køligt sted i skyggen
- Barnets hud skal holdes kølig med vand
- Giv barnet koldt vand at drikke

Tilfælde med nedsat svedproduktion og forhøjet legemstemperatur er blevet rapporteret hovedsagelig hos pædiatriske patienter. Hedeslag, der krævede hospitalsbehandling, blev diagnosticeret i visse tilfælde. Der er rapporteret hedeslag, der krævede hospitalsbehandling og medførte døden. De fleste tilfælde forekom i perioder med varmt vejr. Læger skal drøfte, hvor alvorligt hedeslag kan være, i hvilke situationer det kan forekomme, samt hvilke handlinger der skal træffes i tilfælde af tegn eller symptomer, med patienterne og deres omsorgsgivere. Patienter eller deres omsorgsgivere skal gøres opmærksomme på at opretholde væskebalancen og undgå meget høje temperaturer og anstrengende fysisk udfoldelse, afhængigt af patientens tilstand. Ordinerende læger skal gøre pædiatriske patienter og deres forælder/omsorgsgivere opmærksomme på rådene i indlægssedlen om forebyggelse af hedeslag og overophedning hos børn. Ved tegn og symptomer på dehydrering, nedsat svedtendens eller forhøjet legemstemperatur skal det overvejes at seponere Zonegran.

Zonegran må ikke bruges til pædiatriske patienter sammen med andre lægemidler, som gør patienterne modtagelige for varmerelaterede sygdomme. Det omfatter kulsyreanhydrasehæmmere og lægemidler med antikolinerg aktivitet.

Legemsvægt

Vægttab, der medfører forringelse af almentilstanden og undladelse af at tage antiepileptika har været forbundet med dødelig udgang (se pkt. 4.8). Zonegran frarådes til pædiatriske patienter, som er undervægtige (defineret i henhold til WHO's aldersjusterede BMI-kategorier) eller har nedsat appetit.

Hyppigheden af vægttab er ensartet på tværs af alle aldersgrupper (se pkt. 4.8), men i betragtning af hvor alvorligt vægttab kan være hos børn, bør vægten monitoreres hos denne population. Kosttilskud eller øget fødeindtagelse skal overvejes, hvis patienten ikke tager på i vægt i henhold til vækstkurverne. I modsat fald bør Zonegran seponeres.

Der foreligger kun begrænsede data fra kliniske studier hos patienter med legemsvægt under 20 kg. Børn på 6 år og derover med legemsvægt under 20 kg skal derfor behandles med forsigtighed. Langtidsvirkningen af vægttab på vækst og udvikling hos børn og unge kendes ikke.

Metabolisk acidose

Risikoen for zonisamidinduceret metabolisk acidose synes at være hyppigere og mere alvorlig hos pædiatriske og unge patienter. Passende evaluering og monitorering af serum-hydrogencarbonat skal udføres hos denne population (se hele advarslen i pkt. 4.4 – Metabolisk acidose og pkt. 4.8 vedrørende forekomsten af lav hydrogencarbonat). Langtidsvirkningen af lave hydrogencarbonatniveauer på vækst og udvikling er ukendt.

Zonegran må ikke bruges hos pædiatriske patienter samtidig med andre kulsyreanhydrasehæmmere såsom topiramid og acetazolamid (se pkt. 4.5).

Nyresten

Nyresten er forekommet hos pædiatriske patienter (se den fuldstændige advarsel i pkt. 4.4 Nyresten). Nogle patienter, især dem som er disponeret for nephrolithiasis, kan have en øget risiko for nyrestensdannelse og dermed forbundne tegn og symptomer såsom nyrekolik eller nyre- eller flankesmerter. Nephrolithiasis kan medføre kroniske nyreskader. Risikofaktorer for nephrolithiasis er bl.a. tidligere stendannelse, familieanamnese med nephrolithiasis og hyperkalcuri. Ingen af disse risikofaktorer kan med sikkerhed forudsige stendannelse under behandling med zonisamid. Øget væskeindtagelse og urinproduktion kan reducere risikoen for stendannelse, navnlig hos personer med disponerende risikofaktorer. Ultralydsskanning af nyrerne skal foretages efter lægens skøn. Zonegran skal seponeres ved påvisning af nyresten.

Nedsat leverfunktion

Forhøjede lever/galde-tal, såsom ALAT (alaninaminotransferase), ASAT (aspartataminotransferase), GGT (gamma-glutamyltransferase) og bilirubin er forekommet hos pædiatriske og unge patienter uden noget ensartet mønster for forekomsten af værdier over øvre normalgrænse. Ved mistanke om en leverrelateret bivirkning skal leverfunktionen ikke desto mindre evalueres og seponering af Zonegran overvejes.

Kognition

Kognitiv svækkelse hos patienter med epilepsi har været forbundet med den underliggende patologi og/eller administration af antiepileptika. I et placebokontrolleret studie af zonisamid hos pædiatriske og unge patienter var andelen af patienter med nedsat kognition numerisk større i zonisamidgruppen end i placebogruppen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virkning af Zonegran på CYP-enzymet

In vitro-studier med anvendelse af humane levermikrosomer viser ingen eller lille (<25 %) hæmning af CYP-isozymerne 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4 ved koncentrationer af zonisamid, der er omkring 2 gange eller større end klinisk relevante ubundne serumkoncentrationer. Det forventes derfor ikke, at Zonegran påvirker farmakokinetikken af andre lægemidler via CYP-medierede mekanismer, som det er vist for carbamazepin, phenytoin, ethinylestradiol og desipramin *in vivo*.

Zonegrans mulighed for at indvirke på andre lægemidler

Antiepileptika

Hos epilepsipatienter resulterede *steady-state*-dosering med Zonegran ikke i klinisk relevante farmakokinetiske virkninger på carbamazepin, lamotrigin, phenytoin eller natriumvalproat.

Orale kontraktiva

I kliniske studier af raske forsøgspersoner påvirkede *steady-state*-dosering med Zonegran ikke serumkoncentrationen af ethinylestradiol eller norethisteron i et kombineret oralt kontraktivum.

Kulsyreanhydrasehæmmere

Zonegran bør anvendes med forsigtighed hos voksne patienter, der samtidig behandles med kulsyreanhydrasehæmmere såsom topiramet og acetazolamid, da der foreligger utilstrækkelige data til at udelukke en mulig farmakodynamisk interaktion (se pkt. 4.4).

Zonegran må ikke bruges hos pædiatriske patienter samtidig med andre kulsyreanhydrasehæmmere såsom topiramet og acetazolamid (se pkt. 4.4 Pædiatrisk population).

P-glykoprotein-substrat

Et *in vitro*-studie viser, at zonisamid er en svag hæmmer af P-glykoprotein (P-gp) (MDR1) med en IC₅₀ på 267 µmol/l, og zonisamid kan i teorien påvirke farmakokinetikken for stoffer, der er P-gp-substrater. Det tilrådes at udvise forsigtighed, når zonisamid-behandling iværksættes eller standses, eller når zonisamid-dosis ændres hos patienter, som også får lægemidler, der er substrater for P-gp (f.eks. digoxin, kinidin).

Mulige lægemiddelinteraktioner, der kan påvirke Zonegran

I kliniske studier havde samtidig indgift af lamotrigin ingen åbenbar virkning på zonisamids farmakokinetik. Kombinationen af Zonegran med andre lægemidler, som kan medføre urolithiasis kan øge risikoen for udvikling af nyresten. Samtidig indgift af disse lægemidler bør derfor undgås.

Zonisamid metaboliseres delvist af CYP3A4 (reduktiv nedbrydning) samt også af N-acetyltransferaser og konjugering med glukuronsyre. Stoffer, der kan inducere eller hæmme disse enzymer, kan derfor påvirke zonisamids farmakokinetik:

- Enzyminduktion: Eksponeringen for zonisamid er mindre hos epilepsipatienter, der får CYP3A4-induktorer såsom phenytoin, carbamazepin og phenobarbiton. Det er usandsynligt, at disse virkninger kan have klinisk betydning, når Zonegran føjes til en eksisterende behandling. Ændringer i zonisamidkoncentrationen kan dog forekomme, hvis samtidig behandling med et CYP3A4-inducerende antiepileptikum eller andre lægemidler seponeres, hvor dosis justeres eller påbegyndes og justering af Zonegrandosis kan blive nødvendig. Rifampicin er en potent CYP3A4-induktor. Hvis samtidig indgift er nødvendig, skal patienten kontrolleres tæt og Zonegrandosis og andre CYP3A4-substrater justeres efter behov.
- CYP3A4-hæmning: Baseret på kliniske data synes kendte og ukendte uspecifikke CYP3A4-hæmmere ikke at have klinisk relevant virkning på zonisamids farmakokinetiske

eksponeringsparametre. *Steady-state*-dosering af enten ketoconazol (400 mg dagligt) eller cimetidin (1.200 mg dagligt) havde ingen kliniske relevante virkninger på enkelt-dosisfarmakokinetikken for zonisamid givet til raske forsøgspersoner. Ændring af Zonegrandosis skulle derfor ikke være nødvendig, når det gives samtidigt med kendte CYP3A4-hæmmere.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med Zonegran og i en måned efter seponeringen.

Zonegran må ikke bruges hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception, medmindre det er klart nødvendigt, og kun hvis den potentielle fordel anses for at opveje risikoen for fosteret. Der bør gives medicinsk specialistrådgivning til kvinder i den fertile alder, der behandles med zonisamid. Kvinden skal være fuldt informeret om og forstå Zonegrans mulige bivirkninger på fosteret, og disse risici bør drøftes med patienten i forhold til fordelene inden behandlingsstart. En graviditetstest bør overvejes før start på behandling med zonisamid hos kvinder i den fertile alder. Kvinder, der planlægger at blive gravide, skal konsultere deres specialister med henblik på genvurdering af behandlingen med zonisamid og for at overveje andre behandlingsmuligheder før undfangelse og før afbrydelse af kontraception.

Som med alle typer antiepileptikum skal pludselig seponering af zonisamid undgås, da dette kan medføre gennembrudsanfald, som vil kunne få alvorlige følger for både moder og barn. Risikoen for medfødt misdannelse øges med faktor 2 til 3 for børn af mødre, der er behandlet med et antiepileptikum. De hyppigst rapporterede er læbespalte, kardiovaskulære misdannelser og neuralrørsdefekt. Behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med en højere risiko for kongenitte misdannelser end ved monoterapi.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Zonegran til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Hos mennesker er den potentielle risiko for større medfødte misdannelser og neuroudviklingsmæssige forstyrrelser ukendt.

Data fra et registerstudie tyder på en øget andel af spædbørn, der fødes med en lav fødselsvægt, for tidligt eller små i forhold til gestationsalder. Disse forøgelser ligger på omkring 5 % til 8 % for lav fødselsvægt, på omkring 8 % til 10 % for for tidlig fødsel og på omkring 7 % til 12 % for lille størrelse i forhold til gestationsalder, hvor alle tilfælde blev sammenlignet med mødre, der blev behandlet med lamotrigin-monoterapi.

Zonegran må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt, og kun hvis den potentielle nytte anses for at berettige risikoen for fostret. Hvis Zonegran ordineres under graviditet, skal patienterne informeres grundigt om den potentielle skade på fosteret, og brugen af minimal effektiv dosis anbefales sammen med omhyggelig kontrol.

Amning

Zonisamid udskilles i human mælk. Koncentrationen i modermælk er den samme som i moderens plasma. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Zonegran seponeres. På grund af lang retentionstid for zonisamid i organismen bør amning ikke genoptages før en måned efter, at behandlingen med Zonegran er afsluttet.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om zonisamids virkning på human fertilitet. Dyrestudier har påvist ændringer i fertilitetsparametre (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke udført studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Da nogle patienter kan opleve døsigthed eller koncentrationsbesvær især tidligt i behandlingen eller efter dosisøgning, skal patienterne dog rådes til at udvise forsigtighed i forbindelse med aktiviteter, der kræver stor årvågenhed f.eks. bilkørsel eller betjening af maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Zonegran er givet til 1.200 patienter i kliniske studier, hvoraf mere end 400 fik Zonegran i mindst 1 år. Yderligere er der indhentet omfattende erfaringer siden markedsføringen af zonisamid i Japan i 1989 og i USA i 2000.

Det skal bemærkes, at Zonegran er et benzisoxazolderivat, som indeholder en sulfonamidgruppe. Alvorlige immunbaserede bivirkninger, som har forbindelse med lægemidler indeholdende en sulfonamidgruppe, omfatter udslæt, allergisk reaktion og alvorlige hæmatologiske sygdomme inklusive aplastisk anæmi, der i meget sjældne tilfælde kan være fatalt (se pkt. 4.4).

De mest almindelige bivirkninger i kontrollerede studier med supplerende behandlinger var døsigthed, svimmelhed og anoreksi. De mest almindelige bivirkninger i et randomiseret, kontrolleret studie med monoterapi, der sammenlignede zonisamid med carbamazepin-depotformulering, var nedsat hydrogencarbonat, nedsat appetit og vægttab. Hyppigheden af abnormt lav serum-hydrogencarbonat (en reduktion til under 17 mEq/l eller med over 5 mEq/l) var 3,8 %. Hyppigheden af markant vægttab på 20 % eller mere var 0,7 %.

Skematisk oversigt over bivirkninger

Bivirkninger forbundet med Zonegran registreret fra kliniske studier og overvågning efter markedsføring er anført i nedenstående tabel. Hyppighederne er ordnet efter følgende skema:

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

Tabel 4 Bivirkninger forbundet med Zonegran, som blev set ved supplerende behandling i kliniske studier og overvågning efter markedsføring

Systemorgan-klasser (MedDRA terminologi)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Meget sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme			Pneumoni Urinvejsinfektion	

Systemorgan- klasser (MedDRA terminologi)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Meget sjælden
Blod og lymfesystem		Ekkymose		Agranulocytose Aplastisk anæmi Leucocytose Leukopeni Lymphadenopathi Pancytopeni Trombocytopeni
Immunsystemet		Overfølsomhed		Lægemiddelinduceret overfølsomhedssyndr om Lægemiddeludslæt med eosinofili og systemiske symptomer
Metabolisme og ernæring	Anoreksi		Hypokaliæmi	Metabolisk acidose Renal tubulær acidose
Psykiske forstyrrelser	Agitation Irritabilitet Konfusions- tilstande Depression	Affektlabilitet Angst Insomni Psykotisk tilstand	Vrede Aggression Selvmordstanker Selvmordsforsøg	Hallucinationer
Nervesystemet	Ataksi Svimmelhed Hukommel- sesbesvær Døsighed	Bradyfreni Opmærksomhedsfors- tyrrelser Nystagmus Paræstesi Taleforstyrrelser Tremor	Krampeanfald	Amnesi Koma Grand mal-anfald Myasthenisk syndrom Malignt neuroleptikumsyndro- m Status epilepticus
Øjne	Dobbeltsyn			Lukket-vinkel glaukom Øjensmerter Myopi Sløret syn Nedsat synsskarphed
Luftveje, thorax og mediastinum				Dyspnø Aspirationspneumoni Respirations- problemer Pneumonitis af overfølsomhedstypen
Mave-tarm- kanalen		Abdominalmerter Obstipation Diaré Dyspepsi Kvalme	Opkastning	Pancreatitis
Lever og galdeveje			Cholecystitis Cholelithiasis	Levercelleskade

Systemorgan- klasser (MedDRA terminologi)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Meget sjælden
Hud og subkutane væv		Udslæt Pruritus Alopeci		Anhidrose Erythema multiforme Stevens-Johnsons syndrom Toksisk epidermal nekrolyse
Knogler, led, muskler og bindevæv				Rabdomyolyse
Nyrer og urinveje		Nephrolithiasis	Sten i urinvejene	Hydronephrose Nyresvigt Abnorm urinsammensætning
Almene symptomer og reaktioner på administrations- stedet		Træthed Influenzalignende sygdom Fever Perifert ødem		
Undersøgelser	Nedsat hydrogen- carbonat	Vægttab		Øget kreatinkinase i blodet Øget kreatinin i blodet Øget carbamid i blodet Abnorme leverfunktionsprøver
Traumer, forgiftninger og behandlings- komplikationer				Hedeslag

Desuden har der været isolerede tilfælde af pludselig uforklarlig død hos epilepsipatienter (SUDEP), der har fået Zonegran.

Tabel 5 Bivirkninger i et randomiseret, kontrolleret studie med monoterapi, der sammenlignede zonisamid med carbamazepin-depotformulering

Systemorganklasser (MedDRA-terminologi†)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme			Urinvejsinfektioner Pneumoni
Blod og lymfesystem			Leukopeni Trombocytopeni
Metabolisme og ernæring		Nedsat appetit	Hypokaliæmi
Psykiske forstyrrelser		Agitation Depression Insomni Humørsvingninger Angst	Konfusion Akut psykose Aggression Selvmordstanker Hallucinationer

Systemorganklasser (MedDRA-terminologi†)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Nervesystemet		Ataksi Svimmelhed Hukommelsesbesvær Døsighed Bradyfreni Opmærksomhedsforstyrrelser Paræstesi	Nystagmus Talebesvær Tremor Krampeanfald
Øjne		Diplopi	
Luftveje, thorax og mediastinum			Respirations- forstyrrelser
Mave-tarm-kanalen		Obstipation Diarré Dyspepsi Kvalme Opkastning	Abdominalmerter
Lever og galdeveje			Akut cholecystitis
Hud og subkutane væv		Udslæt	Pruritus Ekkymose
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed Pyreksi Irritabilitet	
Undersøgelser	Nedsat hydrogen- carbonat	Vægttab Forhøjet kreatininkinase i blodet Forhøjet alaninaminotransferase Forhøjet aspartataminotransferase	Unormale urinanalyser

† MedDRA version 13.1

Yderligere information om specielle populationer:

Ældre

En samlet analyse af sikkerhedsdata for 95 ældre personer har vist en relativt højere rapporteringshyppighed af perifert ødem og pruritus sammenlignet med den voksne population.

Gennemgang af data efter markedsføringen tyder på, at patienter på 65 år og derover har en højere hyppighed end den generelle befolkning af følgende bivirkninger: Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og lægemiddelinduceret overfølsomhedssyndrom (*Drug Induced Hypersensitivity Syndrome, DIHS*).

Pædiatrisk population

Zonisamids bivirkningsprofil hos pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år var i placebo-kontrollerede kliniske studier i overensstemmelse med bivirkningsprofilen hos voksne. Blandt de 465 patienter i den pædiatriske sikkerhedsdatabase (inkl. yderligere 67 patienter fra det kontrollerede kliniske studies forlængelsesfase) var der 7 dødsfald (1,5 %; 14,6/1.000 personår): 2 tilfælde af status epilepticus, hvoraf den ene var forbundet med kraftigt vægttab (10 % i løbet af 3 måneder) hos en undervægtig person og efterfølgende unndladelse af at tage medicin, 1 tilfælde af hovedtraume/hæmatom og 4 dødsfald hos patienter med eksisterende svigt i neurologisk funktion af forskellige årsager (2 tilfælde af pneumoni-induceret sepsis/organsvigt, 1 tilfælde af pludselig og uforklarlig død ved epilepsi og 1 hovedtraume). I alt 70,4 % af de pædiatriske patienter, som fik zonisamid i det kontrollerede studie eller dets åbne forlængelse, havde mindst én hydrogencarbonatmåling under 22 mmol/l, som opstod under behandlingen. De lave hydrogencarbonatmålinger varede også længe (median 188 dage).

En samlet analyse af sikkerhedsdata for 420 pædiatriske patienter (183 patienter i alderen 6 til 11 år og 237 patienter i alderen 12 til 16 år med en gennemsnitlig eksponeringsvarighed på ca. 12 måneder) har

vist en forholdsvis højere indberetningshyppighed af pneumoni, dehydrering, nedsat svedproduktion, unormale leverfunktionsprøver, otitis media, faryngitis, sinusitis og infektion i de øvre luftveje, hoste, epistaxis og rhinitis, abdominalsmerter, opkastning, udslæt og eksem samt feber i forhold til den voksne population (navnlig hos personer under 12 år) og en lav forekomst af amnesi, forhøjet kreatinin, lymfadenopati og trombocytopeni. Vægttab på 10 % eller derover forekom hos 10,7 % (se pkt. 4.4). I nogle tilfælde af vægttab var der en forsinkelse i overgangen til næste Tanner-stadie og i skeletmodningen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der har været tilfælde med utilsigtet og forsætlig overdosering hos voksne og pædiatriske patienter. I nogle tilfælde var overdoseringen asymptomatisk, specielt hvor opkastning og ventrikelskylning skete omgående. I andre tilfælde blev overdoseringen efterfulgt af symptomer som dødsghed, kvalme, gastritis, nystagmus, myoklonier, koma, bradycardi, nedsat nyrefunktion, hypotension og respirationsdepression. En meget høj plasmakoncentration på 100,1 µg/ml zonisamid blev registreret ca. 31 timer efter, at en patient tog en overdosis af Zonegran og clonazepam. Patienten blev komatøs og havde respirationsdepression, men kom til bevidsthed fem dage senere og havde ingen følgevirkninger.

Behandling

Der findes ingen specifikke antidoter til Zonegranoverdosering. Efter en formodet nylig overdosis kan tømning af maven ved ventrikelskylning eller fremkaldelse af opkastning være indiceret med de sædvanlige forholdsregler til at sikre luftvejene. Almindelig understøttende behandling er indiceret herunder hyppig kontrol af vitale funktioner og tæt observation. Zonisamid har en lang eliminationshalveringstid, så dets virkninger kan være langvarige. Selvom det ikke er undersøgt på formaliseret måde til behandling af overdosering, reducerede hæmodialyse plasmakoncentrationen af zonisamid hos en patient med nedsat nyrefunktion og det kan måske overvejes som behandling af overdosering, hvis det klinisk er indiceret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, andre antiepileptika, ATC-kode: N03AX15

Zonisamid er et benzisoxazolderivat. Det er et antiepileptikum med en svag kulsyreanhydrasevirkning *in-vitro*. Kemisk er det ikke i familie med andre antiepileptika.

Virkningsmekanisme

Zonisamids virkningsmekanisme er ikke fuldt ud klarlagt, men det synes at virke på spændingsfølsomme natrium- og calciumkanaler, hvorved det afbryder synkroniseret neuronfyring, reducerer spredningen af krampeudladninger og afbryder den efterfølgende epileptiske aktivitet. Zonisamid har også en modulerende virkning på GABA-medieret neuronhæmning.

Farmakodynamisk virkning

Zonisamids antikonvulsive virkning er blevet vurderet i forskellige modeller, og hos flere arter med inducerede eller medfødte krampeanfald; zonisamid ser ud til at virke som et bredspektret

antiepileptikum i disse modeller. Zonisamid forebygger maksimale elektroshockkramper og begrænser spredningen af anfald, herunder udbredelsen af anfald fra cortex til subkortikale strukturer, og undertrykker aktiviteten i et epileptisk fokus. I modsætning til phenytoin og carbamazepin virker zonisamid imidlertid fortrinsvis på anfald, der udgår fra cortex.

Klinisk virkning og sikkerhed

Monoterapi til partielle anfald med eller uden sekundær generalisering

Virkingen af zonisamid som monoterapi blev klarlagt i en dobbeltblindet, parallelgruppe non-inferioritets-sammenligning *versus* carbamazepin-depotformulering (PR) hos 583 nydiagnosticerede voksne personer med partielle anfald med eller uden sekundært generaliserede tonisk-kloniske kramper. Personerne blev randomiseret til carbamazepin eller zonisamid og fik behandling i op til 24 måneder afhængigt af respons. Personerne blev titreret til den initiale måldosis på 600 mg carbamazepin eller 300 mg zonisamid. Personer, som fik et anfald, blev titreret til den næste måldosis, dvs. 800 mg carbamazepin eller 400 mg zonisamid. Personer, som fik flere anfald, blev titreret til den maksimale måldosis på 1.200 mg carbamazepin eller 500 mg zonisamid. Personer, som ikke havde anfald i 26 uger på et måldosisniveau, fortsatte med denne dosis i endnu 26 uger.

De vigtigste resultater fra dette studie vises i denne tabel:

Tabel 6 Resultater for virkning i monoterapistudie 310

	Zonisamid	Carbamazepin		
n (ITT-population)	281	300		
Seks måneder uden anfald			Diff	CI _{95 %}
PP-population*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 % ; 3,1 %
ITT-population	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 % ; 1,4 %
≤ 4 anfald i løbet af 3-måneders-baselineperioden	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 % ; 3,7 %
> 4 anfald i løbet af 3-måneders-baselineperioden	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 % ; 5,6 %
Tolv måneder uden anfald				
PP-population	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	- 17,2 % ; 1,5 %
ITT-population	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	- 16,1 % ; 0,7 %
≤ 4 anfald i løbet af 3-måneders-baselineperioden	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 % ; 1,3 %
> 4 anfald i løbet af 3-måneders-baselineperioden	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 % ; 17,4 %

	Zonisamid	Carbamazepin		
n (ITT-population)	281	300		
Undertype af anfald (6 måneders anfaldsfri PP-population)				
Alle partielle	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 % ; 0,0 %
Simple partielle	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 % ; 14,7 %
Komplekse partielle	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 % ; -5,9 %
Alle generaliserede tonisk-kloniske	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 % ; 6,0 %
Sekundære tonisk-kloniske	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 % ; 7,1 %
Generaliserede tonisk-kloniske	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 % ; 10,5 %

PP = pr. protokol-population, ITT = Intent To Treat-population

*Primært endepunkt

Supplerende terapi til behandling af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne

Hos voksne er effekten af Zonegran blevet påvist i 4 dobbeltblindede, placebo-kontrollerede studier i perioder på op til 24 uger med dosering enten én eller 2 gange dagligt. Disse studier viser, at den mediane reduktion i partiel krampefrekvens er relateret til Zonegrandosis med vedvarende effekt i doser på 300-500 mg dagligt.

Pædiatrisk population

Supplerende terapi til behandling af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering hos unge og pædiatriske patienter (6 år og derover)

Hos pædiatriske patienter (på 6 år og derover) er der vist virkning af zonisamid i et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie, der omfattede 207 personer og havde en behandlingsvarighed på op til 24 uger. Der sås en reduktion på 50 % eller derover i forhold til baseline i frekvensen af krampeanfald i perioden på 12 uger med stabil dosis hos 50 % af de zonisamidbehandlede patienter og hos 31 % af de patienter, som fik placebo.

Særlige sikkerhedsmæssige forhold, der forekom i de pædiatriske studier, var: Nedsat appetit og vægttab, lave hydrogencarbonatniveauer, øget risiko for nyresten og dehydrering. Alle disse bivirkninger og specifikt vægttabet kan have skadelige konsekvenser for vækst og udvikling og kan medføre generel forringelse af helbredstilstanden. Der foreligger dog kun begrænsede data om virkningerne på vækst og udvikling på længere sigt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Zonisamid absorberes næsten fuldstændigt efter oral indgift og når almindeligvis maksimal serum- eller plasmakoncentration i løbet af 2 til 5 timer efter indgift. First-pass metabolismen menes at være ubetydelig. Den absolutte biotilgængelighed skønnes at være omkring 100 %. Den orale biotilgængelighed påvirkes ikke af fødeindtagelse, selv om den maksimale plasma- og serumkoncentration kan blive forsinket.

Zonisamid AUC- og C_{max}-værdierne steg næsten lineært efter en enkelt dosis i et doseringsområde på 100-800 mg én gang dagligt og efter multiple doser i et doseringsområde på 100 – 400 mg én gang

dagligt. Stigningen ved *steady-state* var en smule større end forventet på basis af doseringen, sandsynligvis på grund af bindingen af zonisamid til erythrocyterne, en binding med mætningskinetik. *Steady-state* blev opnået i løbet af 13 dage. Akkumulering forekommer i lidt større omfang end forventet i forhold til enkeltdosering.

Fordeling

Zonisamid er bundet 40 - 50 % til menneskelige plasmaproteiner. *In vitro* studier viser, at dette ikke påvirkes af tilstedeværelsen af forskellige antiepileptika (dvs. phenytoin, phenobarbital, carbamazepin og natriumvalproat). Det åbenbare fordelingsvolumen er omkring 1,1 – 1,7 l/kg hos voksne tydende på, at zonisamid i udstrakt grad fordeles til vævene. Erythrocyt/plasma-forholdet er omkring 15 ved lave koncentrationer og omkring 3 ved højere koncentrationer.

Biotransformation

Zonisamid metaboliseres primært af CYP3A4 via en reaktiv spaltning af benzisoxazolringen i moderstoffet, så der dannes 2-sulphamoylacetylphenol (SMAP) samt også ved N-acetylering. Moderstof og SMAP kan yderligere blive glukuronideret. Metabolitterne, som ikke kunne spores i plasma, er helt uden antikonvulsiv virkning. Der er ingen holdepunkter for, at zonisamid inducerer sin egen metabolisme.

Elimination

Zonisamids tilsyneladende clearance ved ligevægt efter oral indgift er ca. 0,70 l/t og den terminale eliminationshalveringstid er ca. 60 timer, når CYP3A4-induktorer ikke er til stede. Eliminationshalveringstiden var uafhængig af dosis og upåvirket af gentagen indgift. Svingninger i serum- eller plasmakoncentrationer i løbet af et dosisinterval er små (< 30 %). Den vigtigste vej for udskillelse af zonisamidmetabolitter og uomdannet lægemiddel er gennem urinen. Den renale clearance af uomdannet zonisamid er forholdsvis lav (ca. 3,5 ml/min). Omkring 15 - 30 % af dosis elimineres uomdannet.

Linearitet/non-linearitet

Eksposeringen for zonisamid øges med tiden, indtil *steady-state* nås efter ca. 8 uger. Ved sammenligning af samme dosisniveau synes patienter med højere total legemsvægt at have lavere serumkoncentrationer ved *steady-state*, men denne virkning synes at være forholdsvis beskeden. Efter justering for virkningerne af legemsvægt synes alder (≥ 12 år) og køn ikke at have nogen virkning på eksposeringen for zonisamid hos epileptiske patienter ved *steady-state*-dosering. Dosisjustering er ikke nødvendig ved administration sammen med andre antiepileptika, herunder CYP3A4-inducere.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Zonisamid reducerer den gennemsnitlige frekvens af krampeanfald i en periode på 28 dage, og reduktionen er proportional (log-lineær) med gennemsnitskoncentrationen af zonisamid.

Specielle patientgrupper

Hos patienter med nedsat nyrefunktion var den renale clearance af enkeltdoser af zonisamid positivt korreleret med creatininclearance. Plasma-AUC for zonisamid blev øget med 35 % hos patienter med creatininclearance <20 ml/min (se også pkt. 4.2.).

Patienter med nedsat leverfunktion: Zonisamids farmakokinetik hos patienter med nedsat leverfunktion er ikke undersøgt tilstrækkeligt.

Ældre: Der blev ikke observeret klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken mellem unge (i alderen 21-40 år) og ældre (65-75 år).

Børn og unge (5-18 år): Begrænsede data tyder på, at farmakokinetikken hos børn og unge, som doseres til *steady-state* med 1, 7 eller 12 mg/kg dagligt i delte doser, er den samme, som blev observeret hos voksne efter korrektion for legemsvægt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Fund, der ikke blev iagttaget i kliniske studier, men blev set hos hunde ved lignende eksponeringsniveauer svarende til klinisk anvendelse, var leverskader (forstørrelse, mørkebrun misfarvning, let hepatocytforstørrelse med koncentriske lamellære legemer i cytoplasmaet og cytoplasmatisk vakuolisering) forbundet med øget metabolisme.

Zonisamid var ikke genotoksisk og er ikke karcinogent.

Zonisamid medførte udviklingsabnormiteter hos mus, rotter og hunde og var dødeligt for fosteret hos aber ved zonisamiddosering og plasmakoncentrationer hos moderen svarende til eller lavere end den terapeutiske koncentration hos mennesker, når det blev indgivet i perioden, hvor organerne anlægges.

I et oralt toksicitetsstudie med gentagne doser hos unge rotter ved eksponeringsniveauer svarende til dem, der ses hos pædiatriske patienter ved den maksimalt anbefalede dosis, sås der fald i legemsvægt, ændringer i renal histopatologi og kliniske patologiparametre samt adfærdsændringer. Det blev skønnet, at ændringer i renal histopatologi og kliniske patologiparametre var forbundet med zonisamids kulsyreanhydrasehæmning. Virkningerne på dette dosisniveau var reversible i perioden med bedring. Ved et højere dosisniveau (systemisk eksponering på 2-3 gange i forhold til den terapeutiske eksponering) var de renale histopatologiske virkninger alvorligere og kun delvist reversible. De fleste bivirkninger, der sås hos unge rotter, svarede til dem, der sås i toksicitetsstudier med gentagne zonisamiddoser til voksne rotter, men renale tubulære hyalindråber og forbigående hyperplasi blev kun set hos unge rotter. På dette højere dosisniveau var der hos unge rotter et fald i vækst, indlæring og udviklingsparametre. Disse virkninger blev anset for sandsynligvis at være forbundet med nedsat legemsvægt og kraftigere farmakologiske virkninger af zonisamid ved den maksimalt tolererede dosis.

Hos rotter sås der et fald i antallet af corpora lutea og implantationssteder ved eksponeringsniveauer, der svarer til den maksimale terapeutiske dosis hos mennesker. Der sås uregelmæssige brunstcyklusser og færre levende fostre ved eksponeringsniveauer, der var tre gange højere.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Mikrokrystallinsk cellulose
Hydrogeneret vegetabilsk olie (fra soja)
Natriumlaurilsulfat

Kapselskal

Gelatine
Titandioxid (E171)
Shellac
Propylenglycol
Kaliumhydroxid
Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PVDC/aluminium blisters, pakninger med 14, 28, 56 og 84 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Amdipharm Limited
3 Burlington Road,
Dublin 4, D04 RD68
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/04/307/010
EU/1/04/307/009
EU/1/04/307/003
EU/1/04/307/012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 10/03/2005
Dato for seneste fornyelse: 21/12/2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zonegran 100 mg kapsel, hård

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hårde kapsel indeholder 100 mg zonisamid.

Hjælpestoffer: 0,002 mg sunset yellow FCF (E110) og 0,147 mg allura red AC (E129).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver hårde kapsel indeholder 3 mg hydrogeneret vegetabilsk olie (fra soja).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

En hvid, uigennemsigtig underdel og en rød, uigennemsigtig overdel, hvorpå der er trykt "ZONEGRAN 100" i sort.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zonegran er indiceret som:

- monoterapi til behandling af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne med nydiagnosticeret epilepsi (se pkt. 5.1),
- supplerende terapi til behandling af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne, unge og børn på 6 år og derover.

4.2 Dosering og administration

Dosering - voksne

Dosistitrering og vedligeholdelsesdosis

Zonegran kan tages som monoterapi eller lægges til eksisterende behandling hos voksne. Dosis skal titreres på basis af klinisk virkning. anbefalinger for dosistitrering og vedligeholdelsesdoser ses i tabel 1. Nogle patienter, især dem der ikke tager CYP3A4-induktorer, kan respondere på lavere doser.

Seponering

Når Zonegran seponeres, bør det ske gradvist (se pkt. 4.4). I kliniske studier med voksne patienter har dosisreduktioner på 100 mg med ugentlige intervaller været anvendt samtidig med dosisjustering af andre antiepileptika (hvor det er nødvendigt).

Tabel 1 Voksne – anbefalinger for dosisøgning og vedligeholdelsesbehandling

Behandlingsprogram	Titreringsfase			Sædvanlig vedligeholdelsesdosis
	Uge 1 + 2	Uge 3 + 4	Uge 5 + 6	
Monoterapi – Nydiagnosticerede voksne patienter	100 mg/dag (én gang dagligt)	200 mg/dag (én gang dagligt)	300 mg/dag (én gang dagligt)	300 mg dagligt (én gang dagligt). Hvis der er behov for en højere dosis: Dosis øges med 100 mg med 2 ugers intervaller op til maksimalt 500 mg.
Supplerende behandling - med CYP3A4- induktorer (se pkt. 4.5)	Uge 1	Uge 2	Uge 3 til 5	300 til 500 mg dagligt (én gang dagligt eller fordelt på 2 doser).
	50 mg/dag (fordelt på 2 doser)	100 mg /dag (fordelt på 2 doser)	Dosis øges med 100 mg med ugentlige intervaller	
- uden CYP3A4- induktorer eller ved nedsat nyre- eller leverfunktion	Uge 1 + 2	Uge 3 + 4	Uge 5 til 10	300 til 500 mg dagligt (én gang dagligt eller fordelt på 2 doser). Nogle patienter kan respondere på lavere doser.
	50 mg/dag (fordelt på 2 doser)	100 mg/dag (fordelt på 2 doser)	Dosis øges med op til 100 mg med 2- ugers intervaller	

Generelle dosis anbefalinger for Zonegran hos specielle patientpopulationerPædiatrisk population (på 6 år og derover)*Dosistitrering og vedligeholdelsesdosis*

Zonegran skal lægges til eksisterende behandling hos pædiatriske patienter på 6 år og derover. Dosis skal titreres på basis af klinisk virkning. Anbefalinger for dosistitrering og vedligeholdelsesdoser ses i tabel 2. Nogle patienter, især dem der ikke tager CYP3A4-induktorer, kan respondere på lavere doser.

Læger skal gøre pædiatriske patienter og deres forældre/omsorgsgivere opmærksomme på boksen med patientadvarsler (i indlægssedlen) om forebyggelse af hedeslag (se pkt. 4.4: Pædiatrisk population).

Tabel 2 Pædiatrisk population (6 år og derover) – anbefalet dosistitrering og vedligeholdelsesbehandling

Behandlingsprogram	Titreringsfase		Sædvanlig vedligeholdelsesdosis	
	Uge 1	Uge 2-8	Patienter, der vejer 20-55 kg ^a	Patienter, der vejer > 55 kg
Supplerende behandling – med CYP3A4-induktorer (se pkt. 4.5)	1 mg/kg/dag (én gang dagligt)	Øges med ugentlige intervaller i trin af 1 mg/kg	6-8 mg/kg/dag (én gang dagligt)	300-500 mg/dag (én gang dagligt)
	Uge 1+2 1 mg/kg/dag (én gang dagligt)	Uge ≥ 3 Øges med 2-ugers intervaller i trin af 1 mg/kg	6-8 mg/kg/dag (én gang dagligt)	300-500 mg/dag (én gang dagligt)
- uden CYP3A4-induktorer				

Bemærk:

- a. For at sikre opretholdelse af en terapeutisk dosis skal barnets vægt monitoreres og dosis justeres i henhold til ændringer i vægten op til en vægt på 55 kg. Dosis er 6-8 mg/kg/dag op til en dosis på maksimalt 500 mg/dag.

Zonegrans sikkerhed og virkning hos børn under 6 år eller under 20 kg er endnu ikke klarlagt.

Der findes kun begrænsede data fra kliniske studier hos patienter med legemsvægt under 20 kg. Derfor skal børn på 6 år og derover med legemsvægt under 20 kg behandles med forsigtighed.

Det er ikke altid muligt at opnå den beregnede dosis præcist med de kommercielt tilgængelige kapselstyrker af Zonegran. I disse tilfælde anbefales det derfor, at den totale dosis Zonegran rundes op eller ned til den nærmest tilgængelige dosis, der kan opnås med de kommercielt tilgængelige kapselstyrker af Zonegran (25 mg, 50 mg og 100 mg).

Seponering

Når Zonegran seponeres, bør det ske gradvist (se pkt. 4.4). I kliniske studier med pædiatriske patienter blev nedtitrering gennemført ved dosisreduktion med ugentlige intervaller i trin på ca. 2 mg/kg (dvs. i overensstemmelse med tabel 3).

Tabel 3 Pædiatrisk population (på 6 år og derover) - anbefalet nedtitreringsskema

Vægt	Nedsæt med ugentlige intervaller i trin af:
20-28 kg	25-50 mg/dag*
29-41 kg	50-75 mg/dag*
42-55 kg	100 mg/dag*
> 55 kg	100 mg/dag*

Bemærk:

- * Alle doser er én gang dagligt.

Ældre

Der skal udvises forsigtighed i starten af behandlingen hos ældre patienter, da der foreligger begrænset information om brugen af Zonegran til disse patienter. De ordinerende læger bør også tage hensyn til Zonegrans sikkerhedsprofil (se pkt. 4.8).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion, da der er begrænsede oplysninger om brugen til sådanne patienter og en langsommere titrering af Zonegran kan være påkrævet. Da zonisamid og dets metabolitter udskilles renalt, bør det seponeres hos patienter,

som udvikler akut nyresvigt eller hvor der observeres en klinisk betydningsfuld vedvarende stigning i serumcreatinin.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion var den renale clearance af enkeltdoser af zonisamid positivt korreleret til creatininclearance. Plasma-AUC for zonisamid blev øget med 35 % hos personer med creatininclearance < 20 ml/min.

Patienter med nedsat leverfunktion

Anvendelse til patienter med nedsat leverfunktion er ikke undersøgt. Derfor anbefales brugen ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med let til moderat nedsat leverfunktion og det kan være nødvendigt med en langsommere titrering af Zonegran.

Administration

Zonegran kapsel, hård er til oral anvendelse.

Virkning af fødeindtagelse

Zonegran kan indtages sammen med eller uden mad (se pkt. 5.2)

4.3 Kontraindikationer

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

Zonegran indeholder hydrogeneret vegetabilsk olie (fra soja). Patienterne må ikke tage denne medicin, hvis de er overfølsomme over for jordnødder eller soja.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Uforklarligt udslæt

Der forekommer alvorlige udslæt i forbindelse med Zonegranbehandling, herunder tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom.

Seponering af Zonegran bør overvejes hos patienter, som udvikler et i øvrigt uforklarligt udslæt. Alle patienter, som udvikler et udslæt, mens de tager Zonegran, skal kontrolleres tæt med ekstra grad af forsigtighed over for de patienter, der får ledsagende antiepileptika, som uafhængigt kan fremkalde hududslæt.

Krampeanfald ved seponering

I overensstemmelse med gængs klinisk praksis skal seponering af Zonegran hos patienter med epilepsi ske ved gradvis dosisreduktion for at reducere risikoen for anfald i forbindelse med seponering. Der er utilstrækkelige data vedrørende seponering af ledsagende antiepileptika, efter der er opnået kontrol over anfaldene med Zonegran i suppleringssituationen, for at nå frem til monoterapi med Zonegran. Seponering af ledsagende antiepileptika skal derfor ske med forsigtighed.

Sulfonamidreaktioner

Zonegran er et benzisoxazolderivat, som indeholder en sulfonamidgruppe. Alvorlige immunbaserede bivirkninger, som har forbindelse med lægemidler indeholdende en sulfonamidgruppe, omfatter udslæt, allergisk reaktion og alvorlige hæmatologiske sygdomme, inklusive aplastisk anæmi, der i meget sjældne tilfælde kan være fatale.

Der er rapporteret tilfælde med agranulocytose, trombocytopeni, leukopeni, aplastisk anæmi, pancytopeni og leukocytose. Der findes ikke tilstrækkelig information til at vurdere sammenhængen, hvis der er nogen, mellem dosis og behandlingsvarigheden og disse hændelser.

Akut myopi og sekundært lukket-vinkel glaukom

Et syndrom bestående af akut myopi forbundet med sekundært lukket-vinkel glaukom er blevet rapporteret hos voksne og pædiatriske patienter, der får zonisamid. Symptomerne omfatter akut opstået nedsat synsskarphed og/eller okulære smerter. Oftalmologiske fund kan omfatte myopi, forsnævring af øjets forkammer og okulær hyperæmi (rødme) og øget intraokulært tryk. Dette syndrom kan være forbundet med supraciliær effusion, der fører til anterior forskydning af linsen og iris, med sekundært lukket-vinkel glaukom. Symptomerne kan opstå inden for timer til uger efter behandlingsstart. Behandlingen omfatter seponering af zonisamid, så hurtigt som muligt efter den behandlende læges bedømmelse, og passende foranstaltninger for at nedsætte det intraokulære tryk. Øget intraokulært tryk uanset ætiologi kan, hvis ubehandlet, medføre alvorlige sequelae, herunder permanent synstab. Der bør udvises forsigtighed, når patienter med tidligere øjensygdomme behandles med zonisamid.

Selvmodstanker og -adfærd

Der er blevet rapporteret om selvmordstanker og -adfærd hos patienter, der er blevet behandlet med antiepileptika for forskellige indikationer. En meta-analyse af randomiserede placebo-kontrollerede studier af antiepileptika har også vist en let øget risiko for selvmordstanker og -adfærd. Mekanismen for denne risiko er ikke kendt, og de tilgængelige data udelukker ikke muligheden for en øget risiko ved Zonegran.

Patienterne bør derfor kontrolleres for tegn på selvmordstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienterne (og patienternes behandlere) skal tilrådes at søge lægelig rådgivning, hvis der skulle opstå tegn på selvmordstanker og -adfærd.

Nyresten

Nogle patienter, især dem som er disponeret for nephrolithiasis, kan have en øget risiko for nyrestensdannelse og dermed forbundne tegn og symptomer såsom nyrekolik og nyre- eller flankesmerter. Nephrolithiasis kan medføre kroniske nyreskader. Risikofaktorer for nephrolithiasis er bl.a. tidligere stendannelse, familieanamnese med nephrolithiasis og hyperkalcuri. Ingen af disse risikofaktorer kan med sikkerhed forudsige stendannelse under behandling med zonisamid. Derudover kan patienter, der tager andre lægemidler associeret med nephrolithiasis, have en øget risiko. Øget væskeindtagelse og urinproduktion kan medvirke til at reducere risikoen for stendannelse, især hos patienter med prædisponerende risikofaktorer.

Metabolisk acidose

Zonegranbehandling er forbundet med hyperkloræmisk, non-aniongap, metabolisk acidose (dvs. nedsat hydrogencarbonat i serum under det normale referenceinterval i fravær af kronisk respiratorisk alkalose). Denne metaboliske acidose er forårsaget af et renalt hydrogencarbonat tab på grund af den hæmmende virkning af zonisamid på kulsyreanhydrasen. En sådan elektrolyt-ubalance er blevet observeret i forbindelse med anvendelse af Zonegran i placebo-kontrollerede kliniske studier og i perioden efter markedsføringen. Almindeligvis forekommer zonisamid-induceret metabolisk acidose tidligt i behandlingen, selv om der kan forekomme tilfælde på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen. Faldet i hydrogencarbonat er sædvanligvis lille til moderat (gennemsnitligt ca. 3,5 mEq/l ved døgndoser på 300 mg hos voksne). Patienterne vil sjældent komme ud for større fald. Tilstande eller behandlinger, der prædisponerer til acidose (såsom nyresygdom, alvorlige luftvejssygdomme, status epilepticus, diarré, kirurgi, ketogen diæt eller lægemidler), kan forøge den hydrogencarbonatsænkende virkning af zonisamid.

Risikoen for zonisamid-induceret metabolisk acidose synes at være hyppigere og mere alvorlig hos yngre patienter. Der skal foretages passende vurdering og monitorering af serum-hydrogencarbonat hos patienter, der tager zonisamid, og som har underliggende sygdomme, der vil kunne øge risikoen for acidose, hos patienter, der har øget risiko for skadelige følger af metabolisk acidose, og hos patienter med symptomer, der minder om metabolisk acidose. Hvis der udvikles vedvarende metabolisk acidose, kan det overvejes at reducere dosis eller seponere Zonegran (ved gradvis dosisreduktion), da der kan udvikles osteopeni.

Hvis det på trods af persisterende acidose beslutes at fortsætte behandlingen med Zonegran, skal alkaliserende behandling overvejes.

Metabolisk acidose kan føre til hyperammoniæmi, som er rapporteret med eller uden encefalopati under zonisamid-behandling. Risikoen for hyperammoniæmi kan være øget hos patienter, der samtidig tager andre lægemidler, som kan forårsage hyperammoniæmi (f.eks. valproat), eller der har en underliggende urinstofcykluslidelse eller reduceret hepatisk mitokondriel aktivitet. Hos patienter, der udvikler uforklarlig letargi eller ændringer i mentaltilstanden under behandling med zonisamid, anbefales det at tage højde for hyperammoniæmisk encefalopati og måle ammoniakniveauer.

Zonegran skal anvendes med forsigtighed hos voksne patienter, der samtidigt behandles med kulsyreanhydrasehæmmere som f.eks. topiramid eller acetazolamid, da der foreligger utilstrækkelige data til at udelukke en farmakodynamisk interaktion (se også pkt. 4.4 Pædiatrisk population og pkt. 4.5).

Hedeslag

Tilfælde med nedsat svedproduktion og forhøjet legemstemperatur er blevet rapporteret hovedsagelig hos pædiatriske patienter (se den fuldstændige advarsel i pkt. 4.4 Pædiatrisk population). Der skal udvises forsigtighed hos voksne, når Zonegran ordineres sammen med andre lægemidler, som gør patienterne modtagelige for varmerelaterede sygdomme. Det omfatter kulsyreanhydrasehæmmere og lægemidler med antikolinerg virkning (se også pkt. 4.4 Pædiatrisk population).

Pancreatitis

Hos patienter, der tager Zonegran og som udvikler kliniske tegn og symptomer på pancreatitis, anbefales det at kontrollere niveauerne af pancreaslipase og amylase. Hvis det er klart, at det drejer sig om pancreatitis uden anden nærliggende årsag, anbefales det at overveje at seponere Zonegran og påbegynde passende behandling.

Rabdomyolyse

Hos patienter, der tager Zonegran, hvor der udvikles alvorlige muskelsmerter/eller svaghed enten med eller uden feber, anbefales det, at kontrollere markører for muskelskade herunder niveauerne af creatinfosfokinase og aldolase i serum. Hvis de er forhøjet uden anden åbenlys årsag som f.eks. traume eller grand mal-anfald, anbefales det at overveje at seponere Zonegran og påbegynde passende behandling.

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraktion under behandling med Zonegran og i en måned efter seponering. (se pkt. 4.6). Zonegran må ikke bruges hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraktion, medmindre det er klart nødvendigt, og kun hvis den potentielle fordel anses for at opveje risikoen for fosteret. Kvinder i den fertile alder, der behandles med zonisamid, skal have medicinsk specialistrådgivning. Kvinden skal være fuldt informeret om og forstå Zonegrans mulige bivirkninger på fosteret, og disse risici bør drøftes med patienten i forhold til fordelene inden behandlingsstart. En graviditetstest bør overvejes før start på behandling med Zonegran hos en kvinde i den fertile alder. Kvinder, der planlægger at blive gravide, skal konsultere deres specialister med henblik på genvurdering af behandlingen med Zonegran og for at overveje andre behandlingsmuligheder før undfangelse og før afbrydelse af kontraktion. Kvinder i den fertile

alder skal rådes til straks at kontakte sin læge, hvis hun bliver gravid, eller tror hun kan være gravid, mens hun tager Zonegran. Læger, der behandler patienter med Zonegran, skal sikre, at patienterne er grundigt informeret om behovet for brug af passende, sikker kontraception og bør anvende klinisk skøn ved vurderingen af, hvorvidt orale kontrceptiva eller doseringen af bestanddelene i orale kontrceptiva er passende, baseret på den enkelte patients kliniske situation.

Legemsvægt

Zonegran kan forårsage vægttab. Kosttilskud eller øget fødeindtagelse kan overvejes, hvis patienten taber i vægt eller er undervægtig under behandling med dette lægemiddel. Hvis der opstår et betydeligt uønsket vægttab, bør seponering af Zonegran overvejes. Vægttab kan være mere alvorligt hos børn (se pkt. 4.4. Pædiatrisk population).

Pædiatrisk population

De advarsler og forsigtighedsregler, der er nævnt herover, gælder også for unge og pædiatriske patienter. De advarsler og forsigtighedsregler, der er nævnt herunder, er mest relevante for pædiatriske og unge patienter.

Hedeslag og dehydrering

Forebyggelse af overophedning og dehydrering hos børn

Zonegran kan få børn til at svede mindre og blive overophedet. Hvis barnet ikke behandles, kan det medføre hjerneskade og død. Børn er specielt udsatte, navnlig i varmt vejr.

Når barnet tager Zonegran:

- Barnet må ikke få det for varmt, navnlig i varmt vejr
- Barnet skal undgå voldsom fysisk udfoldelse, navnlig i varmt vejr
- Barnet skal drikke rigeligt med koldt vand
- Barnet må ikke tage nogen af følgende lægemidler:

kulsyreanhydrasehæmmere (såsom topiramat og acetazolamid) og antikolinergika (såsom clomipramin, hydroxyzin, diphenhydramin, haloperidol, imipramin og oxybutynin).

HVIS EN AF FØLGENDE SITUATIONER OPSTÅR, SKAL BARNET OMGÅENDE HAVE LÆGEHJÆLP:

Huden føles meget varm, og barnet sveder ikke eller sveder kun lidt, hvis barnet bliver forvirret, hvis barnet har muskelkramper, eller hvis barnet får hurtigt puls eller hurtigt åndedræt.

- Barnet skal flyttes til et køligt sted i skyggen
- Barnets hud skal holdes kølig med vand
- Giv barnet koldt vand at drikke

Tilfælde med nedsat svedproduktion og forhøjet legemstemperatur er blevet rapporteret hovedsagelig hos pædiatriske patienter. Hedeslag, der krævede hospitalsbehandling, blev diagnosticeret i visse tilfælde. Der er rapporteret hedeslag, der krævede hospitalsbehandling og medførte døden. De fleste tilfælde forekom i perioder med varmt vejr. Læger skal drøfte, hvor alvorligt hedeslag kan være, i hvilke situationer det kan forekomme, samt hvilke handlinger der skal træffes i tilfælde af tegn eller symptomer, med patienterne og deres omsorgsgivere. Patienter eller deres omsorgsgivere skal gøres opmærksomme på at opretholde væskebalancen og undgå meget høje temperaturer og anstrengende fysisk udfoldelse, afhængigt af patientens tilstand. Ordinerende læger skal gøre pædiatriske patienter og deres forælder/omsorgsgivere opmærksomme på rådene i indlægssedlen om forebyggelse af hedeslag og overophedning hos børn. Ved tegn og symptomer på dehydrering, nedsat svedtendens eller forhøjet legemstemperatur skal det overvejes at seponere Zonegran.

Zonegran må ikke bruges til pædiatriske patienter sammen med andre lægemidler, som gør patienterne modtagelige for varmerelaterede sygdomme. Det omfatter kulsyreanhydrasehæmmere og lægemidler med antikolinerg aktivitet.

Legemsvægt

Vægttab, der medfører forringelse af almentilstanden og unkladelse af at tage antiepileptika har været forbundet med dødelig udgang (se pkt. 4.8). Zonegran frarådes til pædiatriske patienter, som er undervægtige (defineret i henhold til WHO's aldersjusterende BMI-kategorier) eller har nedsat appetit.

Hyppigheden af vægttab er ensartet på tværs af alle aldersgrupper (se pkt. 4.8), men i betragtning af hvor alvorligt vægttab kan være hos børn, bør vægten monitoreres hos denne population. Kosttilskud eller øget fødeindtagelse skal overvejes, hvis patienten ikke tager på i vægt i henhold til vækstkurverne. I modsat fald bør Zonegran seponeres.

Der foreligger kun begrænsede data fra kliniske studier hos patienter med legemsvægt under 20 kg. Børn på 6 år og derover med legemsvægt under 20 kg skal derfor behandles med forsigtighed. Langtidsvirkningen af vægttab på vækst og udvikling hos børn og unge kendes ikke.

Metabolisk acidose

Risikoen for zonisamidinduceret metabolisk acidose synes at være hyppigere og mere alvorlig hos pædiatriske og unge patienter. Passende evaluering og monitorering af serum-hydrogencarbonat skal udføres hos denne population (se hele advarslen i pkt. 4.4 – Metabolisk acidose og pkt. 4.8 vedrørende forekomsten af lav hydrogencarbonat). Langtidsvirkningen af lave hydrogencarbonatniveauer på vækst og udvikling er ukendt.

Zonegran må ikke bruges hos pædiatriske patienter samtidig med andre kulsyreanhydrasehæmmere såsom topiramid og acetazolamid (se pkt. 4.5).

Nyresten

Nyresten er forekommet hos pædiatriske patienter (se den fuldstændige advarsel i pkt. 4.4 Nyresten). Nogle patienter, især dem som er disponeret for nephrolithiasis, kan have en øget risiko for nyrestensdannelse og dermed forbundne tegn og symptomer såsom nyrekolik eller nyre- eller flankesmerter. Nephrolithiasis kan medføre kroniske nyreskader. Risikofaktorer for nephrolithiasis er bl.a. tidligere stendannelse, familieanamnese med nephrolithiasis og hyperkalcuri. Ingen af disse risikofaktorer kan med sikkerhed forudsige stendannelse under behandling med zonisamid. Øget væskeindtagelse og urinproduktion kan reducere risikoen for stendannelse, navnlig hos personer med disponerende risikofaktorer. Ultralydsskanning af nyrerne skal foretages efter lægens skøn. Zonegran skal seponeres ved påvisning af nyresten.

Nedsat leverfunktion

Forhøjede lever/galde-tal, såsom ALAT (alaninaminotransferase), ASAT (aspartataminotransferase), GGT (gamma-glutamyltransferase) og bilirubin er forekommet hos pædiatriske og unge patienter uden noget ensartet mønster for forekomsten af værdier over øvre normalgrænse. Ved mistanke om en leverrelateret bivirkning skal leverfunktionen ikke desto mindre evalueres og seponering af Zonegran overvejes.

Kognition

Kognitiv svækkelse hos patienter med epilepsi har været forbundet med den underliggende patologi og/eller administration af antiepileptika. I et placebokontrolleret studie af zonisamid hos pædiatriske og unge patienter var andelen af patienter med nedsat kognition numerisk større i zonisamidgruppen end i placebogruppen.

Hjælpstoffer

Zonegran 100 mg hårde kapsel indeholder en gul farve, der kaldes sunset yellow FCF (E110), og en rød farve, der kaldes allura red AC (E129), som kan være årsag til allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virkning af Zonegran på CYP-enzymet

In vitro-studier med anvendelse af humane levermikrosomer viser ingen eller lille (<25 %) hæmning af CYP-isozymerne 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4 ved koncentrationer af zonisamid, der er omkring 2 gange eller større end klinisk relevante ubundne serumkoncentrationer. Det forventes derfor ikke, at Zonegran påvirker farmakokinetikken af andre lægemidler via CYP-medierede mekanismer, som det er vist for carbamazepin, phenytoin, ethinylestradiol og desipramin *in vivo*.

Zonegrans mulighed for at indvirke på andre lægemidler

Antiepileptika

Hos epilepsipatienter resulterede *steady-state*-dosering med Zonegran ikke i klinisk relevante farmakokinetiske virkninger på carbamazepin, lamotrigin, phenytoin eller natriumvalproat.

Orale kontraceptiva

I kliniske studier af raske forsøgspersoner påvirkede *steady-state*-dosering med Zonegran ikke serumkoncentrationen af ethinylestradiol eller norethisteron i et kombineret oralt kontraceptivum.

Kulsyreanhydrasehæmmere

Zonegran bør anvendes med forsigtighed hos voksne patienter, der samtidig behandles med kulsyreanhydrasehæmmere såsom topiramat og acetazolamid, da der foreligger utilstrækkelige data til at udelukke en mulig farmakodynamisk interaktion (se pkt. 4.4).

Zonegran må ikke bruges hos pædiatriske patienter samtidig med andre kulsyreanhydrasehæmmere såsom topiramat og acetazolamid (se pkt. 4.4 Pædiatrisk population).

P-glykoprotein-substrat

Et *in vitro*-studie viser, at zonisamid er en svag hæmmer af P-glykoprotein (P-gp) (MDR1) med en IC₅₀ på 267 µmol/l, og zonisamid kan i teorien påvirke farmakokinetikken for stoffer, der er P-gp-substrater. Det tilrådes at udvise forsigtighed, når zonisamid-behandling iværksættes eller standses, eller når zonisamid-dosis ændres hos patienter, som også får lægemidler, der er substrater for P-gp (f.eks. digoxin, kinidin).

Mulige lægemiddelinteraktioner, der kan påvirke Zonegran

I kliniske studier havde samtidig indgift af lamotrigin ingen åbenbar virkning på zonisamids farmakokinetik. Kombinationen af Zonegran med andre lægemidler, som kan medføre urolithiasis kan øge risikoen for udvikling af nyresten. Samtidig indgift af disse lægemidler bør derfor undgås.

Zonisamid metaboliseres delvist af CYP3A4 (reduktiv nedbrydning) samt også af N-acetyltransferaser og konjugering med glukuronsyre. Stoffer, der kan inducere eller hæmme disse enzymer, kan derfor påvirke zonisamids farmakokinetik:

- Enzyminduktion: Eksponeringen for zonisamid er mindre hos epilepsipatienter, der får CYP3A4-induktorer såsom phenytoin, carbamazepin og phenobarbiton. Det er usandsynligt, at disse virkninger kan have klinisk betydning, når Zonegran føjes til en eksisterende behandling. Ændringer i zonisamidkoncentrationen kan dog forekomme, hvis samtidig behandling med et CYP3A4-inducerende antiepileptikum eller andre lægemidler seponeres, hvor dosis justeres eller påbegyndes og justering af Zonegrandosis kan blive nødvendig. Rifampicin er en potent CYP3A4-induktor. Hvis samtidig indgift er nødvendig, skal patienten kontrolleres tæt og Zonegrandosis og andre CYP3A4-substrater justeres efter behov.
- CYP3A4-hæmning: Baseret på kliniske data synes kendte og ukendte uspecifikke CYP3A4-hæmmere ikke at have klinisk relevant virkning på zonisamids farmakokinetiske

eksponeringsparametre. *Steady-state*-dosering af enten ketoconazol (400 mg dagligt) eller cimetidin (1.200 mg dagligt) havde ingen kliniske relevante virkninger på enkeltdosisfarmakokinetikken for zonisamid givet til raske forsøgspersoner. Ændring af Zonegrandosis skulle derfor ikke være nødvendig, når det gives samtidigt med kendte CYP3A4-hæmmere.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med Zonegran og i en måned efter seponeringen.

Zonegran må ikke bruges hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception, medmindre det er klart nødvendigt, og kun hvis den potentielle fordel anses for at opveje risikoen for fosteret. Der bør gives medicinsk specialistrådgivning til kvinder i den fertile alder, der behandles med zonisamid. Kvinden skal være fuldt informeret om og forstå Zonegrans mulige bivirkninger på fosteret, og disse risici bør drøftes med patienten i forhold til fordelene inden behandlingsstart. En graviditetstest bør overvejes før start på behandling med zonisamid hos kvinder i den fertile alder. Kvinder, der planlægger at blive gravide, skal konsultere deres specialister med henblik på genvurdering af behandlingen med zonisamid og for at overveje andre behandlingsmuligheder før undfangelse og før afbrydelse af kontraception.

Som med alle typer antiepileptikum skal pludselig seponering af zonisamid undgås, da dette kan medføre gennembrudsanfald, som vil kunne få alvorlige følger for både moder og barn. Risikoen for medfødt misdannelse øges med faktor 2 til 3 for børn af mødre, der er behandlet med et antiepileptikum. De hyppigst rapporterede er læbespalte, kardiovaskulære misdannelser og neuralrørsdefekt. Behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med en højere risiko for kongenitte misdannelser end ved monoterapi.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Zonegran til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Hos mennesker er den potentielle risiko for større medfødte misdannelser og neuroudviklingsmæssige forstyrrelser ukendt.

Data fra et registerstudie tyder på en øget andel af spædbørn, der fødes med en lav fødselsvægt, for tidligt eller små i forhold til gestationsalder. Disse forøgelser ligger på omkring 5 % til 8 % for lav fødselsvægt, på omkring 8 % til 10 % for for tidlig fødsel og på omkring 7 % til 12 % for lille størrelse i forhold til gestationsalder, hvor alle tilfælde blev sammenlignet med mødre, der blev behandlet med lamotrigin-monoterapi.

Zonegran må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt, og kun hvis den potentielle nytte anses for at berettige risikoen for fostret. Hvis Zonegran ordineres under graviditet, skal patienterne informeres grundigt om den potentielle skade på fosteret, og brugen af minimal effektiv dosis anbefales sammen med omhyggelig kontrol.

Amning

Zonisamid udskilles i human mælk. Koncentrationen i modermælk er den samme som i moderens plasma. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Zonegran seponeres. På grund af lang retentionstid for zonisamid i organismen bør amning ikke genoptages før en måned efter, at behandlingen med Zonegran er afsluttet.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om zonisamids virkning på human fertilitet. Dyrestudier har påvist ændringer i fertilitetsparametre (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke udført studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Da nogle patienter kan opleve døsigthed eller koncentrationsbesvær især tidligt i behandlingen eller efter dosisøgning, skal patienterne dog rådes til at udvise forsigtighed i forbindelse med aktiviteter, der kræver stor årvågenhed f.eks. bilkørsel eller betjening af maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Zonegran er givet til 1.200 patienter i kliniske studier, hvoraf mere end 400 fik Zonegran i mindst 1 år. Yderligere er der indhentet omfattende erfaringer siden markedsføringen af zonisamid i Japan i 1989 og i USA i 2000.

Det skal bemærkes, at Zonegran er et benzisoxazolderivat, som indeholder en sulfonamidgruppe. Alvorlige immunbaserede bivirkninger, som har forbindelse med lægemidler indeholdende en sulfonamidgruppe, omfatter udslæt, allergisk reaktion og alvorlige hæmatologiske sygdomme inklusive aplastisk anæmi, der i meget sjældne tilfælde kan være fatalt (se pkt. 4.4).

De mest almindelige bivirkninger i kontrollerede studier med supplerende behandlinger var døsigthed, svimmelhed og anoreksi. De mest almindelige bivirkninger i et randomiseret, kontrolleret studie med monoterapi, der sammenlignede zonisamid med carbamazepin-depotformulering, var nedsat hydrogencarbonat, nedsat appetit og vægttab. Hyppigheden af abnormt lav serum-hydrogencarbonat (en reduktion til under 17 mEq/l eller med over 5 mEq/l) var 3,8 %. Hyppigheden af markant vægttab på 20 % eller mere var 0,7 %.

Skematisk oversigt over bivirkninger

Bivirkninger forbundet med Zonegran registreret fra kliniske studier og overvågning efter markedsføring er anført i nedenstående tabel. Hyppighederne er ordnet efter følgende skema:

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

Tabel 4 Bivirkninger forbundet med Zonegran, som blev set ved supplerende behandling i kliniske studier og overvågning efter markedsføring

Systemorgan-klasser (MedDRA terminologi)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Meget sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme			Pneumoni Urinvejsinfektion	

Systemorgan- klasser (MedDRA terminologi)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Meget sjælden
Blod og lymfesystem		Ekkymose		Agranulocytose Aplastisk anæmi Leucocytose Leukopeni Lymphadenopathi Pancytopeni Trombocytopeni
Immunsystemet		Overfølsomhed		Lægemiddelinduceret overfølsomhedssyndr om Lægemiddeludslæt med eosinofili og systemiske symptomer
Metabolisme og ernæring	Anoreksi		Hypokaliæmi	Metabolisk acidose Renal tubulær acidose
Psykiske forstyrrelser	Agitation Irritabilitet Konfusions- tilstande Depression	Affektlabilitet Angst Insomni Psykotisk tilstand	Vrede Aggression Selvmordstanker Selvmordsforsøg	Hallucinationer
Nervesystemet	Ataksi Svimmelhed Hukommel- sesbesvær Døsighed	Bradyfreni Opmærksomhedsfors- tyrrelser Nystagmus Paræstesi Taleforstyrrelser Tremor	Krampeanfald	Amnesi Koma Grand mal-anfald Myasthenisk syndrom Malignt neuroleptikumsyndro- m Status epilepticus
Øjne	Dobbeltsyn			Lukket-vinkel glaukom Øjensmerter Myopi Sløret syn Nedsat synsskarphed
Luftveje, thorax og mediastinum				Dyspnø Aspirationspneumoni Respirations- problemer Pneumonitis af overfølsomhedstypen
Mave-tarm- kanalen		Abdominalmerter Obstipation Diaré Dyspepsi Kvalme	Opkastning	Pancreatitis
Lever og galdeveje			Cholecystitis Cholelithiasis	Levercelleskade

Systemorgan- klasser (MedDRA terminologi)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Meget sjælden
Hud og subkutane væv		Udslæt Pruritus Alopeci		Anhidrose Erythema multiforme Stevens-Johnsons syndrom Toksisk epidermal nekrolyse
Knogler, led, muskler og bindevæv				Rabdomyolyse
Nyrer og urinveje		Nephrolithiasis	Sten i urinvejene	Hydronephrose Nyresvigt Abnorm urinsammensætning
Almene symptomer og reaktioner på administrations- stedet		Træthed Influenzalignende sygdom Feber Perifert ødem		
Undersøgelser	Nedsat hydrogen- carbonat	Vægttab		Øget kreatinkinase i blodet Øget kreatinin i blodet Øget carbamid i blodet Abnorme leverfunktionsprøver
Traumer, forgiftninger og behandlings- komplikationer				Hedeslag

Desuden har der været isolerede tilfælde af pludselig uforklarlig død hos epilepsipatienter (SUDEP), der har fået Zonegran.

Tabel 5 Bivirkninger i et randomiseret, kontrolleret studie med monoterapi, der sammenlignede zonisamid med carbamazepin-depotformulering

Systemorganklasser (MedDRA-terminologi†)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme			Urinvejsinfektioner Pneumoni
Blod og lymfesystem			Leukopeni Trombocytopeni
Metabolisme og ernæring		Nedsat appetit	Hypokaliæmi
Psykiske forstyrrelser		Agitation Depression Insomni Humørsvingninger Angst	Konfusion Akut psykose Aggression Selvmordstanker Hallucinationer

Systemorganklasser (MedDRA-terminologi†)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Nervesystemet		Ataksi Svimmelhed Hukommelsesbesvær Døsighed Bradyfreni Opmærksomhedsforstyrrelser Paræstesi	Nystagmus Talebesvær Tremor Krampeanfald
Øjne		Diplopi	
Luftveje, thorax og mediastinum			Respirationsforstyrrelser
Mave-tarm-kanalen		Obstipation Diarré Dyspepsi Kvalme Opkastning	Abdominal smerter
Lever og galdeveje			Akut cholecystitis
Hud og subkutane væv		Udslæt	Pruritus Ekkymose
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed Pyreksi Irritabilitet	
Undersøgelser	Nedsat hydrogen-carbonat	Vægttab Forhøjet kreatininkinase i blodet Forhøjet alaninaminotransferase Forhøjet aspartataminotransferase	Unormale urinanalyser

† MedDRA version 13.1

Yderligere information om specielle populationer:

Ældre

En samlet analyse af sikkerhedsdata for 95 ældre personer har vist en relativt højere rapporteringshyppighed af perifert ødem og pruritus sammenlignet med den voksne population.

Gennemgang af data efter markedsføringen tyder på, at patienter på 65 år og derover har en højere hyppighed end den generelle befolkning af følgende bivirkninger: Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og lægemiddelinduceret overfølsomhedssyndrom (*Drug Induced Hypersensitivity Syndrome, DIHS*).

Pædiatrisk population

Zonisamids bivirkningsprofil hos pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år var i placebo-kontrollerede kliniske studier i overensstemmelse med bivirkningsprofilen hos voksne. Blandt de 465 patienter i den pædiatriske sikkerhedsdatabase (inkl. yderligere 67 patienter fra det kontrollerede kliniske studies forlængelsesfase) var der 7 dødsfald (1,5 %; 14,6/1.000 personår): 2 tilfælde af status epilepticus, hvoraf den ene var forbundet med kraftigt vægttab (10 % i løbet af 3 måneder) hos en undervægtig person og efterfølgende unndladelse af at tage medicin, 1 tilfælde af hovedtraume/hæmatom og 4 dødsfald hos patienter med eksisterende svigt i neurologisk funktion af forskellige årsager (2 tilfælde af pneumoni-induceret sepsis/organsvigt, 1 tilfælde af pludselig og uforklarlig død ved epilepsi og 1 hovedtraume). I alt 70,4 % af de pædiatriske patienter, som fik zonisamid i det kontrollerede studie eller dets åbne forlængelse, havde mindst én hydrogencarbonatmåling under 22 mmol/l, som opstod under behandlingen. De lave hydrogencarbonatmålinger varede også længe (median 188 dage). En samlet analyse af sikkerhedsdata for 420 pædiatriske patienter (183 patienter i alderen 6 til 11 år og 237 patienter i alderen 12 til 16 år med en gennemsnitlig eksponeringsvarighed på ca. 12 måneder) har

vist en forholdsvis højere indberetningshyppighed af pneumoni, dehydrering, nedsat svedproduktion, unormale leverfunktionsprøver, otitis media, faryngitis, sinusitis og infektion i de øvre luftveje, hoste, epistaxis og rhinitis, abdominalsmerter, opkastning, udslæt og eksem samt feber i forhold til den voksne population (navnlig hos personer under 12 år) og en lav forekomst af amnesi, forhøjet kreatinin, lymfadenopati og trombocytopeni. Vægttab på 10 % eller derover forekom hos 10,7 % (se pkt. 4.4). I nogle tilfælde af vægttab var der en forsinkelse i overgangen til næste Tanner-stadie og i skeletmodningen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der har været tilfælde med utilsigtet og forsætlig overdosering hos voksne og pædiatriske patienter. I nogle tilfælde var overdoseringen asymptomatisk, specielt hvor opkastning og ventrikelskylning skete omgående. I andre tilfælde blev overdoseringen efterfulgt af symptomer som dødsighed, kvalme, gastritis, nystagmus, myoklonier, koma, bradycardi, nedsat nyrefunktion, hypotension og respirationsdepression. En meget høj plasmakoncentration på 100,1 µg/ml zonisamid blev registreret ca. 31 timer efter, at en patient tog en overdosis af Zonegran og clonazepam. Patienten blev komatøs og havde respirationsdepression, men kom til bevidsthed fem dage senere og havde ingen følgevirkninger.

Behandling

Der findes ingen specifikke antidoter til Zonegranoverdosering. Efter en formodet nylig overdosis kan tømning af maven ved ventrikelskylning eller fremkaldelse af opkastning være indiceret med de sædvanlige forholdsregler til at sikre luftvejene. Almindelig understøttende behandling er indiceret herunder hyppig kontrol af vitale funktioner og tæt observation. Zonisamid har en lang eliminationshalveringstid, så dets virkninger kan være langvarige. Selvom det ikke er undersøgt på formaliseret måde til behandling af overdosering, reducerede hæmodialyse plasmakoncentrationen af zonisamid hos en patient med nedsat nyrefunktion og det kan måske overvejes som behandling af overdosering, hvis det klinisk er indiceret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, andre antiepileptika, ATC-kode: N03AX15

Zonisamid er et benzisoxazolderivat. Det er et antiepileptikum med en svag kulsyreanhydrasevirkning *in-vitro*. Kemisk er det ikke i familie med andre antiepileptika.

Virkningsmekanisme

Zonisamids virkningsmekanisme er ikke fuldt ud klarlagt, men det synes at virke på spændingsfølsomme natrium- og calciumkanaler, hvorved det afbryder synkroniseret neuronfyring, reducerer spredningen af krampeudladninger og afbryder den efterfølgende epileptiske aktivitet. Zonisamid har også en modulerende virkning på GABA-medieret neuronhæmning.

Farmakodynamisk virkning

Zonisamids antikonvulsive virkning er blevet vurderet i forskellige modeller, og hos flere arter med inducerede eller medfødte krampeanfald; zonisamid ser ud til at virke som et bredspektret

antiepileptikum i disse modeller. Zonisamid forebygger maksimale elektroshockkramper og begrænser spredningen af anfald, herunder udbredelsen af anfald fra cortex til subkortikale strukturer, og undertrykker aktiviteten i et epileptisk fokus. I modsætning til phenytoin og carbamazepin virker zonisamid imidlertid fortrinsvis på anfald, der udgår fra cortex.

Klinisk virkning og sikkerhed

Monoterapi til partielle anfald med eller uden sekundær generalisering

Virkingen af zonisamid som monoterapi blev klarlagt i en dobbeltblindet, parallelgruppe non-inferioritets-sammenligning *versus* carbamazepin-depotformulering (PR) hos 583 nydiagnosticerede voksne personer med partielle anfald med eller uden sekundært generaliserede tonisk-kloniske kramper. Personerne blev randomiseret til carbamazepin eller zonisamid og fik behandling i op til 24 måneder afhængigt af respons. Personerne blev titreret til den initiale måldosis på 600 mg carbamazepin eller 300 mg zonisamid. Personer, som fik et anfald, blev titreret til den næste måldosis, dvs. 800 mg carbamazepin eller 400 mg zonisamid. Personer, som fik flere anfald, blev titreret til den maksimale måldosis på 1.200 mg carbamazepin eller 500 mg zonisamid. Personer, som ikke havde anfald i 26 uger på et måldosisniveau, fortsatte med denne dosis i endnu 26 uger.

De vigtigste resultater fra dette studie vises i denne tabel:

Tabel 6 Resultater for virkning i monoterapistudie 310

	Zonisamid	Carbamazepin		
n (ITT-population)	281	300		
Seks måneder uden anfald			Diff	CI _{95 %}
PP-population*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 % ; 3,1 %
ITT-population	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 % ; 1,4 %
≤ 4 anfald i løbet af 3-måneders- <i>baseline</i> perioden	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 % ; 3,7 %
> 4 anfald i løbet af 3-måneders- <i>baseline</i> perioden	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 % ; 5,6 %
Tolv måneder uden anfald				
PP-population	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	- 17,2 % ; 1,5 %
ITT-population	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	- 16,1 % ; 0,7 %
≤ 4 anfald i løbet af 3-måneders- <i>baseline</i> perioden	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 % ; 1,3 %
> 4 anfald i løbet af 3-måneders- <i>baseline</i> perioden	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 % ; 17,4 %

	Zonisamid	Carbamazepin		
n (ITT-population)	281	300		
Undertype af anfald (6 måneders anfaldsfri PP-population)				
Alle partielle	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 % ; 0,0 %
Simple partielle	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 % ; 14,7 %
Komplekse partielle	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 % ; -5,9 %
Alle generaliserede tonisk-kloniske	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 % ; 6,0 %
Sekundære tonisk-kloniske	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 % ; 7,1 %
Generaliserede tonisk-kloniske	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 % ; 10,5 %

PP = pr. protokol-population, ITT = Intent To Treat-population

*Primært endepunkt

Supplerende terapi til behandling af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne

Hos voksne er effekten af Zonegran blevet påvist i 4 dobbeltblindede, placebo-kontrollerede studier i perioder på op til 24 uger med dosering enten én eller 2 gange dagligt. Disse studier viser, at den mediane reduktion i partiel krampefrekvens er relateret til Zonegrandosis med vedvarende effekt i doser på 300-500 mg dagligt.

Pædiatrisk population

Supplerende terapi til behandling af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering hos unge og pædiatriske patienter (6 år og derover)

Hos pædiatriske patienter (på 6 år og derover) er der vist virkning af zonisamid i et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie, der omfattede 207 personer og havde en behandlingsvarighed på op til 24 uger. Der sås en reduktion på 50 % eller derover i forhold til baseline i frekvensen af krampeanfald i perioden på 12 uger med stabil dosis hos 50 % af de zonisamidbehandlede patienter og hos 31 % af de patienter, som fik placebo.

Særlige sikkerhedsmæssige forhold, der forekom i de pædiatriske studier, var: Nedsat appetit og vægttab, lave hydrogencarbonatniveauer, øget risiko for nyresten og dehydrering. Alle disse bivirkninger og specifikt vægttabet kan have skadelige konsekvenser for vækst og udvikling og kan medføre generel forringelse af helbredstilstanden. Der foreligger dog kun begrænsede data om virkningerne på vækst og udvikling på længere sigt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Zonisamid absorberes næsten fuldstændigt efter oral indgift og når almindeligvis maksimal serum- eller plasmakoncentration i løbet af 2 til 5 timer efter indgift. First-pass metabolismen menes at være ubetydelig. Den absolutte biotilgængelighed skønnes at være omkring 100 %. Den orale biotilgængelighed påvirkes ikke af fødeindtagelse, selv om den maksimale plasma- og serumkoncentration kan blive forsinket.

Zonisamid AUC- og C_{max}-værdierne steg næsten lineært efter en enkelt dosis i et doseringsområde på 100-800 mg én gang dagligt og efter multiple doser i et doseringsområde på 100 – 400 mg én gang

dagligt. Stigningen ved *steady-state* var en smule større end forventet på basis af doseringen, sandsynligvis på grund af bindingen af zonisamid til erythrocyterne, en binding med mætningskinetik. *Steady-state* blev opnået i løbet af 13 dage. Akkumulering forekommer i lidt større omfang end forventet i forhold til enkeltdosering.

Fordeling

Zonisamid er bundet 40 - 50 % til menneskelige plasmaproteiner. *In vitro* studier viser, at dette ikke påvirkes af tilstedeværelsen af forskellige antiepileptika (dvs. phenytoin, phenobarbital, carbamazepin og natriumvalproat). Det åbenbare fordelingsvolumen er omkring 1,1 – 1,7 l/kg hos voksne tydende på, at zonisamid i udstrakt grad fordeles til vævene. Erythrocyt/plasma-forholdet er omkring 15 ved lave koncentrationer og omkring 3 ved højere koncentrationer.

Biotransformation

Zonisamid metaboliseres primært af CYP3A4 via en reaktiv spaltning af benzisoxazolringen i moderstoffet, så der dannes 2-sulphamoylacetylphenol (SMAP) samt også ved N-acetylering. Moderstof og SMAP kan yderligere blive glukuronideret. Metabolitterne, som ikke kunne spores i plasma, er helt uden antikonvulsiv virkning. Der er ingen holdepunkter for, at zonisamid inducerer sin egen metabolisme.

Elimination

Zonisamids tilsyneladende clearance ved ligevægt efter oral indgift er ca. 0,70 l/t og den terminale eliminationshalveringstid er ca. 60 timer, når CYP3A4-induktorer ikke er til stede. Eliminationshalveringstiden var uafhængig af dosis og upåvirket af gentagen indgift. Svingninger i serum- eller plasmakoncentrationer i løbet af et dosisinterval er små (< 30 %). Den vigtigste vej for udskillelse af zonisamidmetabolitter og uomdannet lægemiddel er gennem urinen. Den renale clearance af uomdannet zonisamid er forholdsvis lav (ca. 3,5 ml/min). Omkring 15 - 30 % af dosis elimineres uomdannet.

Linearitet/non-linearitet

Eksposeringen for zonisamid øges med tiden, indtil *steady-state* nås efter ca. 8 uger. Ved sammenligning af samme dosisniveau synes patienter med højere total legemsvægt at have lavere serumkoncentrationer ved *steady-state*, men denne virkning synes at være forholdsvis beskeden. Efter justering for virkningerne af legemsvægt synes alder (≥ 12 år) og køn ikke at have nogen virkning på eksposeringen for zonisamid hos epileptiske patienter ved *steady-state*-dosering. Dosisjustering er ikke nødvendig ved administration sammen med andre antiepileptika, herunder CYP3A4-inducere.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Zonisamid reducerer den gennemsnitlige frekvens af krampeanfald i en periode på 28 dage, og reduktionen er proportional (log-lineær) med gennemsnitskoncentrationen af zonisamid.

Specielle patientgrupper

Hos patienter med nedsat nyrefunktion var den renale clearance af enkeltdoser af zonisamid positivt korreleret med creatininclearance. Plasma-AUC for zonisamid blev øget med 35 % hos patienter med creatininclearance <20 ml/min (se også pkt. 4.2.).

Patienter med nedsat leverfunktion: Zonisamids farmakokinetik hos patienter med nedsat leverfunktion er ikke undersøgt tilstrækkeligt.

Ældre: Der blev ikke observeret klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken mellem unge (i alderen 21-40 år) og ældre (65-75 år).

Børn og unge (5-18 år): Begrænsede data tyder på, at farmakokinetikken hos børn og unge, som doseres til *steady-state* med 1, 7 eller 12 mg/kg dagligt i delte doser, er den samme, som blev observeret hos voksne efter korrektion for legemsvægt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Fund, der ikke blev iagttaget i kliniske studier, men blev set hos hunde ved lignende eksponeringsniveauer svarende til klinisk anvendelse, var leverskader (forstørrelse, mørkebrun misfarvning, let hepatocytforstørrelse med koncentriske lamellære legemer i cytoplasmaet og cytoplasmatisk vakuolisering) forbundet med øget metabolisme.

Zonisamid var ikke genotoksisk og er ikke karcinogent.

Zonisamid medførte udviklingsabnormiteter hos mus, rotter og hunde og var dødeligt for fosteret hos aber ved zonisamiddosering og plasmakoncentrationer hos moderen svarende til eller lavere end den terapeutiske koncentration hos mennesker, når det blev indgivet i perioden, hvor organerne anlægges.

I et oralt toksicitetsstudie med gentagne doser hos unge rotter ved eksponeringsniveauer svarende til dem, der ses hos pædiatriske patienter ved den maksimalt anbefalede dosis, sås der fald i legemsvægt, ændringer i renal histopatologi og kliniske patologiparametre samt adfærdsændringer. Det blev skønnet, at ændringer i renal histopatologi og kliniske patologiparametre var forbundet med zonisamids kulsyreanhydrasehæmning. Virkningerne på dette dosisniveau var reversible i perioden med bedring. Ved et højere dosisniveau (systemisk eksponering på 2-3 gange i forhold til den terapeutiske eksponering) var de renale histopatologiske virkninger alvorligere og kun delvist reversible. De fleste bivirkninger, der sås hos unge rotter, svarede til dem, der sås i toksicitetsstudier med gentagne zonisamiddoser til voksne rotter, men renale tubulære hyalindråber og forbigående hyperplasi blev kun set hos unge rotter. På dette højere dosisniveau var der hos unge rotter et fald i vækst, indlæring og udviklingsparametre. Disse virkninger blev anset for sandsynligvis at være forbundet med nedsat legemsvægt og kraftigere farmakologiske virkninger af zonisamid ved den maksimalt tolererede dosis.

Hos rotter sås der et fald i antallet af corpora lutea og implantationssteder ved eksponeringsniveauer, der svarer til den maksimale terapeutiske dosis hos mennesker. Der sås uregelmæssige brunstcykluser og færre levende fostre ved eksponeringsniveauer, der var tre gange højere.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Mikrokrystallinsk cellulose
Hydrogeneret vegetabilsk olie (fra soja)
Natriumlaurylsulfat

Kapselskal

Gelatine
Titandioxid (E171)
Allura red AC (E129)
Sunset yellow FCF (E110)
Shellac
Propylenglycol
Kaliumhydroxid
Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PVDC/aluminium blisters, pakninger med 28, 56, 84, 98 og 196 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Amdipharm Limited
3 Burlington Road,
Dublin 4, D04 RD68
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/04/307/006
EU/1/04/307/004
EU/1/04/307/011
EU/1/04/307/007
EU/1/04/307/008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 10/03/2005
Dato for seneste fornyelse: 21/12/2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

SKYEPHARMA PRODUCTION S.A.S.
Zone Industrielle Chesnes Ouest,
55 rue du Montmurier,
SAINT QUENTIN FALLAVIER,
38070, FRANKRIG

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk -forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zonegran 25 mg kapsel, hård
zonisamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver hårde kapsel indeholder 25 mg zonisamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hydrogeneret vegetabilsk olie (fra soja)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 hårde kapsler
28 hårde kapsler
56 hårde kapsler
84 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Amdipharm Limited
3 Burlington Road,
Dublin 4, D04 RD68
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/04/307/001	14 kapsler
EU/1/04/307/005	28 kapsler
EU/1/04/307/002	56 kapsler
EU/1/04/307/013	84 kapsler

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Zonegran 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blisterpakning

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zonegran 25 mg kapsel, hård
zonisamid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Amdipharm

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zonegran 50 mg kapsel, hård
zonisamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver hårde kapsel indeholder 50 mg zonisamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hydrogeneret vegetabilsk olie (fra soja)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 hårde kapsler
28 hårde kapsler
56 hårde kapsler
84 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Amdipharm Limited
3 Burlington Road,
Dublin 4, D04 RD68
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/04/307/010	14 kapsler
EU/1/04/307/009	28 kapsler
EU/1/04/307/003	56 kapsler
EU/1/04/307/012	84 kapsler

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Zonegran 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blisterpakning

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zonegran 50 mg kapsel, hård
zonisamid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Amdipharm

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zonegran 100 mg kapsel, hård
zonisamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver hårde kapsel indeholder 100 mg zonisamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også hydrogeneret vegetabilsk olie (fra soja), sunset yellow FCF (E110) og allura red AC (E129). Se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 hårde kapsler
56 hårde kapsler
84 hårde kapsler
98 hårde kapsler
196 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Amdipharm Limited
3 Burlington Road,
Dublin 4, D04 RD68
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/04/307/006	28 kapsler
EU/1/04/307/004	56 kapsler
EU/1/04/307/011	84 kapsler
EU/1/04/307/007	98 kapsler
EU/1/04/307/008	196 kapsler

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Zonegran 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blisterpakning

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zonegran 100 mg kapsel, hård
zonisamid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Amdipharm

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Zonegran 25 mg, 50 mg og 100 mg kapsel, hård zonisamid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Zonegran til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Zonegran
3. Sådan skal De tage Zonegran
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Zonegran indeholder det aktive stof zonisamid og anvendes mod epilepsi (et antiepileptikum).

Zonegran anvendes til behandling af anfald, der påvirker en del af hjernen (partielle anfald), og som eventuelt kan efterfølges af et anfald, der påvirker hele hjernen (sekundær generalisering).

Zonegran kan anvendes:

- Som eneste lægemiddel til behandling af anfald hos voksne.
- Sammen med andre antiepileptika til behandling af anfald hos voksne, unge og børn på 6 år og derover.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Zonegran

Tag ikke Zonegran:

- hvis De er allergisk over for zonisamid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Zonegran (angivet i punkt 6).
- hvis De er allergisk over for andre sulfonamid-lægemidler. Eksempler herpå er: sulfonamid-antibiotika, thiaziddiuretika og sulfonamylurinstof-antidiabetika.
- De må ikke bruge denne medicin, hvis De er allergisk over for jordnødder eller soja.

Advarsler og forsigtighedsregler

Zonegran tilhører en gruppe lægemidler (sulfonamider), der kan forårsage alvorlige allergiske reaktioner, alvorligt hududslæt og blodsygdomme, som i meget sjældne tilfælde kan være dødelige (se pkt. 4 Bivirkninger).

Alvorligt udslæt forekommer i forbindelse med behandling med Zonegran, herunder tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom.

Brugen af Zonegran kan føre til høje ammoniakniveauer i blodet, hvilket kan føre til en ændring i hjernefunktionen, især hvis man også tager andre lægemidler, som kan øge ammoniakindholdet (f.eks. valproat), hvis man har en genetisk lidelse, der forårsager ophobning af for meget ammoniak i kroppen

(urinstofcykluslidelse), eller hvis man har leverproblemer. Fortæl det straks til Deres læge, hvis De bliver usædvanligt døsigt eller forvirret.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De tager Zonegran, hvis

- De er yngre end 12 år, da De kan have en større risiko for *nedsat svedproduktion, hedeslag, lungebetændelse og leverproblemer*. Hvis De er yngre end 6 år, frarådes Zonegran til Dem.
- De er ældre, fordi det kan være nødvendigt at justere Deres dosis af Zonegran, og De kan have en større risiko for at udvikle en allergisk reaktion, alvorligt hududslæt, hævede fødder og ben samt kløe, når De tager Zonegran (se pkt. 4 Bivirkninger).
- De har leverproblemer, fordi det kan være nødvendigt at justere Deres dosis af Zonegran.
- De har øjenproblemer, såsom glaukom.
- De har nyreproblemer, fordi det kan være nødvendigt at justere Deres dosis af Zonegran.
- De tidligere har lidt af nyresten, fordi De kan have en forhøjet risiko for at udvikle flere nyresten.
Nedsæt risikoen for nyresten ved at drikke rigeligt med vand.
- De bor et sted eller er på ferie på et sted, hvor det er varmt i vejret. Zonegran kan betyde, at De sveder mindre, så Deres legemstemperatur eventuelt kan stige. **Nedsæt risikoen for hedeslag ved at drikke rigeligt med vand og undgå, at De får det for varmt.**
- De er undervægtig eller har haft et stort vægttab, fordi Zonegran kan betyde, at De taber Dem yderligere. Oplys dette til Deres læge, da det kan være nødvendigt at kontrollere det.
- De er gravid eller kan blive gravid (se punktet "Graviditet, amning og frugtbarhed" for at få yderligere oplysninger).

Hvis et af punkterne gælder for Dem, skal De fortælle det til Deres læge, før De tager Zonegran.

Børn og unge

Tal med lægen om følgende risici:

Forebyggelse af overophedning og dehydrering hos børn

Zonegran kan få Deres barn til at svede mindre og blive overophedet. Hvis barnet ikke behandles, kan det medføre hjerneskade og død. Børn har større risiko for dette end voksne, navnlig i varmt vejr.

Når barnet tager Zonegran:

- Undgå at barnet får det for varmt, navnlig i varmt vejr
- Barnet skal undgå voldsom fysisk udfoldelse, navnlig i varmt vejr
- Giv barnet rigeligt med koldt vand at drikke
- Barnet må ikke tage nogen af følgende lægemidler:

kulsyreanhydrasehæmmere (såsom topiramat og acetazolamid) og lægemidler med antikolinerg virkning (såsom clomipramin, hydroxyzin, diphenhydramin, haloperidol, imipramin og oxybutynin).

Hvis barnets hud føles meget varm, og barnet ikke sveder eller kun sveder lidt, bliver forvirret, har muskelkramper, får hurtig puls eller hurtigt åndedræt:

- Barnet skal flyttes til et køligt sted i skyggen
- Dup barnets hud med køligt (ikke koldt) vand
- Giv barnet koldt vand at drikke
- Søg straks læge.

- Legemsvægt: De skal kontrollere barnets vægt hver måned og kontakte lægens snarest muligt, hvis barnet ikke tager tilstrækkelig på. Zonegran frarådes til børn, som er undervægtige eller har lille appetit, og skal bruges med forsigtighed til børn, som vejer under 20 kg.
- Forhøjet syreniveau i blodet samt nyresten: Disse risici skal reduceres ved at sikre, at barnet drikker tilstrækkeligt vand og ikke tager anden medicin, der kan forårsage nyresten (se Brug af anden medicin). Lægen holder øje med indholdet af hydrogencarbonat i barnets blod og med barnets nyrer (se også punkt 4).

Giv ikke denne medicin til børn på under 6 år, da det ikke vides, om de mulige fordele opvejer risiciene i denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Zonegran

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

- Zonegran skal anvendes med forsigtighed hos voksne, når det tages sammen med lægemidler, der kan give nyresten, som for eksempel topiramid eller acetazolamid. Denne kombination frarådes til børn.
- Zonegran kan øge koncentrationen i blodet af lægemidler som digoxin og quinidin, og det kan være nødvendigt at nedsætte dosis heraf.
- Andre lægemidler såsom phenytoin, carbamazepin, phenobarbital og rifampicin kan nedsætte koncentrationen af Zonegran i blodet, hvilket kan kræve en justering af Deres Zonegrandosis.

Brug af Zonegran sammen med mad og drikke

Zonegran kan tages sammen med eller uden mad.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis De er kvinde i den fødedygtige alder, skal De anvende tilstrækkelig svangerskabsforebyggelse, mens De tager Zonegran og i en måned efter, De er holdt op med Zonegran.

Hvis De planlægger at blive gravid, skal De, før De stopper med at anvende prævention, og før De bliver gravid, tale med Deres læge om muligheden for at skifte til andre egnede behandlinger. Hvis De er gravid eller har mistanke om, at De er gravid, skal De straks fortælle det til Deres læge. De må ikke standse Deres behandling uden at drøfte det med Deres læge.

De må kun tage Zonegran under Deres graviditet, hvis Deres læge siger, at De skal gøre det. Forskning har vist en øget risiko for medfødte misdannelser hos børn af kvinder, der tager medicin mod epilepsi. Risikoen for fødselsdefekter eller neurologiske udviklingsforstyrrelser (problemer med hjernens udvikling) for Deres barn, efter at have taget Zonegran under graviditeten, er ukendt. En undersøgelse har vist, at spædbørn, der er født af mødre, som har brugt zonisamid under graviditeten, var mindre end forventet for alderen ved fødslen sammenlignet med mødre, der kun blev behandlet med lamotrigin. Sørg for, at du har fået alle oplysninger om risici og fordele ved brug af zonisamid mod epilepsi under graviditet.

De må ikke amme, mens De tager, eller i en måned efter, De er holdt op med Zonegran.

Der foreligger ingen kliniske data om zonisamids virkning på menneskets frugtbarhed. Dyrestudier har påvist ændringer i fertilitetsparametre.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Zonegran kan påvirke Deres koncentration og Deres evne til at reagere/respondere og kan få Dem til at blive søvngig, især i begyndelsen af behandlingen eller efter, at Deres dosis er øget. Vær særlig forsigtig, når De fører motorkøretøj eller betjener maskiner, hvis Zonegran påvirker Dem på denne måde.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Zonegran

Zonegran indeholder sunset yellow FCF (E110) og allura red AC (E129)

Zonegran 100 mg kapsel, hård, indeholder en gul farve, som hedder sunset yellow FCF (E110), og en rød farve, som hedder allura red AC (E129), der kan medføre allergiske reaktioner.

Zonegran indeholder sojaolie. De må ikke bruge denne medicin, hvis De er allergisk over for jordnødder eller soja.

3. Sådan skal De tage Zonegran

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede voksendosis

Når De tager Zonegran alene:

- Startdosis er 100 mg én gang dagligt.
- Dette kan øges med op til 100 mg med to ugers intervaller.
- Den anbefalede dosis er 300 mg én gang dagligt.

Når De tager Zonegran sammen med andre antiepileptika:

- Startdosis er 50 mg dagligt indtaget i to lige store doser på 25 mg.
- Denne kan øges med op til 100 mg med en til to ugers mellemrum.
- Den anbefalede daglige dosis er på mellem 300 mg og 500 mg.
- Nogle personer kan reagere på lavere doser. Dosis kan øges langsommere, hvis De får bivirkninger, er ældre, eller hvis De har nyre- eller leverproblemer.

Brug til børn (i alderen 6-11 år) og unge (i alderen 12-17 år), som vejer mindst 20 kg:

- Startdosis er 1 mg pr. kg legemsvægt én gang dagligt.
- Denne dosis kan øges med 1 mg pr. kg legemsvægt med intervaller på 1-2 uger.
- Den anbefalede daglige dosis er 6-8 mg pr. kg for et barn med en legemsvægt på op til 55 kg og 300-500 mg til et barn med en legemsvægt på over 55 kg (hvis den dosis er lavere) én gang dagligt.

Eksempel: Et barn, som vejer 25 kg, skal tage 25 mg én gang dagligt den første uge og derefter øge den daglige dosis med 25 mg i starten af hver uge, indtil der nås en daglig dosis på mellem 150 og 200 mg.

Hvis De mener, at virkningen af Zonegran er for kraftig eller for svag, bør De tale med Deres læge eller apotekspersonalet herom.

- Zonegran kapsler skal synkes hele med vand.
- Kapslerne må ikke tygges.
- Zonegran kan tages én eller to gange dagligt efter lægens anvisning.
- Hvis De tager Zonegran to gange dagligt, skal De tage den ene halvdel af den daglige dosis om morgenen og den anden halvdel om aftenen.

Hvis De har taget for meget Zonegran

Hvis De har taget for meget Zonegran, skal De omgående fortælle det til den, der tager sig af Dem (slægtning eller ven), Deres læge eller apotekspersonalet, eller De skal kontakte den nærmeste skadestue og tage Deres medicin med Dem. De bliver måske søvngig og kan miste bevidstheden. De kan også føle Dem dårlig, have ondt i maven, få muskeltrækninger, øjenbevægelser, være ved at besvime, have en langsommere hjerterytme (puls) og en nedsat åndedræts- eller nyrefunktion. De må ikke selv prøve at køre.

Hvis De har glemt at tage Zonegran

- Hvis De har glemt at tage en dosis, skal De ikke blive fortvivlet. Tag næste dosis, når det er tid.
- De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis De holder op med at tage Zonegran

- Zonegran er beregnet til at blive taget som langtidsbehandling. De må ikke mindske Deres dosis eller ophøre med medicinen, medmindre Deres læge siger det til Dem.
- Hvis Deres læge råder Dem til at ophøre med at tage Zonegran, vil Deres dosis gradvis blive reduceret for at mindske risikoen for flere anfald.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Zonegran tilhører en gruppe lægemidler (sulfonamider), der kan forårsage alvorlige allergiske reaktioner, alvorligt hududslæt og blodsygdomme, som i meget sjældne tilfælde kan være fatale.

Tag omgående kontakt til Deres læge, hvis De:

- har åndedrætsbesvær, får hævelser i ansigtet, af læber eller tunge eller et alvorligt hududslæt, da disse symptomer kan være tegn på, at De har en alvorlig allergisk reaktion.
- har tegn på overophedning: høj kropstemperatur, men kun lidt eller ingen svedproduktion, hurtig puls og åndedræt, muskelkrampe og forvirring.
- har tanker om at skade Dem selv eller begå selvmord. Nogle få mennesker, der er blevet behandlet med medicin mod epilepsi som f.eks. Zonegran, har haft tanker om at skade sig selv eller begå selvmord.
- har muskelsmerter eller føler Dem svag, da dette kan være et tegn på unormal muskelnedbrydelse, der kan føre til nyreproblemer.
- De pludselig får smerter i ryggen eller maven, har smerter ved vandladning (når De tisser) eller bemærker blod i urinen, da dette kan være tegn på nyresten.
- udvikler synsproblemer, såsom øjensmerter eller sløret syn, når De tager Zonegran.

De skal kontakte Deres læge snarest muligt, hvis De:

- får et uforklarligt hududslæt, da dette kan udvikle sig til et mere alvorligt hududslæt eller afskalning af huden.
- føler Dem usædvanlig træt eller feberagtig, får ondt i halsen, hævede kirtler eller bemærker, at De lettere får blå mærker, da dette kan betyde, at De har en blodsygdom.
- har tegn på forhøjet syreniveau i blodet: hovedpine, døsighed, kortåndethed og appetitløshed. Lægen skal eventuelt kontrollere eller behandle dette.

Deres læge kan beslutte, at De skal holde op med at tage Zonegran.

De hyppigste bivirkninger ved Zonegran er lette. De forekommer i løbet af den første behandlingsmåned og bliver sædvanligvis mindre ved fortsat behandling. Hos børn i alderen 6-17 år var bivirkningerne de samme som beskrevet herunder, dog med følgende undtagelser: lungebetændelse, væskemangel (dehydrering), nedsat svedproduktion (almindelig) og unormale prøver for leverfunktion (ikke almindelig).

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- uro, irritabilitet, forvirring, depression
- dårlig muskelkoordinering, svimmelhed, dårlig hukommelse, søvnighed, dobbeltsyn
- appetitløshed, nedsat indhold af hydrogencarbonat i blodet (et stof, der forhindrer at blodet bliver surt)

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- søvnproblemer, mærkelige eller usædvanlige tanker, angst eller følelsesmæssige problemer.

- langsomme tanker, tab af koncentrationsevne, taleforstyrrelser, unormal følelse i huden (sovende fornemmelse), rystelser, ufrivillige øjenbevægelser.
- nyresten.
- hududslæt, kløe, allergiske reaktioner, feber, træthed, influenzalignende symptomer, hårtab.
- ekkymose (blodudtræden, der skyldes blødning fra ødelagte blodkar i huden).
- vægttab, kvalme, fordøjelsesbesvær, mavesmerter, diaré (løs afføring), forstoppelse.
- hævede fødder og ben.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- vrede, aggressivitet, selvmordstanker, selvmordsforsøg.
- opkastning.
- galdeblærebetændelse eller galdesten.
- sten i urinvejene.
- infektion i lungerne/lungebetændelse, urinvejsinfektioner.
- lavt indhold af kalium i blodet og kramper/krampeanfald.

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer):

- hallucinationer, hukommelsestab, dyb bevidstløshed (koma), neuroleptisk malignt syndrom (manglende evne til at bevæge sig, sved, feber, manglende evne til at holde på urin og afføring), status epilepticus (langvarige eller gentagne krampeanfald).
- åndedrætsforstyrrelser, stakåndethed, lungebetændelse.
- betændelse i bugspytkirtlen (stærke smerter i mave eller ryg).
- leverproblemer, nyresvigt, øget indhold af kreatinin i blodet (et affaldsprodukt, som nyrerne normalt burde fjerne).
- alvorlige udslæt eller afskalning af huden (samtidig kan De føle utilpashed eller udvikle feber).
- unormal muskelnedbrydelse (De kan have muskelsmerter eller muskelsvaghed), der kan medføre nyreproblemer.
- hævede lymfekirtler, blodsygdomme (nedsat antal blodceller, der kan øge sandsynligheden for, at De får en infektion og få Dem til at se bleg ud, føle træthed og feberagtig og lettere få blå mærker).
- nedsat svedtendens og hedeslag.
- glaukom, som er en blokering af væske i øjet, hvilket forårsager øget tryk i øjet. Øjensmerter, sløret syn eller nedsat syn kan forekomme og kan være tegn på glaukom.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Brug ikke lægemidlet, hvis kapsler, blisters eller karton er beskadiget, eller hvis der er synlige tegn på forringelse af medicinen. Aflever pakken på apoteket.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zonegran indeholder:

Aktivt stof i Zonegran: zonisamid.

Zonegran 25 mg kapsel, hård, indeholder 25 mg zonisamid. Zonegran 50 mg kapsel, hård, indeholder 50 mg zonisamid. Zonegran 100 mg kapsel, hård, indeholder 100 mg zonisamid.

- Øvrige indholdsstoffer i kapslen: mikrokrySTALLinsk cellulose, hydrogeneret vegetabilsk olie (fra soja) og natriumlaurilsulfat.
- Kapselskallen indeholder: gelatine, titandioxid (E171), shellac, propylenglycol, kaliumhydroxid, sort jernoxid (E172). Endvidere indeholder 100 mg kapslen sunset yellow FCF (E110) og allura red (E129).

Se punkt 2 vedrørende vigtige oplysninger om indholdsstofferne sunset yellow FCF (E110) og allura red AC (E129) og hydrogeneret vegetabilsk olie (fra soja).

Udseende og pakningsstørrelser

- Zonegran 25 mg kapsel, hård, har en hvid uigennemsigtig underdel og en hvid uigennemsigtig overdel, hvorpå der er trykt "ZONEGRAN 25" i sort.
- Zonegran 50 mg kapsel, hård, har en hvid uigennemsigtig underdel og en grå uigennemsigtig overdel, hvorpå der er trykt "ZONEGRAN 50" i sort.
- Zonegran 100 mg kapsel, hård, har en hvid uigennemsigtig underdel og en rød uigennemsigtig overdel, hvorpå der er trykt "ZONEGRAN 100" i sort.

Zonegran kapsler er pakket i blisterpakninger og udleveres i æsker, der indeholder

- 25 mg: 14, 28, 56 og 84 kapsler
- 50 mg: 14, 28, 56 og 84 kapsler
- 100 mg: 28, 56, 84, 98 og 196 kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Amdipharm Limited
3 Burlington Road,
Dublin 4, D04 RD68
Irland
e-mail: medicalinformation@advanzpharma.com

Fremstiller

SKYEPHARMA PRODUCTION S.A.S.
Zone Industrielle Chesnes Ouest,
55 rue du Montmurier,
SAINT QUENTIN FALLAVIER,
38070, FRANKRIG

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Tyskland

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om Zonegran, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Amdipharm Limited

Tél/Tel: +32 (0)28 088 620

България

Amdipharm Limited

Тел.: +44 (0) 208 588 9131

Česká republika

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Danmark

Amdipharm Limited

Tlf: +44 (0) 208 588 9131

Deutschland

Amdipharm Limited

Tel: +49 (0) 800 1840 212

Eesti

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Ελλάδα

Amdipharm Limited

Τηλ: +44 (0) 208 588 9131

España

Ferrer Internacional, S.A.

Tel: +34 93 600 37 00

France

CENTRE SPECIALITES

PHARMACEUTIQUES

Tél: 01.47.04.80.46

Hrvatska

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Ireland

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Ísland

Amdipharm Limited

Sími: ++44 (0) 208 588 9131

Italia

Amdipharm Limited

Tel: +39 02 600 630 37

Κύπρος

Amdipharm Limited

Τηλ: +44 (0) 208 588 9131

Latvija

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Lietuva

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Luxembourg/Luxemburg

Amdipharm Limited

Tél/Tel: +44 (0) 208 588 9131

Magyarország

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Malta

Amdipharm Limited

+44 (0) 208 588 9131

Nederland

Amdipharm Limited

Tel: +31 (0) 208 08 3206

Norge

Amdipharm Limited

Tlf: +44 (0) 208 588 9131

Österreich

Amdipharm Limited

Tel: +43 (0) 800 298 022

Polska

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Portugal

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

România

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Slovenija

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Slovenská republika

Amdipharm Limited

Tel.: +44 (0) 208 588 9131

Suomi/Finland

Amdipharm Limited

Puh/Tel: +44 (0) 208 588 9131

Sverige

Amdipharm Limited

Tel: +46 (0)8 408 38 440

United Kingdom (Northern Ireland)

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Denne indlægsseddel blev senest ændret

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Bilag IV

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for zonisamid er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

‘Anvendelse under graviditet’ er en vigtig potentiel risiko ved zonisamid. Zonisamid må ikke anvendes under graviditet eller til kvinder i den fertile alder, der ikke anvender effektiv kontraktion, medmindre det er klart nødvendigt, og kun hvis den potentielle fordel vurderes at retfærdiggøre risikoen for fosteret. Kliniske data om de potentielle risici for medfødt misdannelse og neuroudviklingsmæssige forstyrrelser i forbindelse med anvendelse af zonisamid under graviditet er meget begrænset, og disse risici kendes endnu ikke. Den aktuelle produktinformation angiver, at den potentielle risiko ved anvendelse af zonisamid under graviditet hos mennesker er ukendt, den henviser dog ikke specifikt til risiciene for medfødt misdannelse og neuroudviklingsmæssige forstyrrelser. Det vurderes, at produktinformationen klart skal afspejle den aktuelle tilgængelige videnskabelige viden i relation til disse potentielle risici for at sikre, at sundhedspersoner og patienter er tilstrækkeligt informeret om, hvad man ved om risiciene i forbindelse med anvendelse under graviditet. Endvidere er der behov for ændring af risikominimeringstiltagene i forbindelse med anvendelse til kvinder i den fertile alder og under graviditet, der er anført i produktinformationen. I lyset af kravet til kvinder i den fertile alder om at anvende effektiv kontraktion gennem behandlingen og usikkerhederne om risiciene for fosteret i forbindelse med anvendelse under graviditet bør en graviditetstest overvejes før behandlingsstart for at udelukke graviditet, som det anbefales for andre antiepileptika. Ydermere skal produktinformationen klart afspejle, at en fornyet evaluering af antiepileptisk behandling skal finde sted før undfangelse og før afbrydelse af anvendelse af kontraktion, mens behovet for hastegennemgang af patientens behandlende læge i tilfælde af mistanke om eller bekræftet graviditet klart skal afspejles i produktinformationen. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder zonisamid, skal ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for zonisamid er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder zonisamid, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.