

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zonegran 25 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 25 mg zonisamiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks kõvakapsel sisaldab 0,75 mg hüdrogeenitud taimeõli (sojaoast)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Valge läbipaistmatu kapslikeha ja valge läbipaistmatu kapslikaas, millele on trükitud mustaga logo ja „ZONEGRAN 25”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zonegran on näidustatud

- monoteraapiana esmakordselt diagnoositud epilepsiaga täiskasvanutele, kellel esinevad partsiaalsed epilepsiahood sekundaarse generaliseerumisega või ilma (vt lõik 5.1);
- adjuvantravina täiskasvanutele, noorukitele, ning lastele vanuses 6 aastat ja vanemad, kellel esinevad partsiaalsed epilepsiahood sekundaarse generaliseerumisega või ilma.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine – täiskasvanud

Annuse eskaleerimine ja säilitav ravi

Zonegran'i võib täiskasvanutel kasutada monoteraapiana või lisada olemasolevale ravile. Annust tiitritakse kliinilise toime põhjal. Soovitavad eskaleeritavad ja säilitava ravi annused on esitatud tabelis 1. Mõnel patsiendil, eriti neil, kes ei kasuta CYP3A4 indutseerivaid ravimeid, võib tekkida ravivastus ka väiksemate annustega.

Ravi lõpetamine

Zonegran-ravi lõpetamine peab toimuma järk-järgult (vt lõik 4.4). Kliinilistes uuringutes täiskasvanud patsientidega on annuseid vähendatud 100 mg võrra ühenädalaste intervallidega, korrigeerides samal ajal (vajaduse korral) ka teiste epilepsiaravimite annuseid.

Tabel 1 Täiskasvanud – annuse eskaleerimise ja säilitava ravi soovitatav raviskeem

Raviskeem	Tiitrimisetapp			Tavaline säilitava ravi annus
	1. + 2. nädal	3. + 4. nädal	5. + 6. nädal	
Monoteraapia – esmakordselt diagnoositud täiskasvanud patsiendid	100 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	200 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	300 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	300 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas). Kui vajatakse suuremat annust: suurendada kahenädalaste intervallidega 100 mg võrra kuni maksimaalselt 500 mg-ni.
Lisaravi - CYP3A4 indutseerivate ainetega (vt lõik 4.5)	1. nädal 50 mg ööpäevas (jagatuna kaheks annuseks)	2. nädal 100 mg ööpäevas (jagatuna kaheks annuseks)	3. kuni 5. nädal Suurendada ühenädalaste intervallidega 100 mg võrra	300 kuni 500 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas või jagatuna kaheks annuseks).
- ilma CYP3A4 indutseerivate aineteta; või neeru- või maksafunktsiooni puudulikkuse korral	1. + 2. nädal 50 mg ööpäevas (jagatuna kaheks annuseks)	3. + 4. nädal 100 mg ööpäevas (jagatuna kaheks annuseks)	5. kuni 10. nädal Suurendada kahenädalaste intervallidega kuni 100 mg võrra	300 kuni 500 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas või jagatuna kaheks annuseks). Mõnel patsiendil võib ravivastus tekkida väiksemate annustega.

Zonegran'i üldised annustamissoovitused patsientide erirühmadesLapsed (6-aastased ja vanemad)*Annuse eskaleerimine ja säilitusannus*

Zonegran tuleb lisada 6-aastaste ja vanemate laste olemasolevale ravile. Annust tuleb tiitrida kliinilise toime põhjal. Soovitatavad eskaleeritud ja säilitavad annused on esitatud tabelis 2. Osal patsientidest, eriti neil, kes ei kasuta CYP3A4-indutseerivaid aineid, võib ravivastus tekkida väiksemate annustega.

Arstid peavad juhtima laste ja nende vanemate/hooldajate tähelepanu patsiendi hoiatustele (vt pakendi infolehe lõpus) kuumarabanduse vältimise kohta (vt lõik 4.4 „Lapsed”).

Tabel 2 Lapsed (6-aastased ja vanemad) – soovitud annuse eskaleerimiseks ja säilitavaks raviskeemiks

Raviskeem	Tiitrimisfaas		Tavaline säilitusannus	
	1. nädal	2. kuni 8. nädal	Patsiendid kehakaaluga 20 kuni 55 kg ^a	Patsiendid kehakaaluga > 55 kg
Lisaravi - CYP3A4-indutseerivate ainetega (vt lõik 4.5)	1 mg/kg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	Suurendada nädalase intervalliga 1 mg/kg kaupa	6 kuni 8 mg/kg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	300...500 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas)
- ilma CYP3A4-indutseerivate aineteta	1. + 2. nädal 1 mg/kg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	≥ 3. nädal Suurendada kahenädalase intervalliga 1 mg/kg kaupa	6 kuni 8 mg/kg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	300...500 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas)

Märkus:

- a. Raviannuse tagamiseks tuleb jälgida lapse kehakaalu ja kehakaalu muutudes kuni kehakaaluni 55 kg annus üle vaadata. Annustamisskeem on 6...8 mg/kg ööpäevas maksimaalse annuseni 500 mg ööpäevas.

Zonegran'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 6 aasta või kehakaaluga vähem kui 20 kg ei ole veel tõestatud.

Kliiniliste uuringute andmed patsientide kohta kehakaaluga vähem kui 20 kg on piiratud. Seetõttu tuleb olla 6-aastaste ja vanemate ja vähem kui 20 kg kaaluvate laste ravimisel ettevaatlik.

Zonegrani saadaolevate kapslite tugevuste korral ei ole arvatud annust alati võimalik täpselt saavutada. Sel juhul on soovitatav Zonegrani koguannus ümardada lähima väiksema või suurema annuseni, mida on võimalik saavutada Zonegrani saadaolevate kapslite tugevustega (25 mg, 50 mg ja 100 mg).

Ravi lõpetamine

Zonegran-ravi lõpetamine peab toimuma järk-järgult (vt lõik 4.4). Kliinilistes uuringutes lastega toimus annuse allatiitrimine annuse vähendamise teel nädalase intervalliga ligikaudu 2 mg/kg kaupa (s.t tabelis 3 esitatud ajakava järgi).

Tabel 3 Lapsed (6-aastased ja vanemad) – allatiitrimise soovitatav ajakava

Kehakaal	Vähendada kord nädalas järgmiste astmete kaupa:
20...28 kg	25 kuni 50 mg ööpäevas*
29...41 kg	50 kuni 75 mg ööpäevas*
42...55 kg	100 mg ööpäevas*
> 55 kg	100 mg ööpäevas*

Märkus:

- * Kõik annused võetakse üks kord ööpäevas.

Eakad

Eakate patsientide ravi alustamisel peab olema ettevaatlik, sest teave Zonegran'i kasutamise kohta neil patsientidel on piiratud. Ravi määramisel tuleb võtta arvesse ka Zonegran'i ohutuse profiili (vt lõik 4.8).

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik, sest teave ravimi kasutamise kohta neil patsientidel on piiratud ning võib osutada vajalikuks tiitrida Zonegran'i aeglasemalt. Kuna zonisamiid ja selle metaboliidid erituvad neerude kaudu, tuleb selle kasutamine katkestada, kui patsiendil tekib äge neerupuudulikkus või täheldatakse seerumi kreatiniinitaseme kliiniliselt olulist püsivat tõusu.

Neerukahjustusega patsientidel oli zonisamiidi ühekordsete annuste neerukliirens positiivses korrelatsioonis kreatiniini kliirensiga. Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens oli < 20 ml/min, suurenes zonisamiidi vereplasma kontsentratsioonikõvera alune pindala 35% võrra.

Maksakahjustusega patsiendid

Kasutamist maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Seepärast ei soovitata ravimit raske maksakahjustusega patsientidel kasutada. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik ja võib osutada vajalikuks tiitrida Zonegran'i aeglasemalt.

Manustamisviis

Zonegran'i kõvakapslid on suukaudsed.

Toidu mõju

Zonegran'i võib võtta toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine või sulfoonamiidide suhtes.

Zonegran sisaldab hüdrogeenitud taimeõli (sojaoast). Patsiendid, kes on maapähkli või soja suhtes allergilised, ei tohi seda ravimit võtta.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seletamatu lööve

Seoses Zonegran-raviga esineb tõsiseid lööbeid, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomi juhte.

Patsientidel, kellel tekib muude põhjustega mitteseletatav lööve, tuleb kaaluda Zonegran'i kasutamise lõpetamist. Kõiki patsiente, kellel tekib Zonegran'i kasutamise ajal lööve, tuleb hoolikalt jälgida, olles eriti ettevaatlik patsientide suhtes, kes kasutavad samal ajal muid epilepsiaavastaseid aineid, mis võivad iseseisvalt nahalöövet põhjustada.

Epilepsiahood ravi lõpetamisel

Kehtiva kliinilise tava kohaselt tuleb epilepsiahaigete ravi Zonegran'iga lõpetada annuse järkjärgulise vähendamise teel, et vähendada epilepsiahoogude võimalust ravi lõpetamisel. Ei ole piisavalt andmeid samaaegselt kasutatavate täiendavate epilepsiaravimite kasutamise lõpetamise kohta üleminekuks monoterapiale Zonegran'iga pärast seda, kui epilepsiahood on Zonegran'i kasutamisega kontrolli alla saadud. Seepärast tuleb olla samaaegselt kasutatavate epilepsiaravimite kasutamise lõpetamisel ettevaatlik.

Reaktsioonid sulfoonamiididele

Zonegran on bensisoksasooli derivaat, mis sisaldab sulfoonamiidrühma. Sulfoonamiidrühma sisaldavate ravimpreparaatidega seostatakse muu hulgas järgmisi raskeid immuunsusel põhinevaid

kõrvaltoimeid: lööve, allergiline reaktsioon ja olulised hematoloogilised häired nagu aplastiline aneemia, mis väga harva võib lõppeda surmaga.

On esinenud agranulotsütoosi, trombotsütopeeniat, leukopeeniat, aplastilist aneemiat, pantsütopeeniat ja leukotsütoosi. Nende nähtude ning annuse ja ravi kestuse vahelise võimaliku seose hindamiseks ei ole piisavalt teavet.

Age müoopia ja sekundaarne kinnise nurga glaukoom

Zonisamiidi kasutataval täiskasvanud ja lapspatsientidel on esinenud sekundaarse kinnise nurga glaukoomiga kaasneva ägeda müoopiana väljenduvat sündroomi. Sümptomiteks on ägedalt algav nägemisteravuse vähenemine ja/või silmavalu. Oftalmoloogilisteks leidudeks võivad olla muu hulgas müoopia, madalaks muutuv eeskamber ja silma hüperemia (punetus) ning silma siserõhu tõus. Selle sündroomiga võib kaasneda supratsiliaarne efusioon, mis põhjustab läätse ja vikerkesta ettepoole nihkumist, koos sekundaarse kinnise nurga glaukoomiga. Sümptomid võivad tekkida mõne tunni või nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Ravi hõlmab zonisamiidi kasutamise lõpetamist niipea kui raviarsti otsuse kohaselt võimalik ja sobivaid meetmeid silma siserõhu vähendamiseks. Igasuguse etioloogiaga silmasisese rõhu tõusu ravimata jätmisel võivad olla tõsised tagajärjed, sealhulgas nägemise püsiv kaotus. Zonisamiidi kasutamisel patsientidel, kellel on esinenud silmade häireid, tuleb olla ettevaatlik.

Enesetapuga seotud mõtted ja käitumine

Epilepsiaravimite kasutamisel ravis mitme näidustuse puhul on patsientidel esinenud enesetapuga seotud mõtteid ja käitumist. Epilepsiaravimite randomiseeritud ja platseebo-kontrolliga uuringute metaanalüüs on samuti näidanud enesetapuga seotud mõtete ja käitumise riski vähest kasvu. Selle riski mehhanism ei ole teada ning kättesaadavate andmete kohaselt ei ole selle riski suurenemise võimalus välistatud ka Zonegran'i kasutamisel.

Seepärast tuleb patsiente jälgida enesetapuga seotud mõtete ja käitumise suhtes ning kaaluda sobiva ravi kasutamist. Patsientidele (ja nende hooldajatele) tuleb soovitada pidada enesetapuga seotud mõtete ja käitumise nähtude korral nõu arstiga.

Neerukivid

Osal patsientidest, eriti neil, kellel on eelsoodumus nefrolitiaasi tekkeks, võib olla suurem risk neerukivide ning nendega seotud nähtude ja sümptomite, näiteks neerukoolikute, neeruvälude või küljevalude tekkimiseks. Nefrolitiaas võib põhjustada kroonilist neerukahjustust. Nefrolitiaasi riskitegurid on muu hulgas neerukivide varasem esinemine, nefrolitiaasi esinemine perekonnas ja hüperkaltsiuria. Ühegi nimetatud riskiteguri põhjal ei ole võimalik prognoosida neerukivide moodustumist zonisamiidravi ajal. Peale selle võib risk olla suurem patsientidel, kes kasutavad muid nefrolitiaasiga seotud ravimeid. Kivide moodustumise riski võib aidata vähendada vedelikutarbimise ja uriini eritumise suurendamine, eriti riskiteguritega patsientidel.

Metaboolne atsidoos

Zonegran-raviga on seostatud hüperklorreemilist normaalse anioonide vahega metaboolset atsidoosi (s.t seerumi bikarbonaatide taseme langust alla normaalse vahemiku kroonilise respiratoorse alkaloosi puudumisel). See metaboolne atsidoos on põhjustatud bikarbonaatide renaalset kaotusest zonisamiidi inhibeeriva toime tõttu süsinikanhüdraasile. Seda elektrolüütide tasakaalu häiret täheldati Zonegran'i kasutamisel platseebo-kontrolliga kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsel perioodil. Zonisamiidist põhjustatud metaboolne atsidoos tekib tavaliselt ravi alustades varakult, kuid võib tekkida ka kogu ravi kestel. Bikarbonaatide taseme alanemine on tavaliselt vähene kuni mõõdukas (täiskasvanute annuse 300 mg ööpäevas puhul on vähenemine keskmiselt ligikaudu 3,5 mEq/l), harva raskekujulisem. Zonisamiidi bikarbonaatide taset vähendavat toimet võivad täiendada seisundid või ravid, mis tekitavad eelsoodumust atsidoosile (nt neeruhaigus, rasked respiratoorsed häired, *status epilepticus*, diarröa, operatsioon, ketogeenne dieet või ravimid).

Zonisamiidi toimel metaboolse atsidoosi tekkimise oht näib olevat sagedam ja raskekujulisem noorematel patsientidel. Seerumi bikarbonaaditasemeid tuleb piisavalt hinnata ja jälgida zonisamiidi kasutataval patsientidel, kellel on olemasolevaid haigusi, mis võivad atsidoosi riski suurendada, või on suurenenud metaboolse atsidoosi kahjulike tagajärgede risk või on metaboolsele atsidoosile viitavaid sümptomeid. Metaboolse atsidoosi tekkimisel ja püsimisel tuleb kaaluda Zonegran'i annuse vähendamist või kasutamise katkestamist (järgjärgulise lõpetamise või raviannuse vähendamise teel), sest võib tekkida osteopeenia.

Kui hoolimata atsidoosi püsimisest otsustatakse patsiendil ravi Zonegran'iga jätkata, tuleb kaaluda leeliselist ravi.

Zonegran'i kasutamisel tuleb olla ettevaatlik täiskasvanud patsientide puhul, kes saavad samaaegset ravi süsiniku anhüdraasi inhibiitoritega, näiteks topiramaadi või atsetasoolamiidiga, sest farmakodünaamilise koostoime välistamiseks ei ole piisavalt andmeid (vt ka lõik 4.4 „Lapsed“ ja lõik 4.5).

Kuumarabandus

Põhiliselt lastel on esinenud higistamise vähenemist ja kehatemperatuuri tõusu (vt hoiatusi lõik 4.4 „Lapsed“). Ettevaatlik peab olema Zonegran'i määramisel täiskasvanutele koos teiste ravimpreparaatidega, mis kalduvad tekitama patsientidel kuumusega seotud häireid; nende hulka kuuluvad süsiniku anhüdraasi inhibiitorid ja antikolinergilise toimega ravimpreparaadid (vt ka lõik 4.4 „Lapsed“).

Pankreatiit

Kui Zonegran'i kasutataval patsientidel tekivad pankreatiidi kliinilised nähud ja sümptomid, on soovitatav jälgida pankrease lipaasi- ja amülaasitaset. Kui pankreatiit on ilmne ja puuduvad teised selged põhjused, on soovitatav kaaluda Zonegran'i kasutamise katkestamist ja sobiva ravi alustamist.

Rabdomüolüüs

Kui Zonegran'i kasutataval patsientidel tekib tugev lihasvalu ja/või nõrkus palavikuga või ilma, on soovitatav hinnata lihaskahjustuse markereid, sealhulgas seerumi kreatiinfosfokinaasi ja aldolaasi tasemeid. Kui need on tõusnud ja ei ole muid ilmseid põhjuseid nagu trauma või *grand mal* epilepsiahood, on soovitatav kaaluda Zonegran'iga ravi katkestamist ja sobiva ravi alustamist.

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad kasutama ravi ajal Zonegran'iga ja ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6). Fertiilses eas naised, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, ei tohi Zonegran'i kasutada, välja arvatud, kui see on hädavajalik, ning vaid sel juhul, kui risk lootele on põhjendatav ravist saadava potentsiaalse kasuga. Fertiilses eas naised peavad konsulteerima eriarstiga Zonegran'i võimalike toimete suhtes lootele, ning enne ravi alustamist tuleb patsiendiga arutada neid riske võrreldes ravi kasulikkusega. Rasestuda soovivaltel naistel peab eriarst ravi Zonegran'iga ümber hindama ja kaaluma muid ravivõimalusi. Zonegran'iga patsiente raviv arst peab tagama patsientide täieliku teadlikkuse vajadusest kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ning otsustama kliinilise hindamise teel, kas suukaudsed rasestumisvastased vahendid või suukaudsete rasestumisvastaste vahendite komponentide annused on konkreetse patsiendi kliinilist seisundit arvestades piisavad.

Kehakaal

Zonegran võib põhjustada kehakaalu langust. Kui patsiendi kehakaal hakkab vähenema või ta on selle ravimi kasutamise ajal alakaaluline, võib kaaluda toidulisandi kasutamist või toidukoguste suurendamist. Kehakaalu olulise ebasoovitava vähenemise korral tuleb kaaluda Zonegran'i kasutamise lõpetamist. Kehakaalu langus võib olla tõsisem lastel (vt lõik 4.4 „Lapsed“).

Lapsed

Eespool mainitud hoiatused ja ettevaatusabinõud on kohaldatavad ka noorukite ja laste suhtes. Allpool mainitud hoiatused ja ettevaatusabinõud on asjakohasemad laste ja noorukite puhul.

Kuumarabandus ja dehüdratsioon

Ülekuumenemise ja dehüdratsiooni vältimine lastel

Zonegran võib lastel põhjustada higistamise vähenemist ja ülekuumenemist, mis võib lapse ravimata jäämisel põhjustada ajukahjustust ja surma. See risk on kõige suurem lastel, eriti kuumas ilmaga.

Zonegran'i manustamisel lapsele:

- hoidke lapse keha jahedana, eriti kuumas ilmaga
- peab laps hoiduma rasketest kehalistest pingutustest, eriti kuumas ilmaga
- peab laps jooma palju külma vett
- ei tohi laps võtta järgmisi ravimeid:

süsiniku anhüdraasi inhibiitorid (näiteks topiramaat ja atsetasoolamiid) ja antikolinergilised ained (näiteks klomipramiin, hüdroksüsiin, difenhüdramiin, haloperidool, imipramiin ja oksübutüniin).

JÄRGMISTEL JUHTUDEL VAJAB LAPS KIIRESTI ARSTIABI

Kui nahk tundub väga kuum ja laps higistab vähe või ei higista üldse, lapsel tekib segasus, tekivad lihaskrambid või südametegevuse või hingamise kiirenemine:

- viige laps jahedasse, varjulisse kohta
- hoidke lapse nahk veega jahedana
- andke lapsele juua külma vett

Põhiliselt lastel on esinenud higistamise vähenemist ja kehatemperatuuri tõusu. Mõnel juhul diagnoositi haiglaravi vajav kuumarabandus. On esinenud kuumarabanduse juhtumeid, mille puhul vajati haiglaravi ja mis lõppesid surmaga. Enamik juhtumeid esines sooja ilmaga perioodidel. Arst peab arutama patsientide ja nende hooldajatega kuumarabanduse võimalikku tõsidust, seda põhjustavaid olukordi ning meetmeid, mida selle nähtude või sümptomite tekkimisel võtta. Patsiente või nende hooldajaid tuleb hoiatada, et nad olenevalt patsiendi seisundist jälgiksid hoolikalt hüdreeritust ja väldiksid viibimist äärmuslikel õhutemperatuuridel ja suuri füüsilisi pingutusi. Ravi määraja peab ka juhtima laste ja nende vanemate/hooldajate tähelepanu nõuannetele, mis on antud pakendi infolehel kuumarabanduse ja ülekuumenemise vältimise kohta lastel. Dehüdratsiooni, oligohüdroosi või kõrgeenenud kehatemperatuuri nähtude või sümptomite korral tuleb kaaluda Zonegran-ravi katkestamist.

Zonegran'i ei tohi kasutada lisaravimina lastel, kellel kasutatakse muid ravimeid, mis põhjustavad eelsoodumust kuumusega seotud häiretele; need on muu hulgas süsiniku anhüdraasi inhibiitorid ja antikolinergilise toimega ravimid.

Kehakaal

Üldseisundi halvenemist põhjustanud kehakaalu kaotust ja epilepsiaravimite võtmata jätmist on seostatud ühe surmajuhtumiga (vt lõik 4.8). Zonegran'i ei soovitata kasutada alakaalulistel (määratletud vanuse suhtes korrigeeritud Maailma Terviseorganisatsiooni kehamassiindeksi kategooriate järgi) või halvenenud söögiisuga lastel.

Kehakaalu langust esineb vanuserühmades ühtlaselt (vt lõik 4.8); kuid arvestades kehakaalu languse võimalikku tõsidust lastel, tuleb kehakaalu selles populatsioonis jälgida. Kui patsiendi kehakaal ei suurene kasvutabelite kohaselt, tuleb kaaluda toidulisandi kasutamist või toidukoguste suurendamist, vastasel juhul tuleb Zonegran-ravi katkestada.

Kliiniliste uuringute andmed patsientide kohta kehakaaluga vähem kui 20 kg on piiratud. Seetõttu tuleb olla 6-aastaste ja vanemate ja vähem kui 20 kg kaaluvate laste ravimisel ettevaatlik. Kehakaalu languse pikaajaline mõju laste kasvule ja arengule ei ole teada.

Metaboolne atsidoos

Zonisamiidist põhjustatud metaboolse atsidoosi tekkimise risk näib olevat sagedam ja raskem lastel ja noorukitel. Neil rühmadel tuleb sobival viisil hinnata ja jälgida seerumi bikarbonaatide tasemeid (täielikku hoiatust vt lõik 4.4 „Metaboolne atsidoos”; bikarbonaatide taseme languse esinemissagedust vt lõik 4.8). Bikarbonaatide taseme languse pikaajaline mõju kasvule ja arengule ei ole teada.

Zonegran'i ei tohi kasutada samaaegse ravimina lastel, kes kasutavad muid süsiniku anhüdraasi inhibiitoreid, nagu topiramaat ja atsetasoolamiid (vt lõik 4.5).

Neerukivid

Lastel on esinenud neerukive (vt hoiatusi lõik 4.4 „Neerukivid”). Osal patsientidest, eriti neil, kellel on eelsoodumus nefrolitiaasi tekkeks, võib olla suurem risk neerukivide ning nendega seotud nähtude ja sümptomite, näiteks neerukoolikute, neeruvälude või küljevalude tekkimiseks. Nefrolitiaas võib põhjustada kroonilist neerukahjustust. Nefrolitiaasi riskitegurid on muu hulgas neerukivide varasem esinemine, nefrolitiaasi esinemine perekonnas ja hüperkaltsiuria. Ühegi nimetatud riskiteguri põhjal ei ole võimalik prognoosida neerukivide moodustumist zonisamiidravi ajal.

Kivide moodustumise riski võib aidata vähendada vedelikutarbimise ja uriini eritumise suurendamine, eriti riskiteguritega patsientidel. Arst peaks vajaduse korral neerude seisundit ultraheliuuringuga kontrollima. Neerukivide avastamisel tuleb Zonegran-ravi katkestada.

Maksa funktsioonihäire

Lastel ja noorukitel on esinenud maksa ja sapi talitluse parameetrite, näiteksalaniini aminotransferaasi (ALAT), aspartaadi aminotransferaasi (ASAT), gamma-glutamüültransferaasi (GGT) ja bilirubiini tasemete tõusu, kuid normaalse taseme ülempiiri ületavate väärtuste osas järjekindlat suundumust ei täheldatud. Maksanähu kahtluse korral tuleb siiski maksa funktsiooni hinnata ja kaaluda Zonegran-ravi katkestamist.

Kognitiivsed häired

Epilepsiahaigete kognitiivseid häireid on seostatud olemasoleva patoloogiaga ja/või kasutatavate epilepsiaravimitega. Zonisamiidi platseebokontrollitud uuringus laste ja noorukitega oli kognitiivsete häiretega patsientide osakaal zonisamiidi rühmas arvuliselt suurem kui platseeborühmas.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Zonegran'i toime tsütokroom P450 ensüümidele

In vitro uuringutes inimese maksa mikrosoomidega ei esinenud või esines vähesel määral tsütokroom P450 isosüümide 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 või 3A4 inhibeerimist (< 25%) zonisamiidi tasemetel, mis ületasid ligikaudu kaks korda või rohkem kliiniliselt olulisi seondumata seerumikontsentratsioone. Seepärast Zonegran eeldatavasti ei mõjuta teiste tsütokroom P450 poolt vahendatavate ravimite farmakokineetikat, nagu seda on demonstreeritud karbamasepiini, fenütoiini, etünüülöstradioli ja desipramiini puhul *in vivo*.

Zonegran'i võimalik mõju teistele ravimitele

Epilepsiaravimid

Epilepsiahaigetel ei avaldanud Zonegran'i stabiilsed annused kliiniliselt olulist farmakokineetilist mõju karbamasepiinile, lamotrigiinile, fenütoiinile ega naatriumvalproaadile.

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid

Kliinilistes uuringutes tervete uuringus osalejatega ei mõjutanud Zonegran'i stabiilsed annused kombinatsioonis suukaudse rasestumisvastase vahendiga etünüülöstradioli ega noretisterooni kontsentratsioone seerumis.

Süsiniku anhüdraasi inhibiitorid

Zonegran'i kasutamisel täiskasvanud patsientidel, keda ravitakse samaaegselt süsiniku anhüdraasi inhibiitorite, näiteks topiramaadi ja atsetasoolamiidiga, peab olema ettevaatlik, sest võimaliku farmakodünaamilise koostoime välistamiseks ei ole piisavalt andmeid (vt lõik 4.4).

Zonegran'i ei tohi kasutada samaaegse ravimina lastel, kes kasutavad muid süsiniku anhüdraasi inhibiitoreid, nagu topiramaat ja atsetasoolamiid (vt lõik 4.4 „Lapsed”).

P-gp substraat

In vitro uuringu kohaselt on zonisamiid nõrk P-gp (MDR1) inhibiitor, mille IC₅₀ on 267 µmol/l, ning zonisamiid võib teoreetiliselt potentsiaalselt mõjutada selliste ainete farmakokineetikat, mis on P-gp substraadid. Ettevaatlik peab olema zonisamiidiga ravi alustades või lõpetades või zonisamiidi annuste muutmisel patsientidel, kes saavad samal ajal ravimeid, mis on P-gp substraadid (nt digoksiin, kinidiin).

Ravimite võimalikud koostoimed Zonegran'iga

Kliinilistes uuringutes lamotrigiiniga koos manustamisel ei ilmnunud mõju zonisamiidi farmakokineetikale. Zonegran'i kasutamisel koos teiste ravimpreparaatidega, mis võivad põhjustada urolitiaasi, võib suureneda neerukivide tekkimise risk; seetõttu tuleks vältida nende ravimpreparaatide samaaegset manustamist.

Zonisamiidi metaboliseerivad osaliselt CYP3A4 (redutseeriv lõhustamine), samuti N-atsetüül-transferaasid ja konjugatsioon glükuroonhappega; seepärast võivad neid ensüüme indutseerivad või inhibeerivad ained zonisamiidi farmakokineetikat mõjutada:

- Ensüümide indutseerimine. Epilepsiahaigetel, kes saavad CYP3A4 indutseerivaid ravimeid nagu fenütoiin, karbamasepiin ja fenobarbitoon, on zonisamiidi mõju väiksem. Zonegran'i lisamisel olemasolevale ravile ei ole need toimed tõenäoliselt kliiniliselt olulised; kuid zonisamiidi kontsentratsiooni võib mõjutada samaaegselt kasutatava CYP3A4 indutseeriva epilepsiaravimi või muu ravimi ärajätmine või kasutusele võtmine või selle annuse korrigeerimine, mistõttu võib osutuda vajalikuks Zonegran'i annuse korrigeerimine. Rifampitsiin on tugev CYP3A4 indutseerija. Kui koosmanustamine on vajalik, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja vajaduse korral Zonegran'i ja teiste CYP3A4 substraatide annuseid korrigeerida.
- CYP3A4 inhibeerimine. Kliiniliste andmete põhjal näib, et teadaolevad spetsiifilised või mittespetsiifilised CYP3A4 inhibiitorid ei mõjuta kliiniliselt oluliselt zonisamiidi farmakokineetilisi parameetreid. Nii ketokonasooli (400 mg ööpäevas) kui ka tsimetidiini (1200 mg ööpäevas) stabiilsed annused ei avaldanud kliiniliselt olulist mõju zonisamiidi farmakokineetikale tervetel uuringus osalejatel. Seepärast ei peaks olema vajadust muuta Zonegran'i annust selle manustamisel koos teadaolevate CYP3A4 inhibiitoritega.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised

Fertiilses eas naised peavad kasutama ravi ajal Zonegran'iga ja ühe kuu jooksul pärast ravi efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Fertiilses eas naised, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, ei tohi Zonegran'i kasutada, välja arvatud, kui see on hädavajalik, ning vaid sel juhul, kui risk lootele on põhjendatav ravist saadava potentsiaalse kasuga. Zonisamiidiga ravitavad fertiilses eas naised peavad

konsulteerima eriarstiga. Rasestuda soovivatel naistel peab eriarst ravi zonisamiidiga ümber hindama ja kaaluma muid ravivõimalusi.

Nagu teistegi epilepsiaravimite puhul, tuleb vältida zonisamiidravi järsku katkestamist, sest see võib kutsuda esile läbimurde krambihoo, millel võivad olla naisele ja sündimata lapsele tõsised tagajärjed. Epilepsiaravimitega ravitavate emade järglastel on väärarengute tekkimise oht 2–3 korda suurem. Kõige sagedamini esinevad huulelõhe, südame ja veresoonkonna väärarengud ja neuraalorüü vääring. Mitme epilepsiaravimi kasutamisel võib väärarengute oht olla suurem kui monoterapiat puhul.

Rasedus

Zonegran'i kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Registriuuringu andmete kohaselt suureneb väikese sünnikaaluga, enneaegsete või üsasisesse kasvupeetusega imikute osakaal. Need suurenemised on väikese sünnikaalu puhul ligikaudu 5–8%, enneaegsete sünnituste puhul 8–10% ja üsasisesse kasvupeetuse puhul ligikaudu 7–12% – kõik võrreldes lamotrigiini monoterapiat saavate emadega.

Zonegran'i ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik. Seda võib kasutada vaid sel juhul, kui võimalikku kasu peetakse põhjendatuks, arvestades lootel avalduvat riski. Kui raseduse ajal määratakse ravi Zonegran'iga, tuleb patsienti täielikult teavitada võimalikust ohust lootele ning on soovitatav kasutada minimaalset efektiivset annust ja patsienti hoolikalt jälgida.

Imetamine

Zonisamiid eritub inimese rinnapiima; selle kontsentratsioon rinnapiimas sarnaneb kontsentratsiooniga ema vereplasmas. Tuleb otsustada, kas katkestada rinnaga toitmine või katkestada ravi Zonegran'iga või sellest loobuda. Zonisamiidi pikaajalise kehas püsimise tõttu ei tohi ühe kuu jooksul pärast Zonegran-ravi lõppu ema last rinnaga toita.

Fertiilsus

Zonisamiidi toime kohta inimese fertiilsusele ei ole kliinilised andmed kättesaadavad. Loomkatsed on näidanud muutusi fertiilsuse parameetrites (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Mõnel patsiendil võivad siiski tekkida uimasus või kontsentratsioonihäired, eriti ravi algul või pärast annuse suurendamist, mistõttu tuleb patsientidel soovitada olla ettevaatlik suurt tähelepanelikkust nõudvates tegevustes, nt autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Zonegran'i on manustatud kliinilistes uuringutes rohkem kui 1200 patsiendile, kellest rohkem kui 400 kasutasid Zonegran'i vähemalt 1 aasta jooksul. Peale selle on ulatuslikke turuletulekujärgseid kogemusi zonisamiidiga Jaapanis alates 1989. aastast ja USA-s alates 2000. aastast.

Tuleb märkida, et Zonegran on bensisoksasooli derivaat, mis sisaldab sulfoonamiidrühma. Sulfoonamiidrühma sisaldavate ravimpreparaatidega seostatakse muu hulgas järgmisi raskeid immuunsusel põhinevaid kõrvaltoimeid: lööve, allergiline reaktsioon ja olulised hematoloogilised häired nagu aplastiline aneemia, mis väga harva võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid kontrollitud lisaraviuuringutes unisus, pearinglus ja anoreksia. Kõige sagedamad kõrvaltoimed randomiseeritud, kontrollitud monoterapiauuringus, milles võrreldi zonisamiidi kasutamist toimeainet prolongeeritud vabastava karbamasepiiniga, olid bikarbonaadisisalduse langus veres, isu halvenemine ja kehakaalu alanemine. Märgatavalt ebanormaalse seerumi bikarbonaaditaseme languse (vähenemine kuni tasemeni alla 17 mEq/l ja rohkem kui 5 mEq/l võrra) esinemissagedus oli 3,8%. Kehakaalu märgatava (20% või rohkem) alanemise esinemissagedus oli 0,7%.

Kõrvaltoimete tabel

Allpool on loetletud Zonegran'iga kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt saadud seostatud kõrvaltoimed. Nende sagedus on esitatud järgmiselt:

väga sage	≥ 1/10
sage	≥ 1/100 kuni < 1/10
aeg-ajalt	≥ 1/1 000 kuni < 1/100
harv	≥ 1/10 000 kuni < 1/1 000
väga harv	< 1/10 000
teadmata	ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Tabel 4 Zonegran'iga seostatavad kõrvaltoimed kasutamisel kliinilistes uuringutes lisaravina ja turuletulekujärgselt

Organsüsteemi klass (MedDRA terminoloogia)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Väga harv
Infektsioonid ja infestatsioonid			Kopsupõletik Kuseteede infektsioon	
Vere ja lümfisüsteemi häired		Ekhümoos		Agranulotsütoos Aplastiline aneemia Leukotsütoos Leukopeenia Lümfadenopaatia Pantsütopeenia Trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus		Ravimtekkene ülitundlikkussündroom Ravimist põhjustatud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia		Hüpokaleemia	Metaboolne atsidoos Renaalne atsidoos
Psühhiaatrilised häired	Rahutus Ärrituvus Segasusseisund Depressioon	Afektne labiilsus Ärevus Unetus Psühhootilised häired	Viha Agressiivsus Enesetapumõtted Enesetapukatsed	Hallutsinatsioonid
Närvisüsteemi häired	Ataksia Pearinglus Mälu halvenemine Unisus	Bradüfreenia Tähelepanuhäired Nüstagmid Paresteesiad Kõnehäired Treemor	Krambid	Amneesia Kooma <i>Grand mal</i> epilepsiahood Müasteeniline sündroom Pahaloomuline neuroleptiline sündroom <i>Status epilepticus</i>

Organsüsteemi klass (MedDRA terminoloogia)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Väga harv
Silma kahjustused	Diploopia			Kinnise nurga glaukoom Silmavalu Müopia Nägemise hägustumine Nägemisteravuse vähenemine
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				Düspnoe Aspiratsioonipneumoonia Respiratoorsed häired Allergiline alveoliit
Seedetrakti häired		Kõhuvalu Kõhukinnisus Diarröa Düspepsia Iiveldus	Oksendamine	Pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired			Sapipõiepõletik Sapikivitõbi	Hepatotsellulaarne kahjustus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve Kihelus Alopeetsia		Higitus Multiformne erüteem Stevensi-Johnsoni sündroom Epidermise toksiline nekrolüüs
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused				Rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired		Neerukivid	Kuseteede kivid	Hüdronefroos Neerupuudulikkus Uriini ebanormaalsus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus Gripisarnane haigus Pürektsia Perifeerne turse		
Uuringud	Bikarbonaadi sisalduse langus veres	Kehakaalu alanemine		Vere kreatiinfosfokinaasi taseme tõus Vere kreatiniinitaseme tõus Vere ureataseme tõus Maksafunktsiooni analüüside ebanormaalsus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused				Kuumarabandus

Peale selle on esinenud Zonegran'i saanud epilepsiahaigete ootamatuid seletamatuid surmajuhte.

Tabel 5 Kõrvaltoimed randomiseeritud, kontrollrühmaga monoteeraapiauuringus, milles zonisamiidi võrreldi toimeainet prolungeeritult vabastatava karbamasepiiniga

Organsüsteemi klass (MedDRA terminoloogia†)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Infektsioonid ja infestatsioonid			Kuseteede infektsioon Kopsupõletik
Vere ja lümfisüsteemi häired			Leukopeenia Trombotsütopeenia
Ainevahetus- ja toitumishäired		Isu halvenemine	Hüpokaleemia
Psühhiaatrilised häired		Agitatsioon Depressioon Unetus Meeleolu kõikumised Ärevus	Segasusseisund Äge psühhoos Agressiivsus Enesetapumõtted Hallutsinatsioonid
Närvisüsteemi häired		Ataksia Pearinglus Mälu halvenemine Unisus Bradüfreenia Tähelepanuhäired Paresteesiad	Nüstagmid Kõnehäired Treemor Krambid
Silma kahjustused		Diploopia	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Respiratoorsed häired
Seedetrakti häired		Kõhukinnisus Diarröa Düspepsia Iiveldus Oksendamine	Kõhuvalu
Maksa ja sapiteede häired			Äge koletsüstiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve	Kihelus Ekhümoos
Üldised häired ja manustamisko- ha reaktsioonid		Väsimus Püreksia Ärrituvus	
Uuringud	Bikarbonaadi sisalduse langus veres	Kehakaalu alanemine Vere kreatiinfosfokinaasi taseme tõus Verealaniini aminotransferaasi taseme tõus Vere aspartaadi aminotransferaasi taseme tõus	Uriinialüüsise kõrvalekalded

† MedDRA versioon 13.1

Lisateave eripopulatsioonide kohta

Eakad

95 eaka uuringus osaleja ohutusandmete koondanalüüs näitas perifeerse turse ja kiheluse suhteliselt suuremat esinemissagedust võrreldes täiskasvanute rühmaga.

Turuletulekujärgsete andmete ülevaade näitas, et üle 65-aastastel patsientidel esineb üldpopulatsioonist sagedamini järgmisi kõrvaltoimeid: Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja ravimtekke ülitundlikkussündroom (DIHS).

Lapsed

Platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes oli zonisamiidi kõrvaltoimete profiil lastel vanuses 6 kuni 17 aastat sarnane täiskasvanutega. Laste ohutusosalas andmebaasis oli 465 uuringus osaleja seas (sealhulgas veel 67 uuringus osalejat kontrollitud kliinilise uuringu jätku-faasist) 7 surmajuhtumit (1,5%; 14,6/1000 inimaasta kohta): 2 epileptilise staatuse juhtumit, millest üks oli seotud raske kehakaalu langusega (3 kuu jooksul 10%) alakaalulisel uuringus osalejal ja seejärel ravimite võtmata jätmisega; 1 peavigastuse/hematoomi juhtum ja 4 surmajuhtumit olemasoleva neuroloogilise funktsioonihäirega uuringus osalejatel mitmesugustel põhjustel (2 juhul kopsupõletikust põhjustatud sepsis/elundipuudulikkus, 1 epilepsiahaige ootamatu äkksurm ja 1 peavigastus). Kontrollitud uuringus või selle avatud jätku-uuringus zonisamiidi kasutanud lastest 70,4%-l oli vähemalt ühel korral ravi ajal bikarbonaatide tase alla 22 mmol/l. Madalad bikarbonaatide tasemed püsisid ka kaua (mediaan 188 päeva).

Uuringus osalenud 420 lapse (183 uuringus osalejat vanuses 6 kuni 11 aastat ja 237 uuringus osalejat vanuses 12 kuni 16 aastat ravi keskmise kestusega ligikaudu 12 kuud) ohutusandmete koondanalüüs näitas kopsupõletiku, dehüdratsiooni, higistamise vähenemise, maksafunktsiooni analüüsides kõrvalekallete, keskkõrvapõletiku, farüngiidi, sinusiidi ja ülemiste hingamisteede infektsioonide, kõha, ninaverejooksu ja riniidi, kõhuvalu, oksendamise, lööbe ja ekseemi ning palaviku suhteliselt suuremat esinemissagedust võrreldes täiskasvanute populatsiooniga (eelkõige uuringus osalejatel vanuses kuni 12 aastat) ja vähese esinemissagedusega amneesiat, kreatiniinitaseme tõusu, lümfadenopaatiat ja trombotsütopeeniat. Kehakaalu languse 10% või rohkem esinemissagedus oli 10,7% (vt lõik 4.4). Mõnel kehakaalu languse juhul hilines üleminek järgmisse staadiumi Tanneri skaalal ja luustiku küpsemine.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Täiskasvanud ja pediaatrilistel patsientidel on esinenud tahtmatuid ja tahtlikke üleannustamisi. Mõnel juhul oli üleannustamine asümptoomne, eriti kui kohe järgnes oksendamine või loputus. Teistel juhtudel ilmnesis üleannustamisel sellised sümptomid nagu unisus, iiveldus, gastrit, nüstagm, lihaste äkksundliigutused, kooma, bradükardia, neerufunktsiooni vähenemine, hüpotensioon ja hingamisdepressioon. Ligikaudu 31 tundi pärast Zonegran'i ja klonasepaami üleannuse võtmist registreeriti patsiendil zonisamiidi väga kõrge kontsentratsioon vereplasmas – 100,1 µg/ml; patsiendil tekkis kooma ja hingamisdepressioon, kuid ta teadvus taastus viis päeva hiljem ilma järelnähtudeta.

Ravi

Zonegran'i üleannusele ei ole spetsiifilisi antidoote. Hiljutise üleannuse kahtluse korral võib olla näidustatud mao tühjendamine maoloputuse teel või oksendamise esilekutsumise teel, rakendades hingamisteede kaitsmiseks tavalisi ettevaatusabinõusid. Näidustatud on üldine toetav ravi, sealhulgas elutähtsate näitajate sage jälgimine ja hoolikas vaatlus. Zonisamiidil on pikk eliminatsiooni poolväärtusaeg, mistõttu selle toimed võivad püsida. Kuigi seda ei ole üleannustamise ravimiseks formaalselt uuritud, vähendas hemodialüüs zonisamiidi kontsentratsioone vähenenud neerufunktsiooniga patsiendi vereplasmas ja seda võib üleannuse raviks kaaluda, kui see on kliiniliselt näidustatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased ained, ATC-kood: N03AX15

Zonisamiid on bensisoksasooli derivaat. See on epilepsiaravim, millel on nõrk süsiniku anhüdraasi aktiivsus *in vitro*. See ei ole keemiliselt seotud teiste epilepsiaravimitega.

Toimemehhanism

Zonisamiidi toimemehhanism ei ole täielikult välja selgitatud, kuid see näib toimivat voltaazist sõltuvatele naatriumi- ja kaltsiumikanalitele, katkestades närvirakkude sünkroniseeritud erutumist, vähendades krambihooget põhjustavate laengute levikut ja katkestades sellele järgnevat epileptilist aktiivsust. Zonisamiidil on ka moduleeriv toime GABA poolt vahendatavale neuronite inhibeerimisele.

Farmakodünaamilised toimed

Zonisamiidi krampidevastast toimet on hinnatud mitmesugustes mudelites, mitmel liigil esilekutsutud või sünnipärase epilepsiahoogudega, ning zonisamiid näib toimivat neis mudelites laia spektriga epilepsiaravimina. Zonisamiid ennetab maksimaalseid elektrilöögist põhjustatud hooge ja piirab hoogude levikut, sealhulgas hoogude levimist peaaajukoorest subkortikaalsete struktuurideni, ning supresseerib epileptogeense kolde aktiivsust. Kuid erinevalt fenütoiinist ja karbamasepiinist toimib zonisamiid eelkõige ajukoorest alguse saavatele epilepsiahoogudele.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Monoteraapia partsiaalsete epilepsiahoogude korral sekundaarse generaliseerumisega või ilma

Zonisamiidi efektiivsust monoteraapiana uuriti topeltpimedas paralleelrühmadega uuringus mittehalvemuse kindlaksmääramiseks võrreldes toimeainet prolungeeritult vabastava karbamasepiiniga 583 täiskasvanud uuringus osalejal, kellel oli esmakordselt diagnoositud partsiaalsete epilepsiahoogude esinemine sekundaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste krambihoogetega või ilma. Uuringus osalejad randomiseeriti karbamasepiini ja zonisamiidi rühma ja said ravi olenevalt ravivastusest kuni 24 kuud. Uuringus osalejate annust suurendati algse sihtannuseni 600 mg karbamasepiini või 300 mg zonisamiidi. Uuringus osalejatel, kellel tekkis krambihooget, suurendati annust järgmise sihtannuseni, s.t 800 mg karbamasepiini või 400 mg zonisamiidi. Uuringus osalejatel, kellel tekkis veel üks krambihooget, suurendati annus maksimaalse sihtannuseni 1200 mg karbamasepiini või 500 mg zonisamiidi. Uuringus osalejad, kes olid sihtannuse tasemel krambihoogeteta 26 nädalat, jätkasid ravi selle annusega veel 26 nädalat. Selle uuringu põhitulemused on esitatud järgmises tabelis:

Tabel 6 Efektiivsusega seotud tulemused monoteraapiauuringus 310

	Zonisamiid	Karbamasepiin		
Arv (ravikavatsuslik populatsioon)	281	300		
6 kuud krambihoogeteta			Vahe	Usaldusvahemik _{95%}
Uuringuplaanile vastav populatsioon*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2%; 3,1%
Ravikavatsuslik populatsioon	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6%; 1,4%
≤ 4 krambihooget 3-kuulisel ravieelsel perioodil	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7%; 3,7%
> 4 krambihooget 3-kuulisel	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5%; 5,6%

	Zonisamiid	Karbamasepiin		
Arv (ravikavatsuslik populatsioon)	281	300		
ravieelsel perioodil				
12 kuud krambihoogudeta				
Uuringuplaanile vastav populatsioon	67,6%	74,7%	-7,9%	-17,2%; 1,5%
Ravikavatsuslik populatsioon	55,9%	62,3%	-7,7%	-16,1%; 0,7%
≤ 4 krambihoogu 3-kuulisel ravieelsel perioodil	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7%; 1,3%
> 4 krambihoogu 3-kuulisel ravieelsel perioodil	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9%; 17,4%
Krambihoogude alatüüp (6 kuud krambihoogudeta – uuringuplaanile vastav populatsioon)				
Kõik partsiaalsed	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2%; 0,0%
Lihtsad partsiaalsed	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0%; 14,7%
Komplekssed partsiaalsed	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3%; -5,9%
Kõik generaliseerunud toonilis-kloonilised	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5%; 6,0%
Sekundaarsed toonilis-kloonilised	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4%; 7,1%
Generaliseerunud toonilis-kloonilised	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1%; 10,5%

*Esmane tulemusnäitaja

Lisaravi täiskasvanutel partsiaalsete epilepsiahoogude korral sekundaarse generaliseerumisega või ilma

Zonegran'i efektiivsust täiskasvanutel on demonstreeritud 4 topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringu kestusega kuni 24 nädalat, kasutades üks või kaks korda ööpäevas manustatavaid annuseid. Need uuringud näitavad, et partsiaalsete epilepsiahoogude keskmine (mediaan) vähenemine on seotud Zonegran'i annusega, kusjuures püsiv efektiivsus on annustel 300–500 mg ööpäevas.

Lapsed

Lisaravi noorukitel ja lastel (6-aastased ja vanemad) partsiaalsete epilepsiahoogude korral sekundaarse generaliseerumisega või ilma

Lastel (6-aastased ja vanemad) on zonisamiidi efektiivsust tõestatud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus, milles oli 207 uuringus osalejat ja milles ravi kestis kuni 24 nädalat. 50%-l zonisamiidiga ravitud uuringus osalejatest ja 31%-l platseebot kasutanud patsientidest täheldati krambihoogude esinemissageduse vähenemist 12-nädalasel stabiilse annusega perioodil algtasemega võrreldes 50% või rohkem.

Lastega toimunud uuringutes esinesid järgmised spetsiifilised ohutusprobleemid: söögiisu vähenemine ja kehakaalu langus, bikarbonaatide taseme langus, neerukivide tekkeriski suurenemine ja dehüdratsioon. Kõik need toimed, eriti kehakaalu langus, võivad kahjustada kasvu ja arengut ja põhjustada tervise üldist halvenemist. Andmed pikaajaliste mõjude kohta kasvule ja arengule on üldiselt piiratud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Zonisamiid imendub pärast suukaudset manustamist peaaegu täielikult, saavutades maksimaalsed kontsentratsioonid seerumis või vereplasmas tavaliselt 2 kuni 5 tunni jooksul pärast annuse manustamist. Esmane metabolism arvatakse olevat tühine. Absoluutne biosaadavus on hinnangute kohaselt ligikaudu 100%. Toit suukaudset biosaadavust ei mõjuta, kuigi võib edasi lükata maksimaalsete kontsentratsioonide saavutamise seerumis või vereplasmas.

Pärast ühekordset annust annusevahemikus 100–800 mg ja pärast mitut annust annusevahemikus 100–400 mg üks kord ööpäevas tõusid zonisamiidi kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) ja C_{max} väärtused peaaegu lineaarselt. Plasma püsikontsentratsiooni korral oli tõus veidi suurem, kui annuse põhjal võiks eeldada, tõenäoliselt zonisamiidi küllastuva seondumise tõttu erütrotsüütidega. Plasma püsikontsentratsioon saavutati 13 päeva jooksul. Akumulatsioon ühekordse annuse kasutamise suhtes on oodatust veidi suurem.

Jaotumine

Zonisamiid seondub 40–50% ulatuses inimese vereplasma valkudega ning *in vitro* uuringute kohaselt mitmesuguste epilepsiaravimite (s.t fenütoiin, fenobarbitoon, karbamasepiin ja naatriumvalproaat) samaaegne kasutamine seda ei mõjuta. Jaotusruumala on täiskasvanutel ligikaudu 1,1–1,7 l/kg, mis näitab, et zonisamiid jaotub kudedesse ulatuslikult. Erütrotsüütide/plasma suhe on madalate kontsentratsioonide korral ligikaudu 15 ja kõrgemate kontsentratsioonide puhul ligikaudu 3.

Biotransformatsioon

Zonisamiid metaboliseerub eelkõige lähteaine bensisoksasooliringi redutseeriva lõhustamise teel CYP3A4 poolt, mille tulemusena moodustub 2-sulfamoüülatsüülfenool (SMAP), samuti N-atsetüülimise teel. Lähteaine ja SMAP võivad täiendavalt glükuroniseeruda. Metaboliidid, mida vereplasmas ei leidunud, on ilma krampidevastase toimetaga. Ei ole tõendeid selle kohta, et zonisamiid kutsuks esile oma metabolismi.

Eritumine

Zonisamiidi kliirens plasma püsikontsentratsiooni korral pärast suukaudset manustamist on ligikaudu 0,70 l/h ja lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg CYP3A4 indutseerijate puudumisel on ligikaudu 60 tundi. Eliminatsiooni poolväärtusaeg ei sõltunud annusest ja korduv manustamine seda ei mõjutanud. Seerumi- ja plasmakontsentratsioonid kõiguvad annustamisvahemikus vähe (< 30%). Zonisamiidi metaboliidid ja muutumatul kujul ravim erituvad põhiliselt uriini kaudu. Muutumatul kujul zonisamiidi neerukliirens on suhteliselt väike (ligikaudu 3,5 ml/min); ligikaudu 15–30% annusest elimineerub muutumatul kujul.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Zonisamiidi kontsentratsioon suureneb aja jooksul kuni püsikontsentratsiooni saavutamiseni ligikaudu 8 nädala pärast. Sama annusetaseme võrdlemisel näivad suurema üldise kehakaaluga patsientidel olevat madalamad seerumi püsikontsentratsioonid, kuid see mõju näib olevat suhteliselt tagasihoidlik. Vanus (≥ 12 aastat) ja sugu ei näi mõjutavat pärast kehakaalu mõju suhtes korrigeerimist epilepsiahaigete zonisamiidi omandamise taset stabiilsete annuste korral. Epilepsiaravimite, sealhulgas CYP3A4 indutseerivate ainete kasutamisel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Zonisamiid vähendab krampihooegade keskmist esinemissagedust 28 päeva jooksul ning see vähenemine on zonisamiidi keskmise kontsentratsiooniga proportsionaalne (*log*-lineaarne).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustusega patsientidel oli zonisamiidi ühekordsete annuste neerukliirens positiivses korrelatsioonis kreatiniini kliirensiga. Zonisamiidi plasmakontsentratsioonikõvera alune pindala suurenes 35% võrra patsientidel, kelle kreatiniini kliirens oli < 20 ml/min (vt ka lõik 4.2.).

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid: zonisamiidi farmakokineetikat maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole piisavalt uuritud.

Eakad: noorte (21...40-aastased) ja eakate (65...75-aastased) rühmade vahel farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi ei täheldatud.

Lapsed ja noorukid (5...18 aastased): piiratud andmed näitavad, et laste ja noorukite farmakokineetika stabiilsete annustega 1, 7 või 12 mg/kg ööpäevas, jagatuna annusteks, sarnaneb pärast kehakaalu suhtes korrigeerimist farmakokineetikaga täiskasvanute puhul.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuigi kliinilistes uuringutes selliseid tulemusi ei saadud, esines koertel metabolismi suurenemisega seostatavaid maksa muutusi (suurenemine, värvumine tumepruuniks, hepatotsüütide kerge suurenemine kontsentriliste plaatjate kehade tekkimisega tsütoplasmas ja tsütoplasmaatiline vakualisatsioon) kliiniliste annustega sarnaste annuste puhul.

Zonisamiid ei olnud genotoksiline ja sellel puudub kantserogeenne potentsiaal.

Zonisamiid põhjustas arenguhäireid hiirtel, rottidel ja koertel ning mõjus ahvide embrüole surmavalt, kui organogeneesi ajal emasloomale manustatud zonisamiidi annused ja ravimi plasmatase olid inimese raviannustega/plasmatasemega võrdsed või neist väiksemad.

Suukaudse korduvtoksilisuse uuringus rotipoegadega täheldati neil laste maksimaalse soovitatava annusega saavutatud kontsentratsioonitasemetega sarnastel kontsentratsioonidel kehakaalu langust ja muutusi neerude histopatoloogia ja kliinilise patoloogia parameetrites ja muutusi käitumises. Muutused neerude histopatoloogia ja kliinilise patoloogia parameetrites leiti olevat seotud süsiniku anhüdraasi inhibeerimisega zonisamiidi toimel. Sellel annusetasemel tekkinud toimed olid paranemisperioodil pöörduvad. Suurema annusetaseme korral (2–3-kordne süsteemne kontsentratsioon võrreldes raviannuse kontsentratsiooniga) olid histopatoloogilised toimed neerudele raskemad ja vaid osaliselt pöörduvad. Enamik rotipoegadel täheldatud kõrvaltoimetest olid sarnased zonisamiidi korduvtoksilisuse uuringus täiskasvanud rottidega täheldatud kõrvaltoimetega, kuid neerutuubulite hüaliini tilku ja ülemineku hüperplaasiat täheldati ainult rotipoegade uuringus. Sellel suuremal annusetasemel täheldati rotipoegadel kasvu, õppimisvõime ja arenguparameetrite vähenemist. Need toimed leiti olevat tõenäoliselt seotud kehakaalu vähenemisega ja zonisamiidi tugevnenud farmakoloogiliste toimetega maksimaalse talutava annuse korral.

Rottidel täheldati kollaskehade ja implantatsioonikohtade arvu vähenemist kontsentratsioonitasemetel, mis olid samaväärsed inimeste maksimaalse raviannusega saavutatavatega; kolm korda suurematel kontsentratsioonidel täheldati innatsükli ebaregulaarsust ja elusloodete arvu vähenemist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

mikrokristalliline tselluloos
hüdrogeenitud taimeõli (sojaoast)
naatriumlaurüülsulfaat

Kapsli kest
želatiin
titaandioksiid (E171)
šellak
propüleenglükool
kaaliumhüdroksiid
must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüvinüülkloriidist/PVDC/alumiiniumist blistrid, igas pakendis 14, 28, 56 või 84 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10/03/2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21/12/2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zonegran 50 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg zonisamiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks kõvakapsel sisaldab 1,5 mg hüdrogeenitud taimeõli (sojaoast)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Valge läbipaistmatu kapslikeha ja hall läbipaistmatu kapslikaas, millele on trükitud mustaga logo ja „ZONEGRAN 50”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zonegran on näidustatud

- monoteraapiana esmakordselt diagnoositud epilepsiaga täiskasvanutele, kellel esinevad partsiaalsed epilepsiahood sekundaarse generaliseerumisega või ilma (vt lõik 5.1);
- adjuvantravina täiskasvanutele, noorukitele, ning lastele vanuses 6 aastat ja vanemad, kellel esinevad partsiaalsed epilepsiahood sekundaarse generaliseerumisega või ilma.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine – täiskasvanud

Annuse eskaleerimine ja säilitav ravi

Zonegran'i võib täiskasvanutel kasutada monoteraapiana või lisada olemasolevale ravile. Annust tiitritakse kliinilise toime põhjal. Soovitavad eskaleeritavad ja säilitava ravi annused on esitatud tabelis 1. Mõnel patsiendil, eriti neil, kes ei kasuta CYP3A4 indutseerivaid ravimeid, võib tekkida ravivastus ka väiksemate annustega.

Ravi lõpetamine

Zonegran-ravi lõpetamine peab toimuma järk-järgult (vt lõik 4.4). Kliinilistes uuringutes täiskasvanud patsientidega on annuseid vähendatud 100 mg võrra ühenädalaste intervallidega, korrigeerides samal ajal (vajaduse korral) ka teiste epilepsiaravimite annuseid.

Tabel 1 Täiskasvanud – annuse eskaleerimise ja säilitava ravi soovitatav raviskeem

Raviskeem	Tiitrimisetapp			Tavaline säilitava ravi annus
	1. + 2. nädal	3. + 4. Nädal	5. + 6. nädal	
Monoteraapia – esmakordselt diagnoositud täiskasvanud patsiendid	100 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	200 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	300 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	300 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas). Kui vajatakse suuremat annust: suurendada kahe nädalaste intervallidega 100 mg võrra kuni maksimaalselt 500 mg-ni.
Lisaravi - CYP3A4 indutseerivate ainetega (vt lõik 4.5)	1. nädal 50 mg ööpäevas (jagatuna kaheks annuseks)	2. nädal 100 mg ööpäevas (jagatuna kaheks annuseks)	3. kuni 5. nädal Suurendada ühenädalaste intervallidega 100 mg võrra	300 kuni 500 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas või jagatuna kaheks annuseks).
- ilma CYP3A4 indutseerivate aineteta; või neeru- või maksafunktsiooni puudulikkuse korral	1. + 2. nädal 50 mg ööpäevas (jagatuna kaheks annuseks)	3. + 4. Nädal 100 mg ööpäevas (jagatuna kaheks annuseks)	5. kuni 10. nädal Suurendada kahe nädalaste intervallidega kuni 100 mg võrra	300 kuni 500 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas või jagatuna kaheks annuseks). Mõnel patsiendil võib ravivastus tekkida väiksemate annustega.

Zonegran'i üldised annustamissoovitused patsientide erirühmadesLapsed (6-aastased ja vanemad)*Annuse eskaleerimine ja säilitusannus*

Zonegran tuleb lisada 6-aastaste ja vanemate laste olemasolevale ravile. Annust tuleb tiitrida kliinilise toime põhjal. Soovitatavad eskaleeritud ja säilitavad annused on esitatud tabelis 2. Osal patsientidest, eriti neil, kes ei kasuta CYP3A4-indutseerivaid aineid, võib ravivastus tekkida väiksemate annustega.

Arstid peavad juhtima laste ja nende vanemate/hooldajate tähelepanu patsiendi hoiatustele (vt pakendi infolehe lõpus) kuumarabanduse vältimise kohta (vt lõik 4.4 „Lapsed”).

Tabel 2 Lapsed (6-aastased ja vanemad) – soovitud annuse eskaleerimiseks ja säilitavaks raviskeemiks

Raviskeem	Tiitrimisfaas		Tavaline säilitusannus	
	1. nädal	2. kuni 8. nädal	Patsiendid kehakaaluga 20 kuni 55 kg ^a	Patsiendid kehakaaluga > 55 kg
Lisaravi - CYP3A4-indutseerivate ainetega (vt lõik 4.5)	1 mg/kg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	Suurendada nädalase intervalliga 1 mg/kg kaupa	6 kuni 8 mg/kg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	300...500 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas)
- ilma CYP3A4-indutseerivate aineteta	1. + 2. nädal 1 mg/kg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	≥ 3. Nädal Suurendada kahenädalase intervalliga 1 mg/kg kaupa	6 kuni 8 mg/kg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	300...500 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas)

Märkus:

- a. Raviannuse tagamiseks tuleb jälgida lapse kehakaalu ja kehakaalu muutudes kuni kehakaaluni 55 kg annus üle vaadata. Annustamisskeem on 6...8 mg/kg ööpäevas maksimaalse annuseni 500 mg ööpäevas.

Zonegran'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 6 aasta või kehakaaluga vähem kui 20 kg ei ole veel tõestatud.

Kliiniliste uuringute andmed patsientide kohta kehakaaluga vähem kui 20 kg on piiratud. Seetõttu tuleb olla 6-aastaste ja vanemate ja vähem kui 20 kg kaaluvate laste ravimisel ettevaatlik.

Zonegrani saadaolevate kapslite tugevuste korral ei ole arvatud annust alati võimalik täpselt saavutada. Sel juhul on soovitatav Zonegrani koguanus ümardada lähima väiksema või suurema annuseni, mida on võimalik saavutada Zonegrani saadaolevate kapslite tugevustega (25 mg, 50 mg ja 100 mg).

Ravi lõpetamine

Zonegran-ravi lõpetamine peab toimuma järk-järgult (vt lõik 4.4). Kliinilistes uuringutes lastega toimus annuse allatiitrimine annuse vähendamise teel nädalase intervalliga ligikaudu 2 mg/kg kaupa (s.t tabelis 3 esitatud ajakava järgi).

Tabel 3 Lapsed (6-aastased ja vanemad) – allatiitrimise soovitatav ajakava

Kehakaal	Vähendada kord nädalas järgmiste astmete kaupa:
20...28 kg	25 kuni 50 mg ööpäevas*
29...41 kg	50 kuni 75 mg ööpäevas*
42...55 kg	100 mg ööpäevas*
> 55 kg	100 mg ööpäevas*

Märkus:

- * Kõik annused võetakse üks kord ööpäevas.

Eakad

Eakate patsientide ravi alustamisel peab olema ettevaatlik, sest teave Zonegran'i kasutamise kohta neil patsientidel on piiratud. Ravi määramisel tuleb võtta arvesse ka Zonegran'i ohutuse profiili (vt lõik 4.8).

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik, sest teave ravimi kasutamise kohta neil patsientidel on piiratud ning võib osutada vajalikuks tiitrida Zonegran'i aeglasemalt. Kuna zonisamiid ja selle metaboliidid erituvad neerude kaudu, tuleb selle kasutamine katkestada, kui patsiendil tekib äge neerupuudulikkus või täheldatakse seerumi kreatiniinitaseme kliiniliselt olulist püsivat tõusu.

Neerukahjustusega patsientidel oli zonisamiidi ühekordsete annuste neerukliirens positiivses korrelatsioonis kreatiniini kliirensiga. Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens oli < 20 ml/min, suurenes zonisamiidi vereplasma kontsentratsioonikõvera alune pindala 35% võrra.

Maksakahjustusega patsiendid

Kasutamist maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Seepärast ei soovitata ravimit raske maksakahjustusega patsientidel kasutada. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik ja võib osutada vajalikuks tiitrida Zonegran'i aeglasemalt.

Manustamisviis

Zonegran'i kõvakapslid on suukaudsed.

Toidu mõju

Zonegran'i võib võtta toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine või sulfoonamiidide suhtes.

Zonegran sisaldab hüdrogeenitud taimeõli (sojaoast). Patsiendid, kes on maapähkli või soja suhtes allergilised, ei tohi seda ravimit võtta.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seletamatu lööve

Seoses Zonegran-raviga esineb tõsiseid lööbeid, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomi juhte.

Patsientidel, kellel tekib muude põhjustega mitteseletatav lööve, tuleb kaaluda Zonegran'i kasutamise lõpetamist. Kõiki patsiente, kellel tekib Zonegran'i kasutamise ajal lööve, tuleb hoolikalt jälgida, olles eriti ettevaatlik patsientide suhtes, kes kasutavad samal ajal muid epilepsiaavastaseid aineid, mis võivad iseseisvalt nahalöövet põhjustada.

Epilepsiahood ravi lõpetamisel

Kehtiva kliinilise tava kohaselt tuleb epilepsiahaigete ravi Zonegran'iga lõpetada annuse järkjärgulise vähendamise teel, et vähendada epilepsiahoogude võimalust ravi lõpetamisel. Ei ole piisavalt andmeid samaaegselt kasutatavate täiendavate epilepsiaravimite kasutamise lõpetamise kohta üleminekuks monoterapiale Zonegran'iga pärast seda, kui epilepsiahood on Zonegran'i kasutamisega kontrolli alla saadud. Seepärast tuleb olla samaaegselt kasutatavate epilepsiaravimite kasutamise lõpetamisel ettevaatlik.

Reaktsioonid sulfoonamiididele

Zonegran on bensisoksasooli derivaat, mis sisaldab sulfoonamiidrühma. Sulfoonamiidrühma sisaldavate ravimpreparaatidega seostatakse muu hulgas järgmisi raskeid immuunsusel põhinevaid

kõrvaltoimeid: lööve, allergiline reaktsioon ja olulised hematoloogilised häired nagu aplastiline aneemia, mis väga harva võib lõppeda surmaga.

On esinenud agranulotsütoosi, trombotsütopeeniat, leukopeeniat, aplastilist aneemiat, pantsütopeeniat ja leukotsütoosi. Nende nähtude ning annuse ja ravi kestuse vahelise võimaliku seose hindamiseks ei ole piisavalt teavet.

Age müoopia ja sekundaarne kinnise nurga glaukoom

Zonisamiidi kasutataval täiskasvanud ja lapspatsientidel on esinenud sekundaarse kinnise nurga glaukoomiga kaasneva ägeda müoopiana väljenduvat sündroomi. Sümptomiteks on ägedalt algav nägemisteravuse vähenemine ja/või silmavalu. Oftalmoloogilisteks leidudeks võivad olla muu hulgas müoopia, madalaks muutuv eeskamber ja silma hüperemia (punetus) ning silma siserõhu tõus. Selle sündroomiga võib kaasneda supratsiliaarne efusioon, mis põhjustab läätse ja vikerkesta ettepoole nihkumist, koos sekundaarse kinnise nurga glaukoomiga. Sümptomid võivad tekkida mõne tunni või nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Ravi hõlmab zonisamiidi kasutamise lõpetamist niipea kui raviarsti otsuse kohaselt võimalik ja sobivaid meetmeid silma siserõhu vähendamiseks. Igasuguse etioloogiaga silmasisese rõhu tõusu ravimata jätmisel võivad olla tõsised tagajärjed, sealhulgas nägemise püsiv kaotus. Zonisamiidi kasutamisel patsientidel, kellel on esinenud silmade häireid, tuleb olla ettevaatlik.

Enesetapuga seotud mõtted ja käitumine

Epilepsiaravimite kasutamisel ravis mitme näidustuse puhul on patsientidel esinenud enesetapuga seotud mõtteid ja käitumist. Epilepsiaravimite randomiseeritud ja platseebo-kontrolliga uuringute metaanalüüs on samuti näidanud enesetapuga seotud mõtete ja käitumise riski vähest kasvu. Selle riski mehhanism ei ole teada ning kättesaadavate andmete kohaselt ei ole selle riski suurenemise võimalus välistatud ka Zonegran'i kasutamisel.

Seepärast tuleb patsiente jälgida enesetapuga seotud mõtete ja käitumise suhtes ning kaaluda sobiva ravi kasutamist. Patsientidele (ja nende hooldajatele) tuleb soovitada pidada enesetapuga seotud mõtete ja käitumise nähtude korral nõu arstiga.

Neerukivid

Osal patsientidest, eriti neil, kellel on eelsoodumus nefrolitiaasi tekkeks, võib olla suurem risk neerukivide ning nendega seotud nähtude ja sümptomite, näiteks neerukoolikute, neeruvälude või küljevalude tekkimiseks. Nefrolitiaas võib põhjustada kroonilist neerukahjustust. Nefrolitiaasi riskitegurid on muu hulgas neerukivide varasem esinemine, nefrolitiaasi esinemine perekonnas ja hüperkaltsiuria. Ühegi nimetatud riskiteguri põhjal ei ole võimalik prognoosida neerukivide moodustumist zonisamiidravi ajal. Peale selle võib risk olla suurem patsientidel, kes kasutavad muid nefrolitiaasiga seotud ravimeid. Kivide moodustumise riski võib aidata vähendada vedelikutarbimise ja uriini eritumise suurendamine, eriti riskiteguritega patsientidel.

Metaboolne atsidoos

Zonegran-raviga on seostatud hüperklõreemilist normaalse anioonide vahega metaboolset atsidoosi (s.t seerumi bikarbonaatide taseme langust alla normaalse vahemiku kroonilise respiratoorse alkaloosi puudumisel). See metaboolne atsidoos on põhjustatud bikarbonaatide renaalset kaotusest zonisamiidi inhibeeriva toime tõttu süsinikanhüdraasile. Seda elektrolüütide tasakaalu häiret täheldati Zonegran'i kasutamisel platseebo-kontrolliga kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsel perioodil. Zonisamiidist põhjustatud metaboolne atsidoos tekib tavaliselt ravi alustades varakult, kuid võib tekkida ka kogu ravi kestel. Bikarbonaatide taseme alanemine on tavaliselt vähene kuni mõõdukas (täiskasvanute annuse 300 mg ööpäevas puhul on vähenemine keskmiselt ligikaudu 3,5 mEq/l), harva raskekujulisem. Zonisamiidi bikarbonaatide taset vähendavat toimet võivad täiendada seisundid või ravid, mis tekitavad eelsoodumust atsidoosile (nt neeruhaigus, rasked respiratoorsed häired, *status epilepticus*, diarröa, operatsioon, ketogeenne dieet või ravimid).

Zonisamiidi toimel metaboolse atsidoosi tekkimise oht näib olevat sagedam ja raskekujulisem noorematel patsientidel. Seerumi bikarbonaaditasemeid tuleb piisavalt hinnata ja jälgida zonisamiidi kasutataval patsientidel, kellel on olemasolevaid haigusi, mis võivad atsidoosi riski suurendada, või on suurenenud metaboolse atsidoosi kahjulike tagajärgede risk või on metaboolsele atsidoosile viitavaid sümptomeid. Metaboolse atsidoosi tekkimisel ja püsimisel tuleb kaaluda Zonegran'i annuse vähendamist või kasutamise katkestamist (järgjärgulise lõpetamise või raviannuse vähendamise teel), sest võib tekkida osteopeenia.

Kui hoolimata atsidoosi püsimisest otsustatakse patsiendil ravi Zonegran'iga jätkata, tuleb kaaluda leeliselist ravi.

Zonegran'i kasutamisel tuleb olla ettevaatlik täiskasvanud patsientide puhul, kes saavad samaaegset ravi süsiniku anhüdraasi inhibiitoritega, näiteks topiramaadi või atsetasoolamiidiga, sest farmakodünaamilise koostoime välistamiseks ei ole piisavalt andmeid (vt ka lõik 4.4 „Lapsed“ ja lõik 4.5).

Kuumarabandus

Põhiliselt lastel on esinenud higistamise vähenemist ja kehatemperatuuri tõusu (vt hoiatusi lõik 4.4 „Lapsed“). Ettevaatlik peab olema Zonegran'i määramisel täiskasvanutele koos teiste ravimpreparaatidega, mis kalduvad tekitama patsientidel kuumusega seotud häireid; nende hulka kuuluvad süsiniku anhüdraasi inhibiitorid ja antikolinergilise toimega ravimpreparaadid (vt ka lõik 4.4 „Lapsed“).

Pankreatiit

Kui Zonegran'i kasutataval patsientidel tekivad pankreatiidi kliinilised nähud ja sümptomid, on soovitatav jälgida pankrease lipaasi- ja amülaasitaset. Kui pankreatiit on ilmne ja puuduvad teised selged põhjused, on soovitatav kaaluda Zonegran'i kasutamise katkestamist ja sobiva ravi alustamist.

Rabdomüolüüs

Kui Zonegran'i kasutataval patsientidel tekib tugev lihasvalu ja/või nõrkus palavikuga või ilma, on soovitatav hinnata lihaskahjustuse markereid, sealhulgas seerumi kreatiinfosfokinaasi ja aldolaasi tasemeid. Kui need on tõusnud ja ei ole muid ilmseid põhjuseid nagu trauma või *grand mal* epilepsiahood, on soovitatav kaaluda Zonegran'iga ravi katkestamist ja sobiva ravi alustamist.

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad kasutama ravi ajal Zonegran'iga ja ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6). Fertiilses eas naised, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, ei tohi Zonegran'i kasutada, välja arvatud, kui see on hädavajalik, ning vaid sel juhul, kui risk lootele on põhjendatav ravist saadava potentsiaalse kasuga. Fertiilses eas naised peavad konsulteerima eriarstiga Zonegran'i võimalike toimete suhtes lootele, ning enne ravi alustamist tuleb patsiendiga arutada neid riske võrreldes ravi kasulikkusega. Rasestuda soovivaltel naistel peab eriarst ravi Zonegran'iga ümber hindama ja kaaluma muid ravivõimalusi. Zonegran'iga patsiente raviv arst peab tagama patsientide täieliku teadlikkuse vajadusest kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ning otsustama kliinilise hindamise teel, kas suukaudsed rasestumisvastased vahendid või suukaudsete rasestumisvastaste vahendite komponentide annused on konkreetse patsiendi kliinilist seisundit arvestades piisavad.

Kehakaal

Zonegran võib põhjustada kehakaalu langust. Kui patsiendi kehakaal hakkab vähenema või ta on selle ravimi kasutamise ajal alakaaluline, võib kaaluda toidulisandi kasutamist või toidukoguste suurendamist. Kehakaalu olulise ebasoovitava vähenemise korral tuleb kaaluda Zonegran'i kasutamise lõpetamist. Kehakaalu langus võib olla tõsisem lastel (vt lõik 4.4 „Lapsed“).

Lapsed

Eespool mainitud hoiatused ja ettevaatusabinõud on kohaldatavad ka noorukite ja laste suhtes. Allpool mainitud hoiatused ja ettevaatusabinõud on asjakohasemad laste ja noorukite puhul.

Kuumarabandus ja dehüdratsioon

Ülekuumenemise ja dehüdratsiooni vältimine lastel

Zonegran võib lastel põhjustada higistamise vähenemist ja ülekuumenemist, mis võib lapse ravimata jäämisel põhjustada ajukahjustust ja surma. See risk on kõige suurem lastel, eriti kuumas ilmaga.

Zonegran'i manustamisel lapsele:

- hoidke lapse keha jahedana, eriti kuumas ilmaga
- peab laps hoiduma rasketest kehalistest pingutustest, eriti kuumas ilmaga
- peab laps jooma palju külma vett
- ei tohi laps võtta järgmisi ravimeid:

süsiniku anhüdraasi inhibiitorid (näiteks topiramaat ja atsetasoolamiid) ja antikolinergilised ained (näiteks klomipramiin, hüdroksüsiin, difenhüdramiin, haloperidool, imipramiin ja oksübutüniin).

JÄRGMISTEL JUHTUDEL VAJAB LAPS KIIRESTI ARSTIABI

Kui nahk tundub väga kuum ja laps higistab vähe või ei higista üldse, lapsel tekib segasus, tekivad lihaskrambid või südametegevuse või hingamise kiirenemine:

- viige laps jahedasse, varjulisse kohta
- hoidke lapse nahk veega jahedana
- andke lapsele juua külma vett

Põhiliselt lastel on esinenud higistamise vähenemist ja kehatemperatuuri tõusu. Mõnel juhul diagnoositi haiglaravi vajav kuumarabandus. On esinenud kuumarabanduse juhtumeid, mille puhul vajati haiglaravi ja mis lõppesid surmaga. Enamik juhtumeid esines sooja ilmaga perioodidel. Arst peab arutama patsientide ja nende hooldajatega kuumarabanduse võimalikku tõsidust, seda põhjustavaid olukordi ning meetmeid, mida selle nähtude või sümptomite tekkimisel võtta. Patsiente või nende hooldajaid tuleb hoiatada, et nad olenevalt patsiendi seisundist jälgiksid hoolikalt hüdreeritust ja väldiksid viibimist äärmuslikel õhutemperatuuridel ja suuri füüsilisi pingutusi. Ravi määraja peab ka juhtima laste ja nende vanemate/hooldajate tähelepanu nõuannetele, mis on antud pakendi infolehel kuumarabanduse ja ülekuumenemise vältimise kohta lastel. Dehüdratsiooni, oligohüdroosi või kõrgeenenud kehatemperatuuri nähtude või sümptomite korral tuleb kaaluda Zonegran-ravi katkestamist.

Zonegran'i ei tohi kasutada lisaravimina lastel, kellel kasutatakse muid ravimeid, mis põhjustavad eelsoodumust kuumusega seotud häiretele; need on muu hulgas süsiniku anhüdraasi inhibiitorid ja antikolinergilise toimega ravimid.

Kehakaal

Üldseisundi halvenemist põhjustanud kehakaalu kaotust ja epilepsiaravimite võtmata jätmist on seostatud ühe surmajuhtumiga (vt lõik 4.8). Zonegran'i ei soovitata kasutada alakaalulistel (määratletud vanuse suhtes korrigeeritud Maailma Terviseorganisatsiooni kehamassiindeksi kategooriate järgi) või halvenenud söögiisuga lastel.

Kehakaalu langust esineb vanuserühmades ühtlaselt (vt lõik 4.8); kuid arvestades kehakaalu languse võimalikku tõsidust lastel, tuleb kehakaalu selles populatsioonis jälgida. Kui patsiendi kehakaal ei suurene kasvutabelite kohaselt, tuleb kaaluda toidulisandi kasutamist või toidukoguste suurendamist, vastasel juhul tuleb Zonegran-ravi katkestada.

Kliiniliste uuringute andmed patsientide kohta kehakaaluga vähem kui 20 kg on piiratud. Seetõttu tuleb olla 6-aastaste ja vanemate ja vähem kui 20 kg kaaluvate laste ravimisel ettevaatlik. Kehakaalu languse pikaajaline mõju laste kasvule ja arengule ei ole teada.

Metaboolne atsidoos

Zonisamiidist põhjustatud metaboolse atsidoosi tekkimise risk näib olevat sagedam ja raskem lastel ja noorukitel. Neil rühmadel tuleb sobival viisil hinnata ja jälgida seerumi bikarbonaatide tasemeid (täielikku hoiatust vt lõik 4.4 „Metaboolne atsidoos”; bikarbonaatide taseme languse esinemissagedust vt lõik 4.8). Bikarbonaatide taseme languse pikaajaline mõju kasvule ja arengule ei ole teada.

Zonegran'i ei tohi kasutada samaaegse ravimina lastel, kes kasutavad muid süsiniku anhüdraasi inhibiitoreid, nagu topiramaat ja atsetasoolamiid (vt lõik 4.5).

Neerukivid

Lastel on esinenud neerukive (vt hoiatusi lõik 4.4 „Neerukivid”). Osal patsientidest, eriti neil, kellel on eelsoodumus nefrolitiaasi tekkeks, võib olla suurem risk neerukivide ning nendega seotud nähtude ja sümptomite, näiteks neerukoolikute, neeruvälude või küljevalude tekkimiseks. Nefrolitiaas võib põhjustada kroonilist neerukahjustust. Nefrolitiaasi riskitegurid on muu hulgas neerukivide varasem esinemine, nefrolitiaasi esinemine perekonnas ja hüperkaltsiuria. Ühegi nimetatud riskiteguri põhjal ei ole võimalik prognoosida neerukivide moodustumist zonisamiidravi ajal.

Kivide moodustumise riski võib aidata vähendada vedelikutarbimise ja uriini eritumise suurendamine, eriti riskiteguritega patsientidel. Arst peaks vajaduse korral neerude seisundit ultraheliuuringuga kontrollima. Neerukivide avastamisel tuleb Zonegran-ravi katkestada.

Maksa funktsioonihäire

Lastel ja noorukitel on esinenud maksa ja sapi talitluse parameetrite, näiteksalaniini aminotransferaasi (ALAT), aspartaadi aminotransferaasi (ASAT), gamma-glutamüültransferaasi (GGT) ja bilirubiini tasemete tõusu, kuid normaalse taseme ülempiiri ületavate väärtuste osas järjekindlat suundumust ei täheldatud. Maksanähu kahtluse korral tuleb siiski maksa funktsiooni hinnata ja kaaluda Zonegran-ravi katkestamist.

Kognitiivsed häired

Epilepsiahaigete kognitiivseid häireid on seostatud olemasoleva patoloogiaga ja/või kasutatavate epilepsiaravimitega. Zonisamiidi platseebokontrollitud uuringus laste ja noorukitega oli kognitiivsete häiretega patsientide osakaal zonisamiidi rühmas arvuliselt suurem kui platseeborühmas.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Zonegran'i toime tsütokroom P450 ensüümidele

In vitro uuringutes inimese maksa mikrosoomidega ei esinenud või esines vähesel määral tsütokroom P450 isosüümide 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 või 3A4 inhibeerimist (< 25%) zonisamiidi tasemetel, mis ületasid ligikaudu kaks korda või rohkem kliiniliselt olulisi seondumata seerumikontsentratsioone. Seepärast Zonegran eeldatavasti ei mõjuta teiste tsütokroom P450 poolt vahendatavate ravimite farmakokineetikat, nagu seda on demonstreeritud karbamasepiini, fenütoiini, etünüülöstradioli ja desipramiini puhul *in vivo*.

Zonegran'i võimalik mõju teistele ravimitele

Epilepsiaravimid

Epilepsiahaigetel ei avaldanud Zonegran'i stabiilsed annused kliiniliselt olulist farmakokineetilist mõju karbamasepiinile, lamotrigiinile, fenütoiinile ega naatriumvalproaadile.

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid

Kliinilistes uuringutes tervete uuringus osalejatega ei mõjutanud Zonegran'i stabiilsed annused kombinatsioonis suukaudse rasestumisvastase vahendiga etünüülöstradioli ega noretisterooni kontsentratsioone seerumis.

Süsiniku anhüdraasi inhibiitorid

Zonegran'i kasutamisel täiskasvanud patsientidel, keda ravitakse samaaegselt süsiniku anhüdraasi inhibiitorite, näiteks topiramaadi ja atsetasoolamiidiga, peab olema ettevaatlik, sest võimaliku farmakodünaamilise koostoime välistamiseks ei ole piisavalt andmeid (vt lõik 4.4).

Zonegran'i ei tohi kasutada samaaegse ravimina lastel, kes kasutavad muid süsiniku anhüdraasi inhibiitoreid, nagu topiramaat ja atsetasoolamiid (vt lõik 4.4 „Lapsed”).

P-gp substraat

In vitro uuringu kohaselt on zonisamiid nõrk P-gp (MDR1) inhibiitor, mille IC₅₀ on 267 µmol/l, ning zonisamiid võib teoreetiliselt potentsiaalselt mõjutada selliste ainete farmakokineetikat, mis on P-gp substraadid. Ettevaatlik peab olema zonisamiidiga ravi alustades või lõpetades või zonisamiidi annuste muutmisel patsientidel, kes saavad samal ajal ravimeid, mis on P-gp substraadid (nt digoksiin, kinidiin).

Ravimite võimalikud koostoimed Zonegran'iga

Kliinilistes uuringutes lamotrigiiniga koos manustamisel ei ilmnunud mõju zonisamiidi farmakokineetikale. Zonegran'i kasutamisel koos teiste ravimpreparaatidega, mis võivad põhjustada urolitiaasi, võib suureneda neerukivide tekkimise risk; seetõttu tuleks vältida nende ravimpreparaatide samaaegset manustamist.

Zonisamiidi metaboliseerivad osaliselt CYP3A4 (redutseeriv lõhustamine), samuti N-atsetüül-transferaasid ja konjugatsioon glükuroonhappega; seepärast võivad neid ensüüme indutseerivad või inhibeerivad ained zonisamiidi farmakokineetikat mõjutada:

- Ensüümide indutseerimine. Epilepsiahaigetel, kes saavad CYP3A4 indutseerivaid ravimeid nagu fenütoiin, karbamasepiin ja fenobarbitoon, on zonisamiidi mõju väiksem. Zonegran'i lisamisel olemasolevale ravile ei ole need toimed tõenäoliselt kliiniliselt olulised; kuid zonisamiidi kontsentratsiooni võib mõjutada samaaegselt kasutatava CYP3A4 indutseeriva epilepsiaravimi või muu ravimi ärajätmine või kasutusele võtmine või selle annuse korrigeerimine, mistõttu võib osutuda vajalikuks Zonegran'i annuse korrigeerimine. Rifampitsiin on tugev CYP3A4 indutseerija. Kui koosmanustamine on vajalik, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja vajaduse korral Zonegran'i ja teiste CYP3A4 substraatide annuseid korrigeerida.
- CYP3A4 inhibeerimine. Kliiniliste andmete põhjal näib, et teadaolevad spetsiifilised või mittespetsiifilised CYP3A4 inhibiitorid ei mõjuta kliiniliselt oluliselt zonisamiidi farmakokineetilisi parameetreid. Nii ketokonasooli (400 mg ööpäevas) kui ka tsimetidiini (1200 mg ööpäevas) stabiilsed annused ei avaldanud kliiniliselt olulist mõju zonisamiidi farmakokineetikale tervetel uuringus osalejatel. Seepärast ei peaks olema vajadust muuta Zonegran'i annust selle manustamisel koos teadaolevate CYP3A4 inhibiitoritega.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised

Fertiilses eas naised peavad kasutama ravi ajal Zonegran'iga ja ühe kuu jooksul pärast ravi efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Fertiilses eas naised, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, ei tohi Zonegran'i kasutada, välja arvatud, kui see on hädavajalik, ning vaid sel juhul, kui risk lootele on põhjendatav ravist saadava potentsiaalse kasuga. Zonisamiidiga ravitavad fertiilses eas naised peavad

konsulteerima eriarstiga. Rasestuda soovivatel naistel peab eriarst ravi zonisamiidiga ümber hindama ja kaaluma muid ravivõimalusi.

Nagu teistegi epilepsiaravimite puhul, tuleb vältida zonisamiidravi järsku katkestamist, sest see võib kutsuda esile läbimurde krampihooge, millel võivad olla naisele ja sündimata lapsele tõsised tagajärjed. Epilepsiaravimitega ravitavate emade järglastel on väärearengute tekkimise oht 2–3 korda suurem. Kõige sagedamini esinevad huulelõhe, südame ja veresoonekonna väärearengud ja neuraalatoru vääreareng. Mitme epilepsiaravimi kasutamisel võib väärearengute oht olla suurem kui monoterapiat puhul.

Rasedus

Zonegran'i kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Registriuuringu andmete kohaselt suureneb väikese sünnikaaluga, enneaegsete või üsasise kasvupeetusega imikute osakaal. Need suurenemised on väikese sünnikaalu puhul ligikaudu 5–8%, enneaegsete sünnituste puhul 8–10% ja üsasise kasvupeetuse puhul ligikaudu 7–12% – kõik võrreldes lamotrigiini monoterapiat saavate emadega.

Zonegran'i ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik. Seda võib kasutada vaid sel juhul, kui võimalikku kasu peetakse põhjendatuks, arvestades lootel avalduvat riski. Kui raseduse ajal määratakse ravi Zonegran'iga, tuleb patsienti täielikult teavitada võimalikust ohust lootele ning on soovitatav kasutada minimaalset efektiivset annust ja patsienti hoolikalt jälgida.

Imetamine

Zonisamiid eritub inimese rinnapiima; selle kontsentratsioon rinnapiimas sarnaneb kontsentratsiooniga ema vereplasmas. Tuleb otsustada, kas katkestada rinnaga toitmine või katkestada ravi Zonegran'iga või sellest loobuda. Zonisamiidi pikaajalise kehas püsimise tõttu ei tohi ühe kuu jooksul pärast Zonegran-ravi lõppu ema last rinnaga toita.

Fertiilsus

Zonisamiidi toime kohta inimese fertiilsusele ei ole kliinilised andmed kättesaadavad. Loomkatsed on näidanud muutusi fertiilsuse parameetrites (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Mõnel patsiendil võivad siiski tekkida uimasus või kontsentratsioonihäired, eriti ravi algul või pärast annuse suurendamist, mistõttu tuleb patsientidel soovitada olla ettevaatlik suurt tähelepanelikkust nõudvates tegevustes, nt autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Zonegran'i on manustatud kliinilistes uuringutes rohkem kui 1200 patsiendile, kellest rohkem kui 400 kasutasid Zonegran'i vähemalt 1 aasta jooksul. Peale selle on ulatuslikke turuletuleku järgseid kogemusi zonisamiidiga Jaapanis alates 1989. aastast ja USA-s alates 2000. aastast.

Tuleb märkida, et Zonegran on bensisoksasooli derivaat, mis sisaldab sulfoonamiidrühma. Sulfoonamiidrühma sisaldavate ravimpreparaatidega seostatakse muu hulgas järgmisi raskeid immuunsusel põhinevaid kõrvaltoimeid: lööve, allergiline reaktsioon ja olulised hematoloogilised häired nagu aplastiline aneemia, mis väga harva võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid kontrollitud lisaraviuuringutes unisus, pearinglus ja anoreksia. Kõige sagedamad kõrvaltoimed randomiseeritud, kontrollitud monoterapiauuringus, milles võrreldi zonisamiidi kasutamist toimeainet prolongeeritud vabastava karbamasepiiniga, olid bikarbonaadisisalduse langus veres, isu halvenemine ja kehakaalu alanemine. Märgatavalt ebanormaalse seerumi bikarbonaaditaseme languse (vähenemine kuni tasemeni alla 17 mEq/l ja rohkem kui 5 mEq/l võrra) esinemissagedus oli 3,8%. Kehakaalu märgatava (20% või rohkem) alanemise esinemissagedus oli 0,7%.

Kõrvaltoimete tabel

Allpool on loetletud Zonegran'iga kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt saadud seostatud kõrvaltoimed. Nende sagedus on esitatud järgmiselt:

väga sage	≥ 1/10
sage	≥ 1/100 kuni < 1/10
aeg-ajalt	≥ 1/1 000 kuni < 1/100
harv	≥ 1/10 000 kuni < 1/1 000
väga harv	< 1/10 000
teadmata	ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Tabel 4 Zonegran'iga seostatavad kõrvaltoimed kasutamisel kliinilistes uuringutes lisaravina ja turuletulekujärgselt

Organsüsteemi klass (MedDRA terminoloogia)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Väga harv
Infektsioonid ja infestatsioonid			Kopsupõletik Kusetee infektsioon	
Vere ja lümfisüsteemi häired		Ekhümoos		Agranulotsütoos Aplastiline aneemia Leukotsütoos Leukopeenia Lümfadenopaatia Pantsütopeenia Trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus		Ravimtekkena ülitundlikkussündroom Ravimist põhjustatud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia		Hüpokaleemia	Metaboolne atsidoos Renaalne atsidoos
Psühhiaatrilised häired	Rahutus Ärrituvus Segasusseisund Depressioon	Afektne labiilsus Ärevus Unetus Psühhootilised häired	Viha Agressiivsus Enesetapumõtted Enesetapukatsed	Hallutsinatsioonid
Närvisüsteemi häired	Ataksia Pearinglus Mälu halvenemine Unisus	Bradüfreenia Tähelepanuhäired Nüstagmid Paresteesiad Kõnehäired Tremor	Krambid	Amneesia Kooma <i>Grand mal</i> epilepsiahood Müasteeniline sündroom Pahaloomuline neuroleptiline sündroom <i>Status epilepticus</i>

Organsüsteemi klass (MedDRA terminoloogia)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Väga harv
Silma kahjustused	Diploopia			Kinnise nurga glaukoom Silmavalu Müoopia Nägemise hägustumine Nägemisteravuse vähenemine
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				Düspnoe Aspiratsioonipneumoonia Respiratoorsed häired Allergiline alveoliit
Seedetrakti häired		Kõhuvalu Kõhukinnisus Diarröa Düspepsia Iiveldus	Oksendamine	Pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired			Sapipõiepõletik Sapikivitõbi	Hepatotsellulaarne kahjustus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve Kihelus Alopeetsia		Higitus Multiformne erüteem Stevensi-Johnsoni sündroom Epidermise toksiline nekrolüüs
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused				Rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired		Neerukivid	Kuseteede kivid	Hüdronefroos Neerupuudulikkus Uriini ebanormaalsus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus Gripisarnane haigus Pürektsia Perifeerne turse		
Uuringud	Bikarbonaadi sisalduse langus veres	Kehakaalu alanemine		Vere kreatiinfosfokinaasi taseme tõus Vere kreatiniinitaseme tõus Vere ureataseme tõus Maksafunktsiooni analüüside ebanormaalsus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused				Kuumarabandus

Peale selle on esinenud Zonegran'i saanud epilepsiahaigete ootamatuid seletamatuid surmajuhte.

Tabel 5 Kõrvaltoimed randomiseeritud, kontrollrühmaga monoteeraapiauuringus, milles zonisamiidi võrreldi toimeainet prolungeeritult vabastatava karbamasepiiniga

Organsüsteemi klass (MedDRA terminoloogia†)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Infektsioonid ja infestatsioonid			Kuseteede infektsioon Kopsupõletik
Vere ja lümfisüsteemi häired			Leukopeenia Trombotsütopeenia
Ainevahetus- ja toitumishäired		Isu halvenemine	Hüpokaleemia
Psühhiaatrilised häired		Agitatsioon Depressioon Unetus Meeleolu kõikumised Ärevus	Segasusseisund Äge psühhoos Agressiivsus Enesetapumõtted Hallutsinatsioonid
Närvisüsteemi häired		Ataksia Pearinglus Mälu halvenemine Unisus Bradüfreenia Tähelepanuhäired Paresteesiad	Nüstagmid Kõnehäired Treemor Krambid
Silma kahjustused		Diploopia	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Respiratoorsed häired
Seedetrakti häired		Kõhukinnisus Diarröa Düspepsia Iiveldus Oksendamine	Kõhuvalu
Maksa ja sapiteede häired			Äge koletsüstiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve	Kihelus Ekhümoos
Üldised häired ja manustamisko- ha reaktsioonid		Väsimus Püreksia Ärrituvus	
Uuringud	Bikarbonaadi sisalduse langus veres	Kehakaalu alanemine Vere kreatiinfosfokinaasi taseme tõus Verealaniini aminotransferaasi taseme tõus Vere aspartaadi aminotransferaasi taseme tõus	Uriinialüüsise kõrvalekalded

† MedDRA versioon 13.1

Lisateave eripopulatsioonide kohta

Eakad

95 eaka uuringus osaleja ohutusandmete koondanalüüs näitas perifeerse turse ja kiheluse suhteliselt suuremat esinemissagedust võrreldes täiskasvanute rühmaga.

Turuletulekujärgsete andmete ülevaade näitas, et üle 65-aastastel patsientidel esineb üldpopulatsioonist sagedamini järgmisi kõrvaltoimeid: Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja ravimtekke ülitundlikkussündroom (DIHS).

Lapsed

Platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes oli zonisamiidi kõrvaltoimete profiil lastel vanuses 6 kuni 17 aastat sarnane täiskasvanutega. Laste ohutusosalas andmebaasis oli 465 uuringus osaleja seas (sealhulgas veel 67 uuringus osalejat kontrollitud kliinilise uuringu jätku-faasist) 7 surmajuhtumit (1,5%; 14,6/1000 inimaasta kohta): 2 epileptilise staatuse juhtumit, millest üks oli seotud raske kehakaalu langusega (3 kuu jooksul 10%) alakaalulisel uuringus osalejal ja seejärel ravimite võtmata jätmisega; 1 peavigastuse/hematoomi juhtum ja 4 surmajuhtumit olemasoleva neuroloogilise funktsioonihäirega uuringus osalejatel mitmesugustel põhjustel (2 juhul kopsupõletikust põhjustatud sepsis/elundipuudulikkus, 1 epilepsiahaige ootamatu äkksurm ja 1 peavigastus). Kontrollitud uuringus või selle avatud jätku-uuringus zonisamiidi kasutanud lastest 70,4%-l oli vähemalt ühel korral ravi ajal bikarbonaatide tase alla 22 mmol/l. Madalad bikarbonaatide tasemed püsisid ka kaua (mediaan 188 päeva).

Uuringus osalenud 420 lapse (183 uuringus osalejat vanuses 6 kuni 11 aastat ja 237 uuringus osalejat vanuses 12 kuni 16 aastat ravi keskmise kestusega ligikaudu 12 kuud) ohutusandmete koondanalüüs näitas kopsupõletiku, dehüdratsiooni, higistamise vähenemise, maksafunktsiooni analüüsides kõrvalekallete, keskkõrvapõletiku, farüngiidi, sinusiidi ja ülemiste hingamisteede infektsioonide, kõha, ninaverejooksu ja riniidi, kõhuvalu, oksendamise, lööbe ja ekseemi ning palaviku suhteliselt suuremat esinemissagedust võrreldes täiskasvanute populatsiooniga (eelkõige uuringus osalejatel vanuses kuni 12 aastat) ja vähese esinemissagedusega amneesiat, kreatiniinitaseme tõusu, lümfadenopaatiat ja trombotsütopeeniat. Kehakaalu languse 10% või rohkem esinemissagedus oli 10,7% (vt lõik 4.4). Mõnel kehakaalu languse juhul hilines üleminek järgmisse staadiumi Tanneri skaalal ja luustiku küpsemine.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Täiskasvanud ja pediaatrilistel patsientidel on esinenud tahtmatuid ja tahtlikke üleannustamisi. Mõnel juhul oli üleannustamine asümptoomne, eriti kui kohe järgnes oksendamine või loputus. Teistel juhtudel ilmnesis üleannustamisel sellised sümptomid nagu unisus, iiveldus, gastriit, nüstagm, lihaste äkksundliigutused, kooma, bradükardia, neerufunktsiooni vähenemine, hüpotensioon ja hingamisdepressioon. Ligikaudu 31 tundi pärast Zonegran'i ja klonasepaami üleannuse võtmist registreeriti patsiendil zonisamiidi väga kõrge kontsentratsioon vereplasmas – 100,1 µg/ml; patsiendil tekkis kooma ja hingamisdepressioon, kuid ta teadvus taastus viis päeva hiljem ilma järelnähtudeta.

Ravi

Zonegran'i üleannusele ei ole spetsiifilisi antidoote. Hiljutise üleannuse kahtluse korral võib olla näidustatud mao tühjendamine maoloputuse teel või oksendamise esilekutsumise teel, rakendades hingamisteede kaitsmiseks tavalisi ettevaatusabinõusid. Näidustatud on üldine toetav ravi, sealhulgas elutähtsate näitajate sage jälgimine ja hoolikas vaatlus. Zonisamiidil on pikk eliminatsiooni poolväärtusaeg, mistõttu selle toimed võivad püsida. Kuigi seda ei ole üleannustamise ravimiseks formaalselt uuritud, vähendas hemodialüüs zonisamiidi kontsentratsioone vähenenud neerufunktsiooniga patsiendi vereplasmas ja seda võib üleannuse raviks kaaluda, kui see on kliiniliselt näidustatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased ained, ATC-kood: N03AX15

Zonisamiid on bensisoksasooli derivaat. See on epilepsiaravim, millel on nõrk süsiniku anhüdraasi aktiivsus *in vitro*. See ei ole keemiliselt seotud teiste epilepsiaravimitega.

Toimemehhanism

Zonisamiidi toimemehhanism ei ole täielikult välja selgitatud, kuid see näib toimivat voltaazist sõltuvatele naatriumi- ja kaltsiumikanalitele, katkestades närvirakkude sünkroniseeritud erutumist, vähendades krambihooget põhjustavate laengute levikut ja katkestades sellele järgnevat epileptilist aktiivsust. Zonisamiidil on ka moduleeriv toime GABA poolt vahendatavale neuronite inhibeerimisele.

Farmakodünaamilised toimed

Zonisamiidi krampidevastast toimet on hinnatud mitmesugustes mudelites, mitmel liigil esilekutsutud või sünnipärase epilepsiahoogudega, ning zonisamiid näib toimivat neis mudelites laia spektriga epilepsiaravimina. Zonisamiid ennetab maksimaalseid elektrilöögist põhjustatud hooge ja piirab hoogude levikut, sealhulgas hoogude levimist peaaajukoorest subkortikaalsete struktuurideni, ning supresseerib epileptogeense kolde aktiivsust. Kuid erinevalt fenütoiinist ja karbamasepiinist toimib zonisamiid eelkõige ajukoorest alguse saavatele epilepsiahoogudele.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Monoteraapia partsiaalsete epilepsiahoogude korral sekundaarse generaliseerumisega või ilma

Zonisamiidi efektiivsust monoteraapiana uuriti topeltpimedas paralleelrühmadega uuringus mittehalvemuse kindlaksmääramiseks võrreldes toimeainet prolungeeritult vabastava karbamasepiiniga 583 täiskasvanud uuringus osalejal, kellel oli esmakordselt diagnoositud partsiaalsete epilepsiahoogude esinemine sekundaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste krambihoogetega või ilma. Uuringus osalejad randomiseeriti karbamasepiini ja zonisamiidi rühma ja said ravi olenevalt ravivastusest kuni 24 kuud. Uuringus osalejate annust suurendati algse sihtannuseni 600 mg karbamasepiini või 300 mg zonisamiidi. Uuringus osalejatel, kellel tekkis krambihooget, suurendati annust järgmise sihtannuseni, s.t 800 mg karbamasepiini või 400 mg zonisamiidi. Uuringus osalejatel, kellel tekkis veel üks krambihooget, suurendati annus maksimaalse sihtannuseni 1200 mg karbamasepiini või 500 mg zonisamiidi. Uuringus osalejad, kes olid sihtannuse tasemel krambihoogeteta 26 nädalat, jätkasid ravi selle annusega veel 26 nädalat. Selle uuringu põhitulemused on esitatud järgmises tabelis:

Tabel 6 Efektiivsusega seotud tulemused monoteraapiauuringus 310

	Zonisamiid	Karbamasepiin		
Arv (ravikavatsuslik populatsioon)	281	300		
6 kuud krambihoogeteta			Vahe	Usaldusvahemik _{95%}
Uuringuplaanile vastav populatsioon*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2%; 3,1%
Ravikavatsuslik populatsioon	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6%; 1,4%
≤ 4 krambihooget 3-kuulisel ravieelsel perioodil	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7%; 3,7%
> 4 krambihooget 3-kuulisel	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5%; 5,6%

	Zonisamiid	Karbamasepiin		
Arv (ravikavatsuslik populatsioon)	281	300		
ravieelsel perioodil				
12 kuud krambihoogudeta				
Uuringuplaanile vastav populatsioon	67,6%	74,7%	-7,9%	-17,2%; 1,5%
Ravikavatsuslik populatsioon	55,9%	62,3%	-7,7%	-16,1%; 0,7%
≤ 4 krambihoogu 3-kuulisel ravieelsel perioodil	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7%; 1,3%
> 4 krambihoogu 3-kuulisel ravieelsel perioodil	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9%; 17,4%
Krambihoogude alatüüp (6 kuud krambihoogudeta – uuringuplaanile vastav populatsioon)				
Kõik partsiaalsed	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2%; 0,0%
Lihtsad partsiaalsed	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0%; 14,7%
Komplekssed partsiaalsed	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3%; -5,9%
Kõik generaliseerunud toonilis-kloonilised	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5%; 6,0%
Sekundaarsed toonilis-kloonilised	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4%; 7,1%
Generaliseerunud toonilis-kloonilised	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1%; 10,5%

*Esmane tulemusnäitaja

Lisaravi täiskasvanutel partsiaalsete epilepsiahoogude korral sekundaarse generaliseerumisega või ilma

Zonegran'i efektiivsust täiskasvanutel on demonstreeritud 4 topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringu kestusega kuni 24 nädalat, kasutades üks või kaks korda ööpäevas manustatavaid annuseid. Need uuringud näitavad, et partsiaalsete epilepsiahoogude keskmine (mediaan) vähenemine on seotud Zonegran'i annusega, kusjuures püsiv efektiivsus on annustel 300–500 mg ööpäevas.

Lapsed

Lisaravi noorukitel ja lastel (6-aastased ja vanemad) partsiaalsete epilepsiahoogude korral sekundaarse generaliseerumisega või ilma

Lastel (6-aastased ja vanemad) on zonisamiidi efektiivsust tõestatud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus, milles oli 207 uuringus osalejat ja milles ravi kestis kuni 24 nädalat. 50%-l zonisamiidiga ravitud uuringus osalejatest ja 31%-l platseebot kasutanud patsientidest täheldati krambihoogude esinemissageduse vähenemist 12-nädalasel stabiilse annusega perioodil algtasemega võrreldes 50% või rohkem.

Lastega toimunud uuringutes esinesid järgmised spetsiifilised ohutusprobleemid: söögiisu vähenemine ja kehakaalu langus, bikarbonaatide taseme langus, neerukivide tekkeriski suurenemine ja dehüdratsioon. Kõik need toimed, eriti kehakaalu langus, võivad kahjustada kasvu ja arengut ja põhjustada tervise üldist halvenemist. Andmed pikaajaliste mõjude kohta kasvule ja arengule on üldiselt piiratud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Zonisamiid imendub pärast suukaudset manustamist peaaegu täielikult, saavutades maksimaalsed kontsentratsioonid seerumis või vereplasmas tavaliselt 2 kuni 5 tunni jooksul pärast annuse manustamist. Esmane metabolism arvatakse olevat tühine. Absoluutne biosaadavus on hinnangute kohaselt ligikaudu 100%. Toit suukaudset biosaadavust ei mõjuta, kuigi võib edasi lükata maksimaalsete kontsentratsioonide saavutamise seerumis või vereplasmas.

Pärast ühekordset annust annusevahemikus 100–800 mg ja pärast mitut annust annusevahemikus 100–400 mg üks kord ööpäevas tõusid zonisamiidi kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) ja C_{max} väärtused peaaegu lineaarselt. Plasma püsikontsentratsiooni korral oli tõus veidi suurem, kui annuse põhjal võiks eeldada, tõenäoliselt zonisamiidi küllastuva seondumise tõttu erütrotsüütidega. Plasma püsikontsentratsioon saavutati 13 päeva jooksul. Akumulatsioon ühekordse annuse kasutamise suhtes on oodatust veidi suurem.

Jaotumine

Zonisamiid seondub 40–50% ulatuses inimese vereplasma valkudega ning *in vitro* uuringute kohaselt mitmesuguste epilepsiaravimite (s.t fenütoiin, fenobarbitoon, karbamasepiin ja naatriumvalproaat) samaaegne kasutamine seda ei mõjuta. Jaotusruumala on täiskasvanutel ligikaudu 1,1–1,7 l/kg, mis näitab, et zonisamiid jaotub kudedesse ulatuslikult. Erütrotsüütide/plasma suhe on madalate kontsentratsioonide korral ligikaudu 15 ja kõrgemate kontsentratsioonide puhul ligikaudu 3.

Biotransformatsioon

Zonisamiid metaboliseerub eelkõige lähteaine bensisoksasooliringi redutseeriva lõhustamise teel CYP3A4 poolt, mille tulemusena moodustub 2-sulfamoüülatsüülfenool (SMAP), samuti N-atsetüülimise teel. Lähteaine ja SMAP võivad täiendavalt glükuroniseeruda. Metaboliidid, mida vereplasmas ei leidunud, on ilma krampidevastase toimetaga. Ei ole tõendeid selle kohta, et zonisamiid kutsuks esile oma metabolismi.

Eritumine

Zonisamiidi kliirens plasma püsikontsentratsiooni korral pärast suukaudset manustamist on ligikaudu 0,70 l/h ja lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg CYP3A4 indutseerijate puudumisel on ligikaudu 60 tundi. Eliminatsiooni poolväärtusaeg ei sõltunud annusest ja korduv manustamine seda ei mõjutanud. Seerumi- ja plasmakontsentratsioonid kõiguvad annustamisvahemikus vähe (< 30%). Zonisamiidi metaboliidid ja muutumatul kujul ravim erituvad põhiliselt uriini kaudu. Muutumatul kujul zonisamiidi neerukliirens on suhteliselt väike (ligikaudu 3,5 ml/min); ligikaudu 15–30% annusest elimineerub muutumatul kujul.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Zonisamiidi kontsentratsioon suureneb aja jooksul kuni püsikontsentratsiooni saavutamiseni ligikaudu 8 nädala pärast. Sama annusetaseme võrdlemisel näivad suurema üldise kehakaaluga patsientidel olevat madalamad seerumi püsikontsentratsioonid, kuid see mõju näib olevat suhteliselt tagasihoidlik. Vanus (≥ 12 aastat) ja sugu ei näi mõjutavat pärast kehakaalu mõju suhtes korrigeerimist epilepsiahaigete zonisamiidi omandamise taset stabiilsete annuste korral. Epilepsiaravimite, sealhulgas CYP3A4 indutseerivate ainete kasutamisel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Zonisamiid vähendab krambihogude keskmist esinemissagedust 28 päeva jooksul ning see vähenemine on zonisamiidi keskmise kontsentratsiooniga proportsionaalne (*log*-lineaarne).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustusega patsientidel oli zonisamiidi ühekordsete annuste neerukliirens positiivses korrelatsioonis kreatiniini kliirensiga. Zonisamiidi plasmakontsentratsioonikõvera alune pindala suurenes 35% võrra patsientidel, kelle kreatiniini kliirens oli < 20 ml/min (vt ka lõik 4.2.).

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid: zonisamiidi farmakokineetikat maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole piisavalt uuritud.

Eakad: noorte (21...40-aastased) ja eakate (65...75-aastased) rühmade vahel farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi ei täheldatud.

Lapsed ja noorukid (5...18 aastased): piiratud andmed näitavad, et laste ja noorukite farmakokineetika stabiilsete annustega 1, 7 või 12 mg/kg ööpäevas, jagatuna annusteks, sarnaneb pärast kehakaalu suhtes korregeerimist farmakokineetikaga täiskasvanute puhul.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuigi kliinilistes uuringutes selliseid tulemusi ei saadud, esines koertel metabolismi suurenemisega seostatavaid maksa muutusi (suurenemine, värvumine tumepruuniks, hepatotsüütide kerge suurenemine kontsentriliste plaatjate kehade tekkimisega tsütoplasmas ja tsütoplasmaatiline vakualisatsioon) kliiniliste annustega sarnaste annuste puhul.

Zonisamiid ei olnud genotoksiline ja sellel puudub kantserogeenne potentsiaal.

Zonisamiid põhjustas arenguhäireid hiirtel, rottidel ja koertel ning mõjus ahvide embrüole surmavalt, kui organogeneesi ajal emasloomale manustatud zonisamiidi annused ja ravimi plasmatase olid inimese raviannustega/plasmatasemega võrdsed või neist väiksemad.

Suukaudse korduvtoksilisuse uuringus rotipoegadega täheldati neil laste maksimaalse soovitatava annusega saavutatud kontsentratsioonitasemetega sarnastel kontsentratsioonidel kehakaalu langust ja muutusi neerude histopatoloogia ja kliinilise patoloogia parameetrites ja muutusi käitumises. Muutused neerude histopatoloogia ja kliinilise patoloogia parameetrites leiti olevat seotud süsiniku anhüdraasi inhibeerimisega zonisamiidi toimel. Sellel annusetasemel tekkinud toimed olid paranemisperioodil pöörduvad. Suurema annusetaseme korral (2–3-kordne süsteemne kontsentratsioon võrreldes raviannuse kontsentratsiooniga) olid histopatoloogilised toimed neerudele raskemad ja vaid osaliselt pöörduvad. Enamik rotipoegadel täheldatud kõrvaltoimetest olid sarnased zonisamiidi korduvtoksilisuse uuringus täiskasvanud rottidega täheldatud kõrvaltoimetega, kuid neerutuubulite hüaliini tilku ja ülemineku hüperplaasiat täheldati ainult rotipoegade uuringus. Sellel suuremal annusetasemel täheldati rotipoegadel kasvu, õppimisvõime ja arenguparameetrite vähenemist. Need toimed leiti olevat tõenäoliselt seotud kehakaalu vähenemisega ja zonisamiidi tugevnenud farmakoloogiliste toimetega maksimaalse talutava annuse korral.

Rottidel täheldati kollaskehade ja implantatsioonikohtade arvu vähenemist kontsentratsioonitasemetel, mis olid samaväärsed inimeste maksimaalse raviannusega saavutatavatega; kolm korda suurematel kontsentratsioonidel täheldati innatsükli ebaregulaarsust ja elusloodete arvu vähenemist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

mikrokristalliline tselluloos
hüdrogeenitud taimeõli (sojaoast)
naatriumlaaurüülsulfaat

Kapsli kest
želatiin
titaandioksiid (E171)
šellak
propüleenglükool
kaaliumhüdroksiid
must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüvinüülkloriidist/PVDC/alumiiniumist blistrid, igas pakendis 14, 28, 56 või 84 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10/03/2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21/12/2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zonegran 100 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg zonisamiidi.

Abiained: 0,002 mg päikeseloojangukollast FCF (E110) ja 0,147 mg alluurpunast AC (E129).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks kõvakapsel sisaldab 3 mg hüdrogeenitud taimeõli (sojaoast)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Valge läbipaistmatu kapslikeha ja punane läbipaistmatu kapslikaas, millele on trükitud mustaga logo ja „ZONEGRAN 100”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zonegran on näidustatud

- monoteerapiana esmakordselt diagnoositud epilepsiaga täiskasvanutele, kellele esinevad partsiaalsed epilepsiahood sekundaarse generaliseerumisega või ilma (vt lõik 5.1);
- adjuvantravina täiskasvanutele, noorukitele, ning lastele vanuses 6 aastat ja vanemad, kellele esinevad partsiaalsed epilepsiahood sekundaarse generaliseerumisega või ilma.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine – täiskasvanud

Annuse eskaleerimine ja säilitav ravi

Zonegran'i võib täiskasvanutel kasutada monoteerapiana või lisada olemasolevale ravile. Annust tiitritakse kliinilise toime põhjal. Soovitavad eskaleeritavad ja säilitava ravi annused on esitatud tabelis 1. Mõnel patsiendil, eriti neil, kes ei kasuta CYP3A4 indutseerivaid ravimeid, võib tekkida ravivastus ka väiksemate annustega.

Ravi lõpetamine

Zonegran-ravi lõpetamine peab toimuma järk-järgult (vt lõik 4.4). Kliinilistes uuringutes täiskasvanud patsientidega on annuseid vähendatud 100 mg võrra ühenädalaste intervallidega, korrigeerides samal ajal (vajaduse korral) ka teiste epilepsiaravimite annuseid.

Tabel 1 Täiskasvanud – annuse eskaleerimise ja säilitava ravi soovitatav raviskeem

Raviskeem	Tiitrimisetapp			Tavaline säilitava ravi annus
	1. + 2. nädal	3. + 4. nädal	5. + 6. nädal	
Monoteraapia – esmakordselt diagnoositud täiskasvanud patsiendid	100 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	200 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	300 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	300 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas). Kui vajatakse suuremat annust: suurendada kahe nädalaste intervallidega 100 mg võrra kuni maksimaalselt 500 mg-ni.
Lisaravi - CYP3A4 indutseerivate ainetega (vt lõik 4.5)	1. nädal 50 mg ööpäevas (jagatuna kaheks annuseks)	2. nädal 100 mg ööpäevas (jagatuna kaheks annuseks)	3. kuni 5. nädal Suurendada ühenädalaste intervallidega 100 mg võrra	300 kuni 500 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas või jagatuna kaheks annuseks).
- ilma CYP3A4 indutseerivate aineteta; või neeru- või maksafunktsiooni puudulikkuse korral	1. + 2. nädal 50 mg ööpäevas (jagatuna kaheks annuseks)	3. + 4. nädal 100 mg ööpäevas (jagatuna kaheks annuseks)	5. kuni 10. nädal Suurendada kahe nädalaste intervallidega kuni 100 mg võrra	300 kuni 500 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas või jagatuna kaheks annuseks). Mõnel patsiendil võib ravivastus tekkida väiksemate annustega.

Zonegran'i üldised annustamissoovitused patsientide erirühmadesLapsed (6-aastased ja vanemad)*Annuse eskaleerimine ja säilitusannus*

Zonegran tuleb lisada 6-aastaste ja vanemate laste olemasolevale ravile. Annust tuleb tiitrida kliinilise toime põhjal. Soovitatavad eskaleeritud ja säilitavad annused on esitatud tabelis 2. Osal patsientidest, eriti neil, kes ei kasuta CYP3A4-indutseerivaid aineid, võib ravivastus tekkida väiksemate annustega.

Arstid peavad juhtima laste ja nende vanemate/hooldajate tähelepanu patsiendi hoiatustele (vt pakendi infolehe lõpus) kuumarabanduse vältimise kohta (vt lõik 4.4 „Lapsed”).

Tabel 2 Lapsed (6-aastased ja vanemad) – soovitud annuse eskaleerimiseks ja säilitavaks raviskeemiks

Raviskeem	Tiitrimisfaas		Tavaline säilitusannus	
	1. nädal	2. kuni 8. nädal	Patsiendid kehakaaluga 20 kuni 55 kg ^a	Patsiendid kehakaaluga > 55 kg
Lisaravi - CYP3A4-indutseerivate ainetega (vt lõik 4.5)	1 mg/kg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	Suurendada nädalase intervalliga 1 mg/kg kaupa	6 kuni 8 mg/kg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	300...500 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas)
- ilma CYP3A4-indutseerivate aineteta	1. + 2. nädal 1 mg/kg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	≥ 3. nädal Suurendada kahenädalase intervalliga 1 mg/kg kaupa	6 kuni 8 mg/kg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	300...500 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas)

Märkus:

- a. Raviannuse tagamiseks tuleb jälgida lapse kehakaalu ja kehakaalu muutudes kuni kehakaaluni 55 kg annus üle vaadata. Annustamis skeem on 6...8 mg/kg ööpäevas maksimaalse annuseni 500 mg ööpäevas.

Zonegran'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 6 aasta või kehakaaluga vähem kui 20 kg ei ole veel tõestatud.

Kliiniliste uuringute andmed patsientide kohta kehakaaluga vähem kui 20 kg on piiratud. Seetõttu tuleb olla 6-aastaste ja vanemate ja vähem kui 20 kg kaaluvate laste ravimisel ettevaatlik.

Zonegrani saadaolevate kapslite tugevuste korral ei ole arvatud annust alati võimalik täpselt saavutada. Sel juhul on soovitatav Zonegrani koguannus ümardada lähima väiksema või suurema annuseni, mida on võimalik saavutada Zonegrani saadaolevate kapslite tugevustega (25 mg, 50 mg ja 100 mg).

Ravi lõpetamine

Zonegran-ravi lõpetamine peab toimuma järk-järgult (vt lõik 4.4). Kliinilistes uuringutes lastega toimus annuse allatiitrimine annuse vähendamise teel nädalase intervalliga ligikaudu 2 mg/kg kaupa (s.t tabelis 3 esitatud ajakava järgi).

Tabel 3 Lapsed (6-aastased ja vanemad) – allatiitrimise soovitatav ajakava

Kehakaal	Vähendada kord nädalas järgmiste astmete kaupa:
20...28 kg	25 kuni 50 mg ööpäevas*
29...41 kg	50 kuni 75 mg ööpäevas*
42...55 kg	100 mg ööpäevas*
> 55 kg	100 mg ööpäevas*

Märkus:

- * Kõik annused võetakse üks kord ööpäevas.

Eakad

Eakate patsientide ravi alustamisel peab olema ettevaatlik, sest teave Zonegran'i kasutamise kohta neil patsientidel on piiratud. Ravi määramisel tuleb võtta arvesse ka Zonegran'i ohutuse profiili (vt lõik 4.8).

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik, sest teave ravimi kasutamise kohta neil patsientidel on piiratud ning võib osutada vajalikuks tiitrida Zonegran'i aeglasemalt. Kuna zonisamiid ja selle metaboliidid erituvad neerude kaudu, tuleb selle kasutamine katkestada, kui patsiendil tekib äge neerupuudulikkus või täheldatakse seerumi kreatiniinitaseme kliiniliselt olulist püsivat tõusu.

Neerukahjustusega patsientidel oli zonisamiidi ühekordsete annuste neerukliirens positiivses korrelatsioonis kreatiniini kliirensiga. Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens oli < 20 ml/min, suurenes zonisamiidi vereplasma kontsentratsioonikõvera alune pindala 35% võrra.

Maksakahjustusega patsiendid

Kasutamist maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Seepärast ei soovitata ravimit raske maksakahjustusega patsientidel kasutada. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik ja võib osutada vajalikuks tiitrida Zonegran'i aeglasemalt.

Manustamisviis

Zonegran'i kõvakapslid on suukaudsed.

Toidu mõju

Zonegran'i võib võtta toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine või sulfoonamiidide suhtes.

Zonegran sisaldab hüdrogeenitud taimeõli (sojaoast). Patsiendid, kes on maapähkli või soja suhtes allergilised, ei tohi seda ravimit võtta.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seletamatu lööve

Seoses Zonegran-raviga esineb tõsiseid lööbeid, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomi juhte.
--

Patsientidel, kellel tekib muude põhjustega mitteseletatav lööve, tuleb kaaluda Zonegran'i kasutamise lõpetamist. Kõiki patsiente, kellel tekib Zonegran'i kasutamise ajal lööve, tuleb hoolikalt jälgida, olles eriti ettevaatlik patsientide suhtes, kes kasutavad samal ajal muid epilepsiaavastaseid aineid, mis võivad iseseisvalt nahalöövet põhjustada.

Epilepsiahood ravi lõpetamisel

Kehtiva kliinilise tava kohaselt tuleb epilepsiahaigete ravi Zonegran'iga lõpetada annuse järkjärgulise vähendamise teel, et vähendada epilepsiahoogude võimalust ravi lõpetamisel. Ei ole piisavalt andmeid samaaegselt kasutatavate täiendavate epilepsiaravimite kasutamise lõpetamise kohta üleminekuks monoterapiale Zonegran'iga pärast seda, kui epilepsiahood on Zonegran'i kasutamisega kontrolli alla saadud. Seepärast tuleb olla samaaegselt kasutatavate epilepsiaravimite kasutamise lõpetamisel ettevaatlik.

Reaktsioonid sulfoonamiididele

Zonegran on bensisoksasooli derivaat, mis sisaldab sulfoonamiidrühma. Sulfoonamiidrühma sisaldavate ravimpreparaatidega seostatakse muu hulgas järgmisi raskeid immuunsusel põhinevaid

kõrvaltoimeid: lööve, allergiline reaktsioon ja olulised hematoloogilised häired nagu aplastiline aneemia, mis väga harva võib lõppeda surmaga.

On esinenud agranulotsütoosi, trombotsütopeeniat, leukopeeniat, aplastilist aneemiat, pantsütopeeniat ja leukotsütoosi. Nende nähtude ning annuse ja ravi kestuse vahelise võimaliku seose hindamiseks ei ole piisavalt teavet.

Age müoopia ja sekundaarne kinnise nurga glaukoom

Zonisamiidi kasutataval täiskasvanud ja lapspatsientidel on esinenud sekundaarse kinnise nurga glaukoomiga kaasneva ägeda müoopiana väljenduvat sündroomi. Sümptomiteks on ägedalt algav nägemisteravuse vähenemine ja/või silmavalu. Oftalmoloogilisteks leidudeks võivad olla muu hulgas müoopia, madalaks muutuv eeskamber ja silma hüperemia (punetus) ning silma siserõhu tõus. Selle sündroomiga võib kaasneda supratsiliaarne efusioon, mis põhjustab läätse ja vikerkesta ettepoole nihkumist, koos sekundaarse kinnise nurga glaukoomiga. Sümptomid võivad tekkida mõne tunni või nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Ravi hõlmab zonisamiidi kasutamise lõpetamist niipea kui raviarsti otsuse kohaselt võimalik ja sobivaid meetmeid silma siserõhu vähendamiseks. Igasuguse etioloogiaga silmasisese rõhu tõusu ravimata jätmisel võivad olla tõsised tagajärjed, sealhulgas nägemise püsiv kaotus. Zonisamiidi kasutamisel patsientidel, kellel on esinenud silmade häireid, tuleb olla ettevaatlik.

Enesetapuga seotud mõtted ja käitumine

Epilepsiaravimite kasutamisel ravis mitme näidustuse puhul on patsientidel esinenud enesetapuga seotud mõtteid ja käitumist. Epilepsiaravimite randomiseeritud ja platseebo-kontrolliga uuringute metaanalüüs on samuti näidanud enesetapuga seotud mõtete ja käitumise riski vähest kasvu. Selle riski mehhanism ei ole teada ning kättesaadavate andmete kohaselt ei ole selle riski suurenemise võimalus välistatud ka Zonegran'i kasutamisel.

Seepärast tuleb patsiente jälgida enesetapuga seotud mõtete ja käitumise suhtes ning kaaluda sobiva ravi kasutamist. Patsientidele (ja nende hooldajatele) tuleb soovitada pidada enesetapuga seotud mõtete ja käitumise nähtude korral nõu arstiga.

Neerukivid

Osal patsientidest, eriti neil, kellel on eelsoodumus nefrolitiaasi tekkeks, võib olla suurem risk neerukivide ning nendega seotud nähtude ja sümptomite, näiteks neerukoolikute, neeruvälude või küljevalude tekkimiseks. Nefrolitiaas võib põhjustada kroonilist neerukahjustust. Nefrolitiaasi riskitegurid on muu hulgas neerukivide varasem esinemine, nefrolitiaasi esinemine perekonnas ja hüperkaltsiuria. Ühegi nimetatud riskiteguri põhjal ei ole võimalik prognoosida neerukivide moodustumist zonisamiidravi ajal. Peale selle võib risk olla suurem patsientidel, kes kasutavad muid nefrolitiaasiga seotud ravimeid. Kivide moodustumise riski võib aidata vähendada vedelikutarbimise ja uriini eritumise suurendamine, eriti riskiteguritega patsientidel.

Metaboolne atsidoos

Zonegran-raviga on seostatud hüperklorreemilist normaalse anioonide vahega metaboolset atsidoosi (s.t seerumi bikarbonaatide taseme langust alla normaalse vahemiku kroonilise respiratoorse alkaloosi puudumisel). See metaboolne atsidoos on põhjustatud bikarbonaatide renaalset kaotusest zonisamiidi inhibeeriva toime tõttu süsinikanhüdraasile. Seda elektrolütide tasakaalu häiret täheldati Zonegran'i kasutamisel platseebo-kontrolliga kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsel perioodil. Zonisamiidist põhjustatud metaboolne atsidoos tekib tavaliselt ravi alustades varakult, kuid võib tekkida ka kogu ravi kestel. Bikarbonaatide taseme alanemine on tavaliselt vähene kuni mõõdukas (täiskasvanute annuse 300 mg ööpäevas puhul on vähenemine keskmiselt ligikaudu 3,5 mEq/l), harva raskekujulisem. Zonisamiidi bikarbonaatide taset vähendavat toimet võivad täiendada seisundid või ravid, mis tekitavad eelsoodumust atsidoosile (nt neeruhaigus, rasked respiratoorsed häired, *status epilepticus*, diarröa, operatsioon, ketogeenne dieet või ravimid).

Zonisamiidi toimetel metaboolse atsidoosi tekkimise oht näib olevat sagedam ja raskekujulisem noorematel patsientidel. Seerumi bikarbonaaditasemeid tuleb piisavalt hinnata ja jälgida zonisamiidi kasutataval patsientidel, kellel on olemasolevaid haigusi, mis võivad atsidoosi riski suurendada, või on suurenenud metaboolse atsidoosi kahjulike tagajärgede risk või on metaboolsele atsidoosile viitavaid sümptomeid. Metaboolse atsidoosi tekkimisel ja püsimisel tuleb kaaluda Zonegran'i annuse vähendamist või kasutamise katkestamist (järgjärgulise lõpetamise või raviannuse vähendamise teel), sest võib tekkida osteopeenia.

Kui hoolimata atsidoosi püsimisest otsustatakse patsiendil ravi Zonegran'iga jätkata, tuleb kaaluda leeliselist ravi.

Zonegran'i kasutamisel tuleb olla ettevaatlik täiskasvanud patsientide puhul, kes saavad samaaegset ravi süsiniku anhüdraasi inhibiitoritega, näiteks topiramaadi või atsetasoolamiidiga, sest farmakodünaamilise koostoime välistamiseks ei ole piisavalt andmeid (vt ka lõik 4.4 „Lapsed“ ja lõik 4.5).

Kuumarabandus

Põhiliselt lastel on esinenud higistamise vähenemist ja kehatemperatuuri tõusu (vt hoiatusi lõik 4.4 „Lapsed“). Ettevaatlik peab olema Zonegran'i määramisel täiskasvanutele koos teiste ravimpreparaatidega, mis kalduvad tekitama patsientidel kuumusega seotud häireid; nende hulka kuuluvad süsiniku anhüdraasi inhibiitorid ja antikolinergilise toimega ravimpreparaadid (vt ka lõik 4.4 „Lapsed“).

Pankreatiit

Kui Zonegran'i kasutataval patsientidel tekivad pankreatiidi kliinilised nähud ja sümptomid, on soovitatav jälgida pankrease lipaasi- ja amülaasitaset. Kui pankreatiit on ilmne ja puuduvad teised selged põhjused, on soovitatav kaaluda Zonegran'i kasutamise katkestamist ja sobiva ravi alustamist.

Rabdomüolüüs

Kui Zonegran'i kasutataval patsientidel tekib tugev lihasvalu ja/või nõrkus palavikuga või ilma, on soovitatav hinnata lihaskahjustuse markereid, sealhulgas seerumi kreatiinfosfokinaasi ja aldolaasi tasemeid. Kui need on tõusnud ja ei ole muid ilmseid põhjuseid nagu trauma või *grand mal* epilepsiahood, on soovitatav kaaluda Zonegran'iga ravi katkestamist ja sobiva ravi alustamist.

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad kasutama ravi ajal Zonegran'iga ja ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6). Fertiilses eas naised, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, ei tohi Zonegran'i kasutada, välja arvatud, kui see on hädavajalik, ning vaid sel juhul, kui risk lootele on põhjendatav ravist saadava potentsiaalse kasuga. Fertiilses eas naised peavad konsulteerima eriarstiga Zonegran'i võimalike toimete suhtes lootele, ning enne ravi alustamist tuleb patsiendiga arutada neid riske võrreldes ravi kasulikkusega. Rasestuda soovivaltel naistel peab eriarst ravi Zonegran'iga ümber hindama ja kaaluma muid ravivõimalusi. Zonegran'iga patsiente raviv arst peab tagama patsientide täieliku teadlikkuse vajadusest kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ning otsustama kliinilise hindamise teel, kas suukaudsed rasestumisvastased vahendid või suukaudsete rasestumisvastaste vahendite komponentide annused on konkreetse patsiendi kliinilist seisundit arvestades piisavad.

Kehakaal

Zonegran võib põhjustada kehakaalu langust. Kui patsiendi kehakaal hakkab vähenema või ta on selle ravimi kasutamise ajal alakaaluline, võib kaaluda toidulisandi kasutamist või toidukoguste suurendamist. Kehakaalu olulise ebasoovitava vähenemise korral tuleb kaaluda Zonegran'i kasutamise lõpetamist. Kehakaalu langus võib olla tõsisem lastel (vt lõik 4.4 „Lapsed“).

Lapsed

Eespool mainitud hoiatused ja ettevaatusabinõud on kohaldatavad ka noorukite ja laste suhtes. Allpool mainitud hoiatused ja ettevaatusabinõud on asjakohasemad laste ja noorukite puhul.

Kuumarabandus ja dehüdratsioon

Ülekuumenemise ja dehüdratsiooni vältimine lastel

Zonegran võib lastel põhjustada higistamise vähenemist ja ülekuumenemist, mis võib lapse ravimata jäämisel põhjustada ajukahjustust ja surma. See risk on kõige suurem lastel, eriti kuumas ilmaga.

Zonegran'i manustamisel lapsele:

- hoidke lapse keha jahedana, eriti kuumas ilmaga
- peab laps hoiduma rasketest kehalistest pingutustest, eriti kuumas ilmaga
- peab laps jooma palju külma vett
- ei tohi laps võtta järgmisi ravimeid:

süsiniku anhüdraasi inhibiitorid (näiteks topiramaat ja atsetasoolamiid) ja antikolinergilised ained (näiteks klomipramiin, hüdroksüsiin, difenhüdramiin, haloperidool, imipramiin ja oksübutüniin).

JÄRGMISTEL JUHTUDEL VAJAB LAPS KIIRESTI ARSTIABI

Kui nahk tundub väga kuum ja laps higistab vähe või ei higista üldse, lapsel tekib segasus, tekivad lihaskrambid või südametegevuse või hingamise kiirenemine:

- viige laps jahedasse, varjulisse kohta
- hoidke lapse nahk veega jahedana
- andke lapsele juua külma vett

Põhiliselt lastel on esinenud higistamise vähenemist ja kehatemperatuuri tõusu. Mõnel juhul diagnoositi haiglaravi vajav kuumarabandus. On esinenud kuumarabanduse juhtumeid, mille puhul vajati haiglaravi ja mis lõppesid surmaga. Enamik juhtumeid esines sooja ilmaga perioodidel. Arst peab arutama patsientide ja nende hooldajatega kuumarabanduse võimalikku tõsidust, seda põhjustavaid olukordi ning meetmeid, mida selle nähtude või sümptomite tekkimisel võtta. Patsiente või nende hooldajaid tuleb hoiatada, et nad olenevalt patsiendi seisundist jälgiksid hoolikalt hüdreeritust ja väldiksid viibimist äärmuslikel õhutemperatuuridel ja suuri füüsilisi pingutusi. Ravi määraja peab ka juhtima laste ja nende vanemate/hooldajate tähelepanu nõuannetele, mis on antud pakendi infolehel kuumarabanduse ja ülekuumenemise vältimise kohta lastel. Dehüdratsiooni, oligohüdroosi või kõrgeenenud kehatemperatuuri nähtude või sümptomite korral tuleb kaaluda Zonegran-ravi katkestamist.

Zonegran'i ei tohi kasutada lisaravimina lastel, kellel kasutatakse muid ravimeid, mis põhjustavad eelsoodumust kuumusega seotud häiretele; need on muu hulgas süsiniku anhüdraasi inhibiitorid ja antikolinergilise toimega ravimid.

Kehakaal

Üldseisundi halvenemist põhjustanud kehakaalu kaotust ja epilepsiaravimite võtmata jätmist on seostatud ühe surmajuhtumiga (vt lõik 4.8). Zonegran'i ei soovitata kasutada alakaalulistel (määratletud vanuse suhtes korrigeeritud Maailma Terviseorganisatsiooni kehamassiindeksi kategooriate järgi) või halvenenud söögiisuga lastel.

Kehakaalu langust esineb vanuserühmades ühtlaselt (vt lõik 4.8); kuid arvestades kehakaalu languse võimalikku tõsidust lastel, tuleb kehakaalu selles populatsioonis jälgida. Kui patsiendi kehakaal ei suurene kasvutabelite kohaselt, tuleb kaaluda toidulisandi kasutamist või toidukoguste suurendamist, vastasel juhul tuleb Zonegran-ravi katkestada.

Kliiniliste uuringute andmed patsientide kohta kehakaaluga vähem kui 20 kg on piiratud. Seetõttu tuleb olla 6-aastaste ja vanemate ja vähem kui 20 kg kaaluvate laste ravimisel ettevaatlik. Kehakaalu languse pikaajaline mõju laste kasvule ja arengule ei ole teada.

Metaboolne atsidoos

Zonisamiidist põhjustatud metaboolse atsidoosi tekkimise risk näib olevat sagedam ja raskem lastel ja noorukitel. Neil rühmadel tuleb sobival viisil hinnata ja jälgida seerumi bikarbonaatide tasemeid (täielikku hoiatust vt lõik 4.4 „Metaboolne atsidoos”; bikarbonaatide taseme languse esinemissagedust vt lõik 4.8). Bikarbonaatide taseme languse pikaajaline mõju kasvule ja arengule ei ole teada.

Zonegran'i ei tohi kasutada samaaegse ravimina lastel, kes kasutavad muid süsiniku anhüdraasi inhibiitoreid, nagu topiramaat ja atsetasoolamiid (vt lõik 4.5).

Neerukivid

Lastel on esinenud neerukive (vt hoiatusi lõik 4.4 „Neerukivid”). Osal patsientidest, eriti neil, kellel on eelsoodumus nefrolitiaasi tekkeks, võib olla suurem risk neerukivide ning nendega seotud nähtude ja sümptomite, näiteks neerukoolikute, neeruvälude või küljevalude tekkimiseks. Nefrolitiaas võib põhjustada kroonilist neerukahjustust. Nefrolitiaasi riskitegurid on muu hulgas neerukivide varasem esinemine, nefrolitiaasi esinemine perekonnas ja hüperkaltsiuria. Ühegi nimetatud riskiteguri põhjal ei ole võimalik prognoosida neerukivide moodustumist zonisamiidravi ajal.

Kivide moodustumise riski võib aidata vähendada vedelikutarbimise ja uriini eritumise suurendamine, eriti riskiteguritega patsientidel. Arst peaks vajaduse korral neerude seisundit ultraheliuuringuga kontrollima. Neerukivide avastamisel tuleb Zonegran-ravi katkestada.

Maksa funktsioonihäire

Lastel ja noorukitel on esinenud maksa ja sapi talitluse parameetrite, näiteksalaniini aminotransferaasi (ALAT), aspartaadi aminotransferaasi (ASAT), gamma-glutamüültransferaasi (GGT) ja bilirubiini tasemete tõusu, kuid normaalse taseme ülempiiri ületavate väärtuste osas järjekindlat suundumust ei täheldatud. Maksanähu kahtluse korral tuleb siiski maksa funktsiooni hinnata ja kaaluda Zonegran-ravi katkestamist.

Kognitiivsed häired

Epilepsiahaigete kognitiivseid häireid on seostatud olemasoleva patoloogiaga ja/või kasutatavate epilepsiaravimitega. Zonisamiidi platseebokontrollitud uuringus laste ja noorukitega oli kognitiivsete häiretega patsientide osakaal zonisamiidi rühmas arvuliselt suurem kui platseeborühmas.

Abiained

Zonegran 100 mg kõvakapslid sisaldavad kollast värvainet, mida nimetatakse päikeseloojangukollaseks FCF (E110), ja punast värvainet, mida nimetatakse alluurpunaseks AC (E129), ning mis võivad tekitada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Zonegran'i toime tsütokroom P450 ensüümidele

In vitro uuringutes inimese maksa mikrosoomidega ei esinenud või esines vähesel määral tsütokroom P450 isosüümide 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 või 3A4 inhibeerimist (< 25%) zonisamiidi tasemetel, mis ületasid ligikaudu kaks korda või rohkem kliiniliselt olulisi seondumata seerumikontsentratsioone. Seepärast Zonegran eeldatavasti ei mõjuta teiste tsütokroom P450 poolt vahendatavate ravimite farmakokineetikat, nagu seda on demonstreeritud karbamasepiini, fenütoiini, etüünülöstradioli ja desipramiini puhul *in vivo*.

Zonegran'i võimalik mõju teistele ravimitele

Epilepsiaravimid

Epilepsiahaigetel ei avaldanud Zonegran'i stabiilsed annused kliiniliselt olulist farmakokineetilist mõju karbamasepiinile, lamotrigiinile, fenütoiinile ega naatriumvalproaadile.

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid

Kliinilistes uuringutes tervete uuringus osalejatega ei mõjutanud Zonegran'i stabiilsed annused kombinatsioonis suukaudse rasestumisvastase vahendiga etüüülöstradiooli ega noretisterooni kontsentratsioone seerumis.

Süsiniku anhüdraasi inhibiitorid

Zonegran'i kasutamisel täiskasvanud patsientidel, keda ravitakse samaaegselt süsiniku anhüdraasi inhibiitorite, näiteks topiramaadi ja atsetasoolamiidiga, peab olema ettevaatlik, sest võimaliku farmakodünaamilise koostoime välistamiseks ei ole piisavalt andmeid (vt lõik 4.4).

Zonegran'i ei tohi kasutada samaaegse ravimina lastel, kes kasutavad muid süsiniku anhüdraasi inhibiitoreid, nagu topiramaat ja atsetasoolamiid (vt lõik 4.4 „Lapsed”).

P-gp substraat

In vitro uuringu kohaselt on zonisamiid nõrk P-gp (MDR1) inhibiitor, mille IC₅₀ on 267 µmol/l, ning zonisamiid võib teoreetiliselt potentsiaalselt mõjutada selliste ainete farmakokineetikat, mis on P-gp substraadid. Ettevaatlik peab olema zonisamiidiga ravi alustades või lõpetades või zonisamiidi annuste muutmisel patsientidel, kes saavad samal ajal ravimeid, mis on P-gp substraadid (nt digoksiin, kinidiin).

Ravimite võimalikud koostoimed Zonegran'iga

Kliinilistes uuringutes lamotrigiiniga koos manustamisel ei ilmnunud mõju zonisamiidi farmakokineetikale. Zonegran'i kasutamisel koos teiste ravimpreparaatidega, mis võivad põhjustada urolitiaasi, võib suurened a neerukivide tekkimise risk; seetõttu tuleks vältida nende ravimpreparaatide samaaegset manustamist.

Zonisamiidi metaboliseerivad osaliselt CYP3A4 (redutseeriv lõhustamine), samuti N-atsetüül-transferaasid ja konjugatsioon glükuroonhappega; seepärast võivad neid ensüüme indutseerivad või inhibeerivad ained zonisamiidi farmakokineetikat mõjutada:

- Ensüümide indutseerimine. Epilepsiahaigetel, kes saavad CYP3A4 indutseerivaid ravimeid nagu fenütoiin, karbamasepiin ja fenobarbitoon, on zonisamiidi mõju väiksem. Zonegran'i lisamisel olemasolevale ravile ei ole need toimed tõenäoliselt kliiniliselt olulised; kuid zonisamiidi kontsentratsiooni võib mõjutada samaaegselt kasutatava CYP3A4 indutseeriva epilepsiaravimi või muu ravimi ärajätmine või kasutusele võtmine või selle annuse korrigeerimine, mistõttu võib osutada vajalikuks Zonegran'i annuse korrigeerimine. Rifampitsiin on tugev CYP3A4 indutseerija. Kui koosmanustamine on vajalik, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja vajaduse korral Zonegran'i ja teiste CYP3A4 substraatide annuseid korrigeerida.
- CYP3A4 inhibeerimine. Kliiniliste andmete põhjal näib, et teadaolevad spetsiifilised või mittespetsiifilised CYP3A4 inhibiitorid ei mõjuta kliiniliselt oluliselt zonisamiidi farmakokineetilisi parameetreid. Nii ketokonasooli (400 mg ööpäevas) kui ka tsimetidiini (1200 mg ööpäevas) stabiilsed annused ei avaldanud kliiniliselt olulist mõju zonisamiidi farmakokineetikale tervetel uuringus osalejatel. Seepärast ei peaks olema vajadust muuta Zonegran'i annust selle manustamisel koos teadaolevate CYP3A4 inhibiitoritega.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised

Fertiilses eas naised peavad kasutama ravi ajal Zonegran'iga ja ühe kuu jooksul pärast ravi efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Fertiilses eas naised, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, ei tohi Zonegran'i kasutada, välja arvatud, kui see on hädavajalik, ning vaid sel juhul, kui risk lootele on põhjendatav ravist saadava potentsiaalse kasuga. Zonisamiidiga ravitavad fertiilses eas naised peavad konsulteerima eriarstiga. Rasestuda soovivatel naistel peab eriarst ravi zonisamiidiga ümber hindama ja kaaluma muid ravivõimalusi.

Nagu teistegi epilepsiaravimite puhul, tuleb vältida zonisamiidravi järsku katkestamist, sest see võib kutsuda esile läbimurde krambihoo, millel võivad olla naisele ja sündimata lapsele tõsised tagajärjed. Epilepsiaravimitega ravitavate emade järglastel on väärengute tekkimise oht 2–3 korda suurem. Kõige sagedamini esinevad huulelõhe, südame ja veresoonekonna väärengud ja neuraalorüü vääreng. Mitme epilepsiaravimi kasutamisel võib väärengute oht olla suurem kui monoterapiaga puhul.

Rasedus

Zonegran'i kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Registriuringu andmete kohaselt suureneb väikese sünnikaaluga, enneaegsete või üsasisesse kasvupeetusega imikute osakaal. Need suurenemised on väikese sünnikaalu puhul ligikaudu 5–8%, enneaegsete sünnituste puhul 8–10% ja üsasisesse kasvupeetuse puhul ligikaudu 7–12% – kõik võrreldes lamotrigiini monoterapiat saavate emadega.

Zonegran'i ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik. Seda võib kasutada vaid sel juhul, kui võimalikku kasu peetakse põhjendatuks, arvestades lootel avalduvat riski. Kui raseduse ajal määratakse ravi Zonegran'iga, tuleb patsienti täielikult teavitada võimalikust ohust lootele ning on soovitatav kasutada minimaalset efektiivset annust ja patsienti hoolikalt jälgida.

Imetamine

Zonisamiid eritub inimese rinnapiima; selle kontsentratsioon rinnapiimas sarnaneb kontsentratsiooniga ema vereplasmas. Tuleb otsustada, kas katkestada rinnaga toitmine või katkestada ravi Zonegran'iga või sellest loobuda. Zonisamiidi pikaajalise kehas püsimise tõttu ei tohi ühe kuu jooksul pärast Zonegran-ravi lõppu ema last rinnaga toita.

Fertiilsus

Zonisamiidi toime kohta inimese fertiilsusele ei ole kliinilised andmed kättesaadavad. Loomkatsed on näidanud muutusi fertiilsuse parameetrites (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Mõnel patsiendil võivad siiski tekkida uimasus või kontsentratsioonihäired, eriti ravi algul või pärast annuse suurendamist, mistõttu tuleb patsientidel soovitada olla ettevaatlik suurt tähelepanelikkust nõudvates tegevustes, nt autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Zonegran'i on manustatud kliinilistes uuringutes rohkem kui 1200 patsiendile, kellest rohkem kui 400 kasutasid Zonegran'i vähemalt 1 aasta jooksul. Peale selle on ulatuslikke turuletuleku järgseid kogemusi zonisamiidiga Jaapanis alates 1989. aastast ja USA-s alates 2000. aastast.

Tuleb märkida, et Zonegran on bensisoksasooli derivaat, mis sisaldab sulfoonamiidrühma. Sulfoonamiidrühma sisaldavate ravimpreparaatidega seostatakse muu hulgas järgmisi raskeid immuunsusel põhinevaid kõrvaltoimeid: lööve, allergiline reaktsioon ja olulised hematoloogilised häired nagu aplastiline aneemia, mis väga harva võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid kontrollitud lisaraviuuringutes unisus, pearinglus ja anoreksia. Kõige sagedamad kõrvaltoimed randomiseeritud, kontrollitud monoterapiauuringus, milles võrreldi zonisamiidi kasutamist toimeainet prolungeeritult vabastava karbamasepiiniga, olid bikarbonaadisisalduse langus veres, isu halvenemine ja kehakaalu alanemine. Märgatavalt ebanormaalse seerumi bikarbonaaditaseme languse (vähenemine kuni tasemeni alla 17 mEq/l ja rohkem kui 5 mEq/l võrra) esinemissagedus oli 3,8%. Kehakaalu märgatava (20% või rohkem) alanemise esinemissagedus oli 0,7%.

Kõrvaltoimete tabel

Allpool on loetletud Zonegran'iga kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt saadud seostatud kõrvaltoimed. Nende sagedus on esitatud järgmiselt:

väga sage	$\geq 1/10$
sage	$\geq 1/100$ kuni $< 1/10$
aeg-ajalt	$\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$
harv	$\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$
väga harv	$< 1/10\ 000$
teadmata	ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Tabel 4 Zonegran'iga seostatavad kõrvaltoimed kasutamisel kliinilistes uuringutes lisaravina ja turuletulekujärgselt

Organsüsteemi klass (MedDRA terminoloogia)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Väga harv
Infektsioonid ja infestatsioonid			Kopsupõletik Kuseteede infektsioon	
Vere ja lümfisüsteemi häired		Ekhümoos		Agranulotsütoos Aplastiline aneemia Leukotsütoos Leukopeenia Lümfadenopaatia Pantsütopeenia Trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus		Ravimtekkene ülitundlikkussündroom Ravimist põhjustatud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia		Hüpokaleemia	Metaboolne atsidoos Renaalne atsidoos

Organsüsteemi klass (MedDRA terminoloogia)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Väga harv
Psühhiaatrilised häired	Rahutus Ärrituvus Segasusseisund Depressioon	Afektne labiilsus Ärevus Unetus Psühhootilised häired	Viha Agressiivsus Enesetapumõtted Enesetapukatsed	Hallutsinatsioonid
Närvisüsteemi häired	Ataksia Pearinglus Mälu halvenemine Unisus	Bradüfreenia Tähelepanuhäired Nüstagmid Paresteesiad Kõnehäired Tremor	Krambid	Amneesia Kooma <i>Grand mal</i> epilepsiahood Müasteeniline sündroom Pahaloomuline neuroleptiline sündroom <i>Status epilepticus</i>
Silma kahjustused	Diploopia			Kinnise nurga glaukoom Silmavalu Müopia Nägemise hägustumine Nägemisteravuse vähenemine
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				Düspnoe Aspiratsioonipneumoonia Respiratoorsed häired Allergiline alveoliit
Seedetrakti häired		Kõhuvalu Kõhukinnisus Diarröa Düspepsia Iiveldus	Oksendamine	Pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired			Sapipõiepõletik Sapikivitõbi	Hepatotsellulaarne kahjustus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve Kihelus Alopeetsia		Higitus Multiformne erüteem Stevensi-Johnsoni sündroom Epidermise toksiline nekrolüüs
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused				Rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired		Neerukivid	Kuseteede kivid	Hüdronefroos Neerupuudulikkus Uriini ebanormaalsus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus Gripisarnane haigus Püreksia Perifeerne turse		

Organsüsteemi klass (MedDRA terminoloogia)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Väga harv
Uuringud	Bikarbonaadi sisalduse langus veres	Kehakaalu alanemine		Vere kreatiinfosfokinaasi taseme tõus Vere kreatiiniinitaseme tõus Vere ureetaseme tõus Maksafunktsiooni analüüside ebanormaalsus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused				Kuumarabandus

Peale selle on esinenud Zonegran'i saanud epilepsiahaigete ootamatuid seletamatuid surmajuhte.

Tabel 5 Kõrvaltoimed randomiseeritud, kontrollrühmaga monoteeraapiauuringus, milles zonisamiidi võrreldi toimeainet prolungeeritult vabastatava karbamasepiiniga

Organsüsteemi klass (MedDRA terminoloogia†)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Infektsioonid ja infestatsioonid			Kuseteede infektsioon Kopsupõletik
Vere ja lümfisüsteemi häired			Leukopeenia Trombotsütopeenia
Ainevahetus- ja toitumishäired		Isu halvenemine	Hüpokaleemia
Psühhiaatrilised häired		Agitatsioon Depressioon Unetus Meeleolu kõikumised Ärevus	Segasusseisund Äge psühhoos Agressiivsus Enesetapumõtted Hallutsinatsioonid
Närvisüsteemi häired		Ataksia Pearinglus Mälu halvenemine Unisus Bradüfreenia Tähelepanuhäired Paresteesiad	Nüstagmid Kõnehäired Treemor Krambid
Silma kahjustused		Diploopia	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Respiratoorsed häired
Seedetrakti häired		Kõhukinnisus Diarröa Düspepsia Iiveldus Oksendamine	Kõhuvalu
Maksa ja sapiteede häired			Äge koletsüstiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve	Kihelus Ekhümoos
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus Püreaksia Ärrituvus	

Organsüsteemi klass (MedDRA terminoloogia†)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Uuringud	Bikarbonaadi sisalduse langus veres	Kehakaalu alanemine Vere kreatiinfosfokinaasi taseme tõus Verealaniini aminotransferaasi taseme tõus Vere aspartaadi aminotransferaasi taseme tõus	Uriinianalüüsides kõrvalekalded

† MedDRA versioon 13.1

Lisateave eripopulatsioonide kohta

Eakad

95 eaka uuringus osaleja ohutusandmete koondanalüüs näitas perifeerse turse ja kiheluse suhteliselt suuremat esinemissagedust võrreldes täiskasvanute rühmaga.

Turuletulekujärgsete andmete ülevaade näitas, et üle 65-aastastel patsientidel esineb üldpopulatsioonist sagedamini järgmisi kõrvaltoimeid: Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja ravimtekkenne ülitundlikkussündroom (DIHS).

Lapsed

Platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes oli zonisamiidi kõrvaltoimete profiil lastel vanuses 6 kuni 17 aastat sarnane täiskasvanutega. Laste ohutusalas andmebaasis oli 465 uuringus osaleja seas (sealhulgas veel 67 uuringus osalejat kontrollitud kliinilise uuringu jätku-faasist) 7 surmajuhtumit (1,5%; 14,6/1000 inimaasta kohta): 2 epileptilise staatusjuhtumit, millest üks oli seotud raske kehakaalu langusega (3 kuu jooksul 10%) alakaalulisel uuringus osalejal ja seejärel ravimite võtmata jätmisega; 1 peavigastuse/hematoomi juhtum ja 4 surmajuhtumit olemasoleva neuroloogilise funktsioonihäirega uuringus osalejatel mitmesugustel põhjustel (2 juhul kopsupõletikust põhjustatud sepsis/elundipuudulikkus, 1 epilepsiahaige ootamatu äkksurm ja 1 peavigastus). Kontrollitud uuringus või selle avatud jätku-uuringus zonisamiidi kasutanud lastest 70,4%-l oli vähemalt ühel korral ravi ajal bikarbonaatide tase alla 22 mmol/l. Madalad bikarbonaatide tasemed püsisid ka kaua (mediaan 188 päeva).

Uuringus osalenud 420 lapse (183 uuringus osalejat vanuses 6 kuni 11 aastat ja 237 uuringus osalejat vanuses 12 kuni 16 aastat ravi keskmise kestusega ligikaudu 12 kuud) ohutusandmete koondanalüüs näitas kopsupõletiku, dehüdratsiooni, higistamise vähenemise, maksafunktsiooni analüüsides kõrvalekallete, keskkõrvapõletiku, farüngiidi, sinusiidi ja ülemiste hingamisteede infektsioonide, kõha, ninaverejooksu ja riniidi, kõhuvalu, oksendamise, lööbe ja ekseemi ning palaviku suhteliselt suuremat esinemissagedust võrreldes täiskasvanute populatsiooniga (eelkõige uuringus osalejatel vanuses kuni 12 aastat) ja vähese esinemissagedusega amneesiat, kreatiniinitaseme tõusu, lümfadenopaatiat ja trombotsütopeeniat. Kehakaalu languse 10% või rohkem esinemissagedus oli 10,7% (vt lõik 4.4). Mõnel kehakaalu languse juhul hilines üleminek järgmisse staadiumi Tanneri skaalal ja luustiku küpsemine.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Täiskasvanud ja pediaatrilistel patsientidel on esinenud tahtmatuid ja tahtlikke üleannustamisi. Mõnel juhul oli üleannustamine asümptoomne, eriti kui kohe järgnes oksendamine või loputus. Teistel

juhtudel ilmnedid üleannustamisel sellised sümptomid nagu unisus, iiveldus, gastriit, nüstagm, lihaste äkksundliigutused, kooma, bradükardia, neerufunktsiooni vähenemine, hüpotensioon ja hingamisdepressioon. Ligikaudu 31 tundi pärast Zonegran'i ja klonasepaami üleannuse võtmist registreeriti patsiendil zonisamiidi väga kõrge kontsentratsioon vereplasmas – 100,1 µg/ml; patsiendil tekkis kooma ja hingamisdepressioon, kuid ta teadvus taastus viis päeva hiljem ilma järelnähtudeta.

Ravi

Zonegran'i üleannusele ei ole spetsiifilisi antidoote. Hiljutise üleannuse kahtluse korral võib olla näidustatud mao tühjendamine maoloputuse teel või oksendamise esilekutsumise teel, rakendades hingamisteede kaitsmiseks tavalisi ettevaatusabinõusid. Näidustatud on üldine toetav ravi, sealhulgas elutähtsate näitajate sageda jälgimine ja hoolikas vaatlus. Zonisamiidil on pikk eliminatsiooni poolväärtusaeg, mistõttu selle toimed võivad püsida. Kuigi seda ei ole üleannustamise ravimiseks formaalselt uuritud, vähendas hemodialüüs zonisamiidi kontsentratsioone vähenenud neerufunktsiooniga patsiendi vereplasmas ja seda võib üleannuse raviks kaaluda, kui see on kliiniliselt näidustatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased ained, ATC-kood: N03AX15

Zonisamiid on bensisoksasooli derivaat. See on epilepsiaravim, millel on nõrk süsiniku anhüdraasi aktiivsus *in vitro*. See ei ole keemiliselt seotud teiste epilepsiaravimitega.

Toimemehhanism

Zonisamiidi toimemehhanism ei ole täielikult välja selgitatud, kuid see näib toimivat voltaažist sõltuvatele naatriumi- ja kaltsiumikanalitele, katkestades närvirakkude sünkroniseeritud erutumist, vähendades krambihooget põhjustavate laengute levikut ja katkestades sellele järgnevat epileptilist aktiivsust. Zonisamiidil on ka moduleeriv toime GABA poolt vahendatavale neuronite inhibeerimisele.

Farmakodünaamilised toimed

Zonisamiidi krampidevastast toimet on hinnatud mitmesugustes mudelites, mitmel liigil esilekutsutud või sünnipäraste epilepsiahoogudega, ning zonisamiid näib toimivat neis mudelites laia spektriga epilepsiaravimina. Zonisamiid ennetab maksimaalseid elektrilöögist põhjustatud hooge ja piirab hoogude levikut, sealhulgas hoogude levimist peaaajukoorest subkortikaalsete struktuurideni, ning supresseerib epileptogeense kolde aktiivsust. Kuid erinevalt fenütoiinist ja karbamasepiinist toimib zonisamiid eelkõige ajukoorest alguse saavatele epilepsiahoogudele.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Monoteraapia partsiaalsete epilepsiahoogude korral sekundaarse generaliseerumisega või ilma

Zonisamiidi efektiivsust monoteraapiana uuriti topeltpimedas paralleelrühmadega uuringus mittehalvemuse kindlaksmääramiseks võrreldes toimeainet prolungeeritult vabastava karbamasepiiniga 583 täiskasvanud uuringus osalejal, kellel oli esmakordselt diagnoositud partsiaalsete epilepsiahoogude esinemine sekundaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste krambihoogetega või ilma. Uuringus osalejad randomiseeriti karbamasepiini ja zonisamiidi rühma ja said ravi olenevalt ravivastusest kuni 24 kuud. Uuringus osalejate annust suurendati algse sihtannuseni 600 mg karbamasepiini või 300 mg zonisamiidi. Uuringus osalejatel, kellel tekkis krambihooget, suurendati annust järgmise sihtannuseni, s.t 800 mg karbamasepiini või 400 mg zonisamiidi. Uuringus

osalejatel, kellel tekkis veel üks krambihoog, suurendati annus maksimaalse sihtannuseni 1200 mg karbamasepiini või 500 mg zonisamiidi. Uuringus osalejad, kes olid sihtannuse tasemel krambihoogudeta 26 nädalat, jätkasid ravi selle annusega veel 26 nädalat. Selle uuringu põhitulemused on esitatud järgmises tabelis:

Tabel 6 Efektiivsusega seotud tulemused monoterapiauuringus 310

	Zonisamiid	Karbamasepiin		
Arv (ravikavatsuslik populatsioon)	281	300		
6 kuud krambihoogudeta			Vahe	Usaldusvahemik _{95%}
Uuringuplaanile vastav populatsioon*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2%; 3,1%
Ravikavatsuslik populatsioon	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6%; 1,4%
≤ 4 krambihoogu 3-kuulisel ravieelsel perioodil	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7%; 3,7%
> 4 krambihoogu 3-kuulisel ravieelsel perioodil	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5%; 5,6%
12 kuud krambihoogudeta				
Uuringuplaanile vastav populatsioon	67,6%	74,7%	-7,9%	-17,2%; 1,5%
Ravikavatsuslik populatsioon	55,9%	62,3%	-7,7%	-16,1%; 0,7%
≤ 4 krambihoogu 3-kuulisel ravieelsel perioodil	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7%; 1,3%
> 4 krambihoogu 3-kuulisel ravieelsel perioodil	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9%; 17,4%
Krambihoogude alatüüp (6 kuud krambihoogudeta – uuringuplaanile vastav populatsioon)				
Kõik partsiaalsed	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2%; 0,0%
Lihtsad partsiaalsed	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0%; 14,7%
Komplekssed partsiaalsed	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3%; -5,9%
Kõik generaliseerunud toonilis-kloonilised	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5%; 6,0%
Sekundaarsed toonilis-kloonilised	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4%; 7,1%
Generaliseerunud toonilis-kloonilised	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1%; 10,5%

*Esmane tulemusnäitaja

Lisaravi täiskasvanutel partsiaalsete epilepsiahoogude korral sekundaarse generaliseerumisega või ilma

Zonegran'i efektiivsust täiskasvanutel on demonstreeritud 4 topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus kestusega kuni 24 nädalat, kasutades üks või kaks korda ööpäevas manustatavaid annuseid. Need uuringud näitavad, et partsiaalsete epilepsiahoogude keskmine (mediaan) vähenemine on seotud Zonegran'i annusega, kusjuures püsiv efektiivsus on annustel 300–500 mg ööpäevas.

Lapsed

Lisaravi noorukitel ja lastel (6-aastased ja vanemad) partsiaalsete epilepsiahoogude korral sekundaarse generaliseerumisega või ilma

Lastel (6-aastased ja vanemad) on zonisamiidi efektiivsust tõestatud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus, milles oli 207 uuringus osalejat ja milles ravi kestis kuni 24 nädalat. 50%-l zonisamiidiga ravitud uuringus osalejatest ja 31%-l platseebot kasutanud patsientidest täheldati krampihogude esinemissageduse vähenemist 12-nädalasel stabiilse annusega perioodil algtasemega võrreldes 50% või rohkem.

Lastega toimunud uuringutes esinesid järgmised spetsiifilised ohutusprobleemid: söögiisu vähenemine ja kehakaalu langus, bikarbonaatide taseme langus, neerukivide tekkeriski suurenemine ja dehüdratsioon. Kõik need toimed, eriti kehakaalu langus, võivad kahjustada kasvu ja arengut ja põhjustada tervise üldist halvenemist. Andmed pikaajaliste mõjude kohta kasvule ja arengule on üldiselt piiratud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Zonisamiid imendub pärast suukaudset manustamist peaaegu täielikult, saavutades maksimaalsed kontsentratsioonid seerumis või vereplasmas tavaliselt 2 kuni 5 tunni jooksul pärast annuse manustamist. Esmane metabolism arvatakse olevat tühine. Absoluutne biosaadavus on hinnangute kohaselt ligikaudu 100%. Toit suukaudset biosaadavust ei mõjuta, kuigi võib edasi lükata maksimaalsete kontsentratsioonide saavutamise seerumis või vereplasmas.

Pärast ühekordset annust annusevahemikus 100–800 mg ja pärast mitut annust annusevahemikus 100–400 mg üks kord ööpäevas tõusid zonisamiidi kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) ja C_{max} väärtused peaaegu lineaarselt. Plasma püsikontsentratsiooni korral oli tõus veidi suurem, kui annuse põhjal võiks eeldada, tõenäoliselt zonisamiidi küllastuva seondumise tõttu erütrotsüütidega. Plasma püsikontsentratsioon saavutati 13 päeva jooksul. Akumulatsioon ühekordse annuse kasutamise suhtes on oodatust veidi suurem.

Jaotumine

Zonisamiid seondub 40–50% ulatuses inimese vereplasma valkudega ning *in vitro* uuringute kohaselt mitmesuguste epilepsiaravimite (s.t fenütoiin, fenobarbitoon, karbamasepiin ja naatriumvalproaat) samaaegne kasutamine seda ei mõjuta. Jaotusruumala on täiskasvanutel ligikaudu 1,1–1,7 l/kg, mis näitab, et zonisamiid jaotub kudedesse ulatuslikult. Erütrotsüütide/plasma suhe on madalate kontsentratsioonide korral ligikaudu 15 ja kõrgemate kontsentratsioonide puhul ligikaudu 3.

Biotransformatsioon

Zonisamiid metaboliseerub eelkõige lähteaine bensisoksaooliringi redutseeriva lõhustamise teel CYP3A4 poolt, mille tulemusena moodustub 2-sulfamoüülsetüülfenool (SMAP), samuti N-atsetüülümise teel. Lähteaine ja SMAP võivad täiendavalt glükuroniseeruda. Metaboliidid, mida vereplasmas ei leidunud, on ilma krampidevastase toimeta. Ei ole tõendeid selle kohta, et zonisamiid kutsuks esile oma metabolismi.

Eritumine

Zonisamiidi kliirens plasma püsikontsentratsiooni korral pärast suukaudset manustamist on ligikaudu 0,70 l/h ja lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg CYP3A4 indutseerijate puudumisel on ligikaudu 60 tundi. Eliminatsiooni poolväärtusaeg ei sõltunud annusest ja korduv manustamine seda ei mõjutanud. Seerumi- ja plasmakontsentratsioonid kõiguvad annustamisvahemikus vähe (< 30%). Zonisamiidi metaboliidid ja muutumatul kujul ravim erituvad põhiliselt uriini kaudu. Muutumatul

kujul zonisamiidi neerukliirens on suhteliselt väike (ligikaudu 3,5 ml/min); ligikaudu 15–30% annusest elimineerub muutumatul kujul.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Zonisamiidi kontsentratsioon suureneb aja jooksul kuni püsikontsentratsiooni saavutamiseni ligikaudu 8 nädala pärast. Sama annusetaseme võrdlemisel näivad suurema üldise kehakaaluga patsientidel olevat madalamad seerumi püsikontsentratsioonid, kuid see mõju näib olevat suhteliselt tagasihoidlik. Vanus (≥ 12 aastat) ja sugu ei näi mõjutavat pärast kehakaalu mõju suhtes korrigeerimist epilepsiahaigete zonisamiidi omandamise taset stabiilsete annuste korral. Epilepsiaravimite, sealhulgas CYP3A4 indutseerivate ainete kasutamisel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Zonisamiid vähendab krampihooegade keskmist esinemissagedust 28 päeva jooksul ning see vähenemine on zonisamiidi keskmise kontsentratsiooniga proportsionaalne (*log*-lineaarne).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustusega patsientidel oli zonisamiidi ühekordsete annuste neerukliirens positiivses korrelatsioonis kreatiniini kliirensiga. Zonisamiidi plasmakontsentratsioonikõvera alune pindala suurenes 35% võrra patsientidel, kelle kreatiniini kliirens oli < 20 ml/min (vt ka lõik 4.2.).

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid: zonisamiidi farmakokineetikat maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole piisavalt uuritud.

Eakad: noorte (21...40-aastased) ja eakate (65...75-aastased) rühmade vahel farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi ei täheldatud.

Lapsed ja noorukid (5...18 aastased): piiratud andmed näitavad, et laste ja noorukite farmakokineetika stabiilsete annustega 1, 7 või 12 mg/kg ööpäevas, jagatuna annusteks, sarnaneb pärast kehakaalu suhtes korrigeerimist farmakokineetikaga täiskasvanute puhul.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuigi kliinilistes uuringutes selliseid tulemusi ei saadud, esines koertel metabolismi suurenemisega seostatavaid maksa muutusi (suurenemine, värvumine tumepruuniks, hepatotsüütide kerge suurenemine kontsentriliste plaatjate kehade tekkimisega tsütoplasmas ja tsütoplasmaatiline vakualisatsioon) kliiniliste annustega sarnaste annuste puhul.

Zonisamiid ei olnud genotoksiline ja sellel puudub kantserogeenne potentsiaal.

Zonisamiid põhjustas arenguhäireid hiirtel, rottidel ja koertel ning mõjus ahvide embrüole surmavalt, kui organogeneesi ajal emasloomale manustatud zonisamiidi annused ja ravimi plasmatase olid inimese raviannustega/plasmatasemega võrdsed või neist väiksemad.

Suukaudse korduvtoksilisuse uuringus rotipoegadega täheldati neil laste maksimaalse soovitatava annusega saavutatud kontsentratsioonitasemetega sarnastel kontsentratsioonidel kehakaalu langust ja muutusi neerude histopatoloogia ja kliinilise patoloogia parameetrites ja muutusi käitumises. Muutused neerude histopatoloogia ja kliinilise patoloogia parameetrites leiti olevat seotud süsiniku anhüdraasi inhibeerimisega zonisamiidi toimel. Sellel annusetasemel tekkinud toimed olid paranemisperioodil pöörduvad. Suurema annusetaseme korral (2–3-kordne süsteemne kontsentratsioon võrreldes raviannuse kontsentratsiooniga) olid histopatoloogilised toimed neerudele raskemad ja vaid osaliselt pöörduvad. Enamik rotipoegadel täheldatud kõrvaltoimetest olid sarnased zonisamiidi korduvtoksilisuse uuringus täiskasvanud rottidega täheldatud kõrvaltoimetega, kuid neerutuubulite hüaliini tilku ja ülemineku hüperplaasiat täheldati ainult rotipoegade uuringus. Sellel suuremal annusetasemel täheldati rotipoegadel kasvu, õppimisvõime ja arenguparameetrite vähenemist. Need

toimed leiti olevat tõenäoliselt seotud kehakaalu vähenemisega ja zonisamiidi tugevnenud farmakoloogiliste toimetega maksimaalse talutava annuse korral.

Rottidel täheldati kollaskehade ja implantatsioonikohtade arvu vähenemist kontsentratsioonitasemetel, mis olid samaväärsed inimeste maksimaalse raviannusega saavutatavatega; kolm korda suurematel kontsentratsioonidel täheldati innatsükli ebaregulaarsust ja elusloodete arvu vähenemist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

mikrokristalliline tselluloos
hüdrogeenitud taimeõli (sojaoast)
naatriumlaaurüülsulfaat

Kapsli kest

želatiin
titaandioksiid (E171)
alluurpunane AC (E129)
päikeseloojangukollane FCF (E110)
šellak
propüleenglükool
kaaliumhüdroksiid
must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüvinüülkloriidist/PVDC/alumiiniumist blistrid, igas pakendis 28, 56, 84, 98 ja 196 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10/03/2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21/12/2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE
EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI
PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Zonegran kõvakapslid:

Eisai Manufacturing Ltd
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN
Ühendkuningriik

Or

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zonegran 25 mg kõvakapslid
zonisamiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 25 mg zonisamiidi

3. ABIAINED

Hüdrogeenitud taimeõli (sojaoast)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 kõvakapslit
28 kõvakapslit
56 kõvakapslit
84 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Eisai GmbH, Lyoner Straße 36, 60528 Frankfurt am Main, Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Zonegran 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zonegran 25 mg kõvakapslid
zonisamiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Eisai

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zonegran 50 mg kõvakapslid
zonisamiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg zonisamiidi

3. ABIAINED

Hüdrogeenitud taimeõli (sojaoast)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 kõvakapslit
28 kõvakapslit
56 kõvakapslit
84 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Eisai GmbH, Lyoner Straße 36, 60528 Frankfurt am Main, Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Zonegran 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zonegran 50 mg kõvakapslid
zonisamiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Eisai

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zonegran 100 mg kõvakapslid
zonisamiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg zonisamiidi

3. ABIAINED

Sisaldab ka hüdrogeenitud taimeõli (sojaoast), päikeseloojangukollast FCF (E110) ja alluurpunast AC (E129). Lisateavet vt pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 kõvakapslit
56 kõvakapslit
84 kõvakapslit
98 kõvakapslit
196 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Eisai GmbH, Lyoner Straße 36, 60528 Frankfurt am Main, Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Zonegran 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zonegran 100 mg kõvakapslid
zonisamiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Eisai

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Zonegran 25 mg kõvakapslid
Zonegran 50 mg kõvakapslid
Zonegran 100 mg kõvakapslid
Zonisamiid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zonegran ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zonegran'i kasutamist
3. Kuidas Zonegran'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zonegran'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zonegran ja milleks seda kasutatakse

Zonegran sisaldab toimeainena zonisamiidi ning seda kasutatakse epilepsiaravimina.

Zonegran'i kasutatakse üht osa ajast hõlmavate (partsiaalsete) epilepsiahoogude ravimiseks, millele võib järgneda või mitte järgneda kogu aju hõlmav (sekundaarse generaliseerumisega) epilepsiahoog.

Zonegran'i võib kasutada

- täiskasvanutel epilepsiahoogude ravimiseks ainsa ravimina;
- täiskasvanutel, noorukitel ja lastel vanuses 6 aastat ja vanemad epilepsiahoogude ravimiseks koos teiste epilepsiaravimitega.

2. Mida on vaja teada enne Zonegran'i kasutamist

Ärge kasutage Zonegran'i:

- kui olete zonisamiidi või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete allergiline muude sulfoonamiidravimite suhtes. Näiteks: sulfoonamiid-antibiootikumid, tiasiid-diureetikumid ja sulfonüüluurea-diabeediravimid;
- kui olete allergiline maapähkli või soja suhtes, ärge seda ravimit kasutage.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Zonegran kuulub ravimite rühma (sulfoonamiidid), mis võivad põhjustada raskekujulisi allergilisi reaktsioone, raskeid nahalööbeid ja verehäireid, mis võivad väga harva surmaga lõppeda (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Seoses Zonegran-raviga esineb tõsiseid lööbeid, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomi.

Enne Zonegran'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:

- olete kuni 12-aastane, sest teil võib olla suurem *higistamise vähenemise, kuumarabanduse, kopsupõletiku ja maksahäirete* tekkimise risk. Kui olete alla 6-aastane, ei ole Zonegran'i kasutamine teile soovitatav;

- olete eakas, sest võib osutada vajalikuks muuta teie Zonegran'i annust ning teil võivad Zonegran'i võtmisel suurema tõenäosusega tekkida allergilised reaktsioonid, raske nahalööve, sääрте ja jalalabade turse ning kihelus (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“);
 - teil on maksaga probleeme, sest võib osutada vajalikuks muuta teie Zonegran'i annust;
 - teil on silmadega probleeme, näiteks glaukoom;
 - teil on neerudega probleeme, sest võib osutada vajalikuks muuta teie Zonegran'i annust;
 - teil on esinenud neerukive, sest teil võib olla suurenenud neerukivide tekkimise oht.
- Neerukivide tekkimise riski vältimiseks jooge piisavalt vett;**
- elate või puhkate paigas, kus ilmad on soojad. Zonegran võib teil vähendada higistamist, mille tulemusena teie kehatemperatuur võib tõusta. **Ülekuumenemise ohu vältimiseks jooge piisavalt vett ja olge jahedas;**
 - olete alakaaluline või olete kaalus palju alla võtnud, sest Zonegran'i kasutamine võib põhjustada täiendavat kehakaalu langust. Rääkige sellest arstile, sest võib osutada vajalikuks kehakaalu jälgida;
 - olete rase või võite rasestuda (lisateavet vt lõik „Rasedus, imetamine ja viljakus“).

Kui mõni neist hoiatustest puudutab teid, rääkige sellest arstile enne Zonegran'i kasutamist.

Lapsed ja noorukid

Pidage nõu arstiga järgmiste riskide suhtes:

Ülekuumenemise ja dehüdratsiooni vältimine lastel

Zonegran võib teie lapsel põhjustada higistamise vähenemist ja ülekuumenemist, mis võib teie lapse ravimata jäämisel põhjustada ajukahjustust ja surma. Lapsed on kõige suuremas ohus, eriti kuuma ilmaga.

Zonegran'i manustamisel teie lapsele:

- hoidke oma lapse keha jahedana, eriti kuuma ilmaga
- peab teie laps hoiduma rasketest kehalistest pingutustest, eriti kuuma ilmaga
- peab teie laps jooma palju külma vett
- ei tohi teie laps võtta järgmisi ravimeid:

süsiniku anhüdraasi inhibiitorid (näiteks topiramaat ja atsetasoolamiid) ja antikolinergilised ained (näiteks klomipramiin, hüdroksüsiin, difenhüdramiin, haloperidool, imipramiin ja oksübutüniin).

Kui teie lapse nahk tundub väga kuum ja laps higistab vähe või ei higista üldse, lapsel tekib segasus, tekivad lihaskrambid või südametegevuse või hingamise kiirenemine:

- viige laps jahedasse, varjulisse kohta
- tupsutage oma lapse nahka jaheda (mitte külma) veega käsnaga
- andke lapsele juua külma vett
- pöörduge kiiresti arsti poole

- kehakaal: peate lapse kehakaalu iga kuu jälgima ja pöörduma niipea kui võimalik arsti poole, kui teie laps ei võta kaalus piisavalt juurde. Zonegran'i ei soovitata kasutada alakaalulistel ega vähese söögiisuga lastel ja tuleb kasutada lastel kehakaaluga alla 20 kg ettevaatlikult;
- vere happesuse taseme tõus ja neerukivide tekkimine: nende riskide vähendamiseks tagage, et teie laps joob piisavalt vett ega kasuta muid ravimeid, mis võivad põhjustada neerukivide tekkimist (vt „Muud ravimid“). Arst jälgib teie lapse vere bikarbonaatide tasemeid ja neerude seisundit (vt ka lõik 4).

Ärge andke seda ravimit kuni 6 aasta vanusele lapsele, sest selle vanuserühma puhul ei ole teada, kas võimalik kasulikkus ületab kaasnevaid riske.

Muud ravimid ja Zonegran

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

- Zonegran'i kasutamisel täiskasvanutel samaaegselt ravimitega, mis põhjustavad neerukivide teket, nt topiramaadi või atsetasoolamiidiga, peab olema ettevaatlik. Lastel ei ole selle kombinatsiooni kasutamine soovitatav;
- Zonegran võib suurendada ravimite, nt digoksiini ja kinidiini taset teie veres, seetõttu võib osutada vajalikuks nende annust vähendada;
- teised ravimid, nt fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitoon ja rifampitsiin, võivad vähendada Zonegran'i taset teie veres; sel juhul võib osutada vajalikuks Zonegran'i annust korrigeerida.

Zonegran koos toidu ja joogiga

Zonegran'i võib võtta koos toiduga või ilma.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist Zonegran'iga kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Ravi ei tohi lõpetada arstiga nõu pidamata.

Zonegran'i tohib kasutada raseduse ajal ainult arsti korraldusel. Uuringud on näidanud, et epilepsiaravimeid kasutataval naistel on suurem oht lapse vääramise tekkeks. Uuringu kohaselt on zonisamiidi kasutataval emadel sündinud lastel raseduse kestust arvestades eeldatust väiksem sünnikaal võrreldes lamotrigiini monoterapiat kasutanud emade lastega. Peate olema täielikult teadlik zonisamiidi kasutamisega epilepsia raviks raseduse ajal seotud ohtudest ja kasust.

Ärge imetage last ravi ajal ja ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist Zonegran'iga.

Zonisamiidi toime kohta inimese viljakusele ei ole kliinilised andmed kättesaadavad. Loomkatsed on näidanud muutusi viljakuse parameetrites.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Zonegran võib mõjutada teie kontsentratsiooni- ja reageerimisvõimet ning võib põhjustada unisust, eriti ravi algul või pärast annuse suurendamist. Kui Zonegran avaldab teile sellist mõju, peate olema autojuhtimisel ja masinatega töötamisel eriti ettevaatlik.

Oluline teave mõningate Zonegran'i koostisainete suhtes

Zonegran sisaldab päikeseloojangukollast FCF (E110) ja alluurpunast AC (E129)

Zonegran 100 mg kõvakapslid sisaldavad kollast värvainet, mida nimetatakse päikeseloojangukollaseks FCF (E110), ja alluurpunast AC (E129), mis võib tekitada allergilisi reaktsioone.

Zonegran sisaldab sojaõli. Kui te olete maapähklitele või sojale allergiline, ei tohi te seda ravimit kasutada.

3. Kuidas Zonegran'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus täiskasvanutel

Kui kasutate Zonegran'i ainsa ravimina:

- algannus on 100 mg üks kord ööpäevas;
- seda võib suurendada kahenädalaste intervallidega kuni 100 mg võrra korraga;
- soovitatav annus on 300 mg üks kord ööpäevas.

Kui kasutate Zonegran'i koos teiste epilepsiaravimitega:

- algannus on 50 mg ööpäevas, jagatuna kaheks võrdseks 25 mg annuseks;
- seda võib suurendada ühe- kuni kahe nädalaste intervallidega kuni 100 mg võrra korraga;
- soovitatav annus on 300 mg kuni 500 mg ööpäevas;
- mõnel inimesel tekib ravivastus väiksemate annustega. Kui tekib kõrvaltoimeid või olete eakas või kui teil on neerude või maksaga probleeme, võib annust suurendada aeglasemalt.

Kasutamine lastel (vanuses 6 kuni 11 aastat) ja noorukitel (vanuses 12 kuni 17 aastat) kehakaaluga vähemalt 20 kg:

- Algannus on 1 mg kehakaalu 1 kg kohta, üks kord ööpäevas.
- Seda võib ühe- kuni kahe nädalaste intervallidega suurendada 1 mg võrra kehakaalu 1 kg kohta.
- Soovitatav ööpäevane annus on kuni 55 kg kehakaaluga lapsel 6 kuni 8 mg kehakaalu 1 kg kohta või lapsel kehakaaluga rohkem kui 55 kg 300...500 mg (olenevalt sellest, kumb on väiksem) üks kord ööpäevas.

Näide: laps kehakaaluga 25 kg peab võtma esimesel nädalal 25 mg üks kord ööpäevas ja suurendama seejärel ööpäevast annust iga nädala algul 25 mg võrra kuni ööpäevase annuse 150 kuni 200 mg saavutamiseni.

Kui teil on tunne, et Zonegran'i toime on liiga tugev või liiga nõrk, rääkige sellest arstile või apteekrile.

- Zonegran'i kapslid tuleb koos veega tervelt alla neelata.
- Ärge kapsleid katki näringe.
- Zonegran'i võib võtta üks või kaks korda ööpäevas, vastavalt arsti juhistele.
- Kui võtate Zonegran'i kaks korda ööpäevas, võtke pool ööpäevasest annusest hommikul ja pool õhtul.

Kui te võtate Zonegran'i rohkem kui ette nähtud

Kui võisite võtta Zonegran'i rohkem kui ette nähtud, rääkige sellest kohe oma hooldajale (sugulasele või tuttavale), arstile või apteekrile või pöörduge lähima haigla traumapunkti, võttes ravimi kaasa. Võite muutuda uniseks või kaotada teadvuse. Teil võib esineda ka iiveldust, kõhu valulikkust, lihaste tõmbulisi, silmaliigutusi, minestustunnet, südametegevuse aeglustumist ning hingamise ja neerufunktsiooni nõrgenemist. Ärge püüdke autot juhtida.

Kui te unustate Zonegran'i võtta

- Kui te unustate annuse võtta, ärge muretsege selle üle; võtke järgmine annus õigel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Zonegran'i võtmise

- Zonegran on ette nähtud pikaajaliseks raviks. Ärge vähendage annust ega katkestage ravimi kasutamist, kui arst ei ole selleks juhiseid andnud.
- Kui arst soovib teil ravi lõpetada, vähendatakse Zonegran'i annust järk-järgult, et vähendada epilepsiahoogude sagenemise riski.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Zonegran kuulub ravimite rühma (sulfoonamiidid), mis võivad põhjustada raskekujulisi allergilisi reaktsioone, raskekujulisi nahalööbeid ja verehäireid, mis väga harva võivad lõppeda surmaga.

Pöörduge kohe arsti poole, kui teil tekivad:

- hingamisraskused, näo, huulte või keele turse või tugev nahalööve, sest need sümptomid võivad näidata, et teil on tekkinud raske allergiline reaktsioon;
- ülekuumenemise nähud – kõrge kehatemperatuur vähese higistamisega või higistamiseta, südametegevuse ja hingamise kiirenemine, lihaskrambid ja segasus;
- enesevigastamis- või enesetapumõtted. Mõnel epilepsiaravimitega, nt Zonegran'iga ravitavatel patsientidel on tekkinud enesevigastamis- või enesetapumõtteid;
- lihasvalu või nõrkustunne, sest see võib olla lihaste ebanormaalse lagunemise näht, mis võib põhjustada neeruprobleeme;
- äkki valu seljas või maos, valulik urineerimine või vere sisaldumine uriinis, sest see võib olla neerukivide tekkimise näht;
- Zonegrani kasutamisel nägemishäired, nagu silmavalu või nägemise hägustumine.

Pöörduge arsti poole niipea kui võimalik järgmiste nähtude tekkimisel:

- seletamatu nahalööve, sest see võib areneda raskekujulisemaks lööbeks või naha koorumiseks;
- ebataoline väsimus või palavik, kurguvalu, näärmete turse või kalduvus verevalumite tekkeks, sest see võib tähendada, et teil on verehäire;
- vere happesuse taseme tõusu nähud – peavalud, uimasus, hingeldus ja isutus, sest teie arst võib pidada vajalikuks seda jälgida või ravida.

Teie arst võib otsustada, et peate Zonegran'i kasutamise katkestama.

Zonegran'i kõige sagedamad kõrvaltoimed on kerged. Neid esineb ravi esimesel kuul ja ravi jätkamisel need tavaliselt vähenevad. Lastel vanuses 6...17 aastat olid kõrvaltoimed kooskõlas allpool kirjeldatutega, järgmiste eranditega: kopsupõletik, dehüdratsioon, higistamise vähenemine (sage) ja maksaensüümide kõrvalekalded (aeg-ajalt).

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- agiteeritus, ärrituvus, segasus, depressioon
- lihaste koordinatsioonihäire, peapööritus, mälu halvenemine, unisus, kahelinägemine
- isutus, bikarbonaadi (aine, mis takistab vere muutumist happeliseks) sisalduse vähenemine veres

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st)

- unetus, imelikud või ebataolised mõtted, ärevus, emotsionaalsus
- mõtete aeglustumine, kontsentratsiooni kadumine, kõnehäired, ebataolised aistingud nahas (tunne, justkui jookseksid sipelgad), treemor, tahtmatud silmaliigutused
- neerukivid
- nahalööbed, kihelus, allergilised reaktsioonid, palavik, väsimus, gripisarnased sümptomid, juuksekadu
- ekhümoosid (väikesed verevalumid, mis on põhjustatud vere lekkimisest veresoontest naha alla)
- kehakaalu alanemine, iiveldus, seedimatus, kõhuvalud, kõhulahtisus, kõhukinnisus
- säärite ja jalalabade turse

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st)

- viha, agressiivsus, enesetapumõtted, enesetapukatse
- oksendamine
- sapipõiepõletik, sapikivid
- kusekivid
- kopsuinfektsioon või kopsupõletik, kuseteede infektsioonid
- vere kaaliumitaseme alanemine, krambid/epilepsiahood.

Väga harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000st)

- hallutsinatsioonid, mälukaotus, kooma, pahaloomuline neuroleptiline sündroom (liikumisvõimetus, higistamine, palavik, pidamatus), *status epilepticus* (pikaajalised või korduvad krambihood)
- hingamishäired, hingeldus, kopsupõletik
- pankreatiit (tugev kõhu- või seljavalu)
- maksaprobleemid, neerupuudulikkus, vere kreatiniinisalduse suurenemine (jääkaine, mida neerud organismist välja viivad)
- tugevad lööbed või naha koorumine (samal ajal võib olla halb enesetunne või tõusta palavik)
- lihaste ebanormaalne lagunemine (võite tunda lihasvalu või lihaste nõrkust), mis võib põhjustada neerude häireid
- näärmete turse, verehäired (vererakkude arvu vähenemine, mille tagajärjel võivad tekkida kergemini infektsioonid ning võite olla kahvatu, tunda väsimust või palavikku või teil tekivad kergemini verevalumid)
- higistamise vähenemine, kuumarabandus
- glaukoom, mis on vedeliku äravoolu ummistus silmas, mis põhjustab silma siserõhu tõusu. Võivad tekkida silmavalu, nägemise hägustumine või nägemise halvenemine, mis võivad olla glaukoomi nähud.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zonegran'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blisterpakendil ja karbil pärast „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate kapslitel, blisterpakendil või karbil vigastusi või ravimil nähtavaid riknemise märke. Tagastage pakend apteekrile.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zonegran sisaldab

Zonegran sisaldab toimeainena zonisamiidi.

Zonegran 25 mg kõvakapslid sisaldavad 25 mg zonisamiidi. Zonegran 50 mg kõvakapslid sisaldavad 50 mg zonisamiidi. Zonegran 100 mg kõvakapslid sisaldavad 100 mg zonisamiidi.

- Kapsli sisu teised koostisained on: mikrokristalliline tselluloos, hüdrogeenitud taimeõli (sojaoast) ja naatriumlaaurüülsulfaat.
- Kapsli kest sisaldab: želatiini, titaandioksiidi (E171), šellakit, propüleenglükooli, kaaliumhüdroksiidi, musta raudoksiidi (E172). Peale selle sisaldab 100 mg kapsli kest päikeseloojangukollast FCF (E110) ja alluurpunast (E129).

Tähtis teave koostisainete päikeseloojangukollase FCF (E110) ja alluurpunase AC (E129) ning hüdrogeenitud taimeõli (sojaoast) kohta on esitatud lõigus 2.

Kuidas Zonegran välja näeb ja pakendi sisu

- Zonegran 25 mg kõvakapslitel on valge läbipaistmatu kapslikeha ja valge läbipaistmatu kapslikaas ning neile on trükitud mustaga logo ja „ZONEGRAN 25”.
- Zonegran 50 mg kõvakapslitel on valge läbipaistmatu kapslikeha ja hall läbipaistmatu kapslikaas ning neile on trükitud mustaga logo ja „ZONEGRAN 50”.
- Zonegran 100 mg kõvakapslitel on valge läbipaistmatu kapslikeha ja punane läbipaistmatu kapslikaas ning neile on trükitud mustaga logo ja „ZONEGRAN 100”.

Zonegran'i kapslid on saadaval blisterpakendites, mis on karpides, mis sisaldavad:

- 25 mg: 14, 28, 56 ja 84 kapslit
- 50 mg: 14, 28, 56 ja 84 kapslit
- 100 mg: 14, 28, 56, 84, 98 ja 196 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil

Müügiloa hoidja

Eisai GmbH, Lyoner Straße 36, 60528 Frankfurt am Main, Saksamaa
e-post: medinfo_de@eisai.net

Tootja

Eisai Manufacturing Ltd, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Ühendkuningriik.

Or

Eisai GmbH, Lyoner Straße 36, 60528 Frankfurt am Main, Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Eisai SA/NV
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

Lietuva

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Vokietija)

България

Eisai GmbH
Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50
(Германия)

Luxembourg/Luxemburg

Eisai SA/NV
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839

Magyarország

Ewopharma Hungary Ltd.
Tel: +36 1 200 46 50

Danmark

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 2277 8000

Deutschland

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Nederland

Eisai B.V.
Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Eesti

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Saksamaa)

Ελλάδα

Arriani Pharmaceutical S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España

Eisai Farmacéutica, S.A.
Tel: + (34) 91 455 94 55

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Njemačka)

Ireland

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Germany)

Ísland

Eisai AB
Sími: + 46 (0)8 501 01 600
(Svíþjóð)

Italia

Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 5181401

Κύπρος

Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000
(Ελλάδα)

Latvija

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Vācija)

Norge

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Österreich

Eisai GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

Polska

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Niemcy)

Portugal

Eisai Farmacêtica, Unipessoal Lda
Tel: + 351 214 875 540

România

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Germania)

Slovenija

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Nemčija)

Slovenská republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel.: + 420 242 485 839
(Česká republika)

Suomi/Finland

Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi)

Sverige

Eisai AB
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

United Kingdom

Eisai Europe Ltd.
Tel: +44 (0)208 600 1400

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>