

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zonegran 25 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 25 mg zonisamid.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje hård kapsel innehåller 0,75 mg hydrogenerad vegetabilisk olja (från sojaböna)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hårda kapslar.

Vit ogenomskinlig kropp och vitt ogenomskinligt lock märkta med logotyp och ”ZONEGRAN 25” i svart.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zonegran är avsett för:

- monoterapi i behandlingen av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering hos vuxna med nydiagnostiserad epilepsi (se avsnitt 5.1);
- tilläggsbehandling i behandlingen av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar och barn i åldern 6 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering – vuxna

Upptitrering och underhållsdosering

Zonegran kan tas som monoterapi eller läggas till redan inledd behandling hos vuxna. Dosen skall titreras på basis av klinisk effekt. Rekommenderade upptrappings- och underhållsdoser anges i tabell 1. Vissa patienter, i synnerhet de som inte tar CYP3A4-inducerande medel, kan dock svara på lägre doser.

Utsättande

När behandling med Zonegran ska avbrytas ska detta ske gradvis (se avsnitt 4.4). I kliniska studier hos vuxna patienter har dosreduceringar på 100 mg per vecka använts med samtidig justering av läkemedelsdoser av andra antiepileptika (vid behov).

Tabell 1 Vuxna –Rekommenderad dosupptrappning och underhållsregim

Behandlingsregim	Titreringsfas			Vanlig underhållsdos
	Vecka 1+2	Vecka 3+4	Vecka 5+6	
Monoterapi – nydiagnostiserade vuxna patienter	100 mg/dag (en gång dagligen)	200 mg/dag (en gång dagligen)	300 mg/dag (en gång dagligen)	300 mg per dag (en gång dagligen). Om högre dos krävs: öka i tvåveckorsintervaller i steg om 100 mg upp till maximalt 500 mg.
Tilläggsbehandling – med CYP3A4- inducerande medel (se avsnitt 4.5)	Vecka 1	Vecka 2	Vecka 3 till 5	300 till 500 mg per dag (en gång per dag eller två delade doser).
	50 mg/dag (i två delade doser)	100 mg/dag (i två delade doser)	Öka i veckointervaller i steg om 100 mg	
- utan CYP3A4- inducerande medel, eller vid nedsatt njur- eller leverfunktion	Vecka 1+2	Vecka 3+4	Vecka 5 till 10	300 till 500 mg per dag (en gång per dag eller två delade doser). Vissa patienter kan svara på lägre doser.
	50 mg/dag (i två delade doser)	100 mg/dag (i två delade doser)	Öka i tvåveckorsintervaller i steg upp till 100 mg	

Allmänna doseringsrekommendationer för Zonegran i särskilda patientpopulationerPediatrik population (i åldern 6 år och äldre)Upptitrering och underhållsdosering

Zonegran måste läggas till i den befintliga behandlingen för pediatrika patienter i åldern 6 år och äldre. Dosen ska titreras på basis av klinisk effekt. Rekommenderade upptrappings- och underhållsdoser anges i tabell 2. Vissa patienter, särskilt de som inte tar CYP3A4-inducerande medel, kan svara på lägre doser.

Läkare ska uppmärksamma pediatrika patienter och deras föräldrar/vårdare på rutan Patientvarning (i bipacksedeln) om förebyggande av värmeslag (se avsnitt 4.4: Pediatrik population).

Tabell 2 Pediatrik population (i åldern 6 år och äldre) – rekommenderad regim för dosupptrappning och underhållsdosering

Behandlingsregim	Titreringsfas		Vanlig underhållsdos	
	Vecka 1	Vecka 2 till 8	Patienter som väger 20 till 55 kg ^a	Patienter som väger > 55 kg
Tilläggsbehandling - med CYP3A4-inducerande medel (se avsnitt 4.5)	1 mg/kg/dag (en gång dagligen)	Öka med veckointervall i steg om 1 mg/kg	6 till 8 mg/kg/dag (en gång dagligen)	300–500 mg/dag (en gång dagligen)
	Vecka 1 + 2	Vecka ≥ 3	6 till 8 mg/kg/dag (en gång dagligen)	300–500 mg/dag (en gång dagligen)
- utan CYP3A4-inducerande medel	1 mg/kg/dag (en gång dagligen)	Öka med tvåveckorsintervall i steg om 1 mg/kg		

Obs!

- För att säkerställa att en terapeutisk dos upprätthålls ska barnets vikt kontrolleras och dosen ska granskas i takt med att vikten förändras upp till en vikt på 55 kg. Dosregimen är 6–8 mg/kg/dag upp till en dos på högst 500 mg/dag.

Säkerhet och effekt för Zonegran för barn under 6 år eller barn som väger under 20 kg har ännu inte fastställts.

Det finns begränsade data från kliniska studier för patienter som väger under 20 kg. Därför ska barn i åldern 6 år och äldre men som väger under 20 kg behandlas med försiktighet.

Det är inte alltid möjligt att exakt uppnå den beräknade dosen med kommersiellt tillgängliga kapselstyrkor av Zonegran. I dessa fall är det därför rekommenderat att Zonegran total dos avrundas upp eller ner till närmaste dos som kan uppnås med kommersiellt tillgängliga kapselstyrkor av Zonegran (25 mg, 50 mg och 100 mg).

Utsättande

När behandling med Zonegran ska avbrytas ska detta ske gradvis (se avsnitt 4.4). I kliniska studier med pediatrika patienter har nedtrappning genomförts genom veckovisa dossänkningar i steg om cirka 2 mg/kg (dvs. i enlighet med schemat i tabell 3).

Tabell 3 Pediatrik population (i åldern 6 år och äldre) – rekommenderat nedtrappningsschema

Vikt	Sänkning med veckointervall i steg om:
20–28 kg	25 till 50 mg/dag*
29–41 kg	50 till 75 mg/dag*
42–55 kg	100 mg/dag*
> 55 kg	100 mg/dag*

Obs!

- * Alla doser ges en gång dagligen.

Äldre

Försiktighet bör iaktas vid inledande av behandling av äldre patienter eftersom informationen om användning av Zonegran till dessa patienter är begränsad. Ordinerande läkare skall även beakta Zonegrans säkerhetsprofil (se avsnitt 4.8).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Försiktighet måste iakttas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion, då det finns begränsad information om användning till dessa patienter och det kan krävas en långsammare titrering av Zonegran. Eftersom zonisamid och dess metaboliter utsöndras via njurarna ska behandlingen avbrytas hos patienter som utvecklar akut njursvikt eller när en kliniskt signifikant ihållande ökning av serumkreatinin observeras.

Hos försökspersoner med nedsatt njurfunktion, var njurclearance vid enkeldoser av zonisamid positivt korrelerade till kreatininclearance. AUC i plasma för zonisamid ökade med 35 % hos försökspersoner med kreatininclearance < 20 ml/min.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Användning till patienter med nedsatt leverfunktion har inte studerats. Användning till patienter med svår leverfunktionsnedsättning rekommenderas därför inte. Försiktighet måste iakttas vid behandling av patienter med lindrig till måttlig leverfunktionsnedsättning, och det kan krävas en långsammare titrering av Zonegran.

Administreringsätt

Zonegran hårda kapslar är avsedda för oral användning.

Effekten av födointag

Zonegran kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot sulfonamider.

Zonegran innehåller hydrogenerad vegetabilisk olja (från sojaböna). Patienter ska inte ta detta läkemedel om de är allergiska mot jordnöt eller soja.

4.4 Varningar och försiktighet

Oförklarliga hudutslag

Svåra hudutslag, inklusive fall av Stevens-Johnsons syndrom, förekommer i samband med behandling med Zonegran.

Utsättande av Zonegran måste övervägas för patienter som utvecklar annars oförklarliga hudutslag. Alla patienter hos vilka hudutslag uppstår när de tar Zonegran måste noggrant övervakas. Särskild försiktighet måste iakttas med avseende på patienter som samtidigt behandlas med andra antiepileptiska medel som också kan orsaka hudutslag.

Utsättningsanfall

I enlighet med dagens kliniska praxis måste utsättande av Zonegran till patienter med epilepsi utföras med gradvis reducering av dosen för att minska risken för anfall under utsättandeperioden. Uppgifter saknas avseende utsättande av andra samtidigt administrerade antiepileptika, när kontroll över anfällen har uppnåtts med Zonegran som tilläggsmedicinering, för att uppnå monoterapi. Utsättande av de övriga antiepileptiska läkemedlen måste därför ske med försiktighet.

Reaktioner på sulfonamider

Zonegran är ett benzisoxazolderivat som innehåller en sulfonamidgrupp. Bland allvarliga, immunrelaterade biverkningar som förknippas med läkemedel som innehåller en sulfonamidgrupp märks hudutslag, allergiska reaktioner och svårare hematologiska störningar såsom aplastisk anemi, som i mycket sällsynta fall kan vara fatala.

Fall av agranulocytos, trombocytopeni, leukopeni, aplastisk anemi, pancytopeni och leukocytos har rapporterats. Det finns inte tillräckligt med information för att ett eventuellt samband mellan dos och behandlingstid och dessa biverkningar skall kunna fastställas.

Akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Ett syndrom med akut myopi i samband med sekundärt trångvinkelglaukom har rapporterats hos vuxna och pediatrika patienter som får zonisamid. Symtomen består av akut minskad synskärpa och/eller ögonsmärta. Oftalmologiska fynd kan omfatta myopi, grund främre ögonkammare, okulär hyperemi (rodnad) och ökat intraokulärt tryck. Detta syndrom kan förknippas med supraciliär utgjutning som resulterar i att lins och iris förskjuts framåt med sekundärt trångvinkelglaukom som följd. Symtomen kan uppträda inom timmar eller veckor efter påbörjad behandling. Behandling omfattar utsättande av zonisamid, så snart som möjligt enligt den behandlande läkarens bedömning, och lämpliga åtgärder för att minska intraokulärt tryck. Förhöjt intraokulärt tryck av någon orsak, om det lämnas obehandlat, kan leda till allvarliga följd tillstånd inklusive permanent synförlust. Försiktighet ska iakttas vid behandling med zonisamid till patienter med tidigare ögonsjukdomar.

Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för Zonegran.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådask till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

Njursten

Vissa patienter, särskilt sådana med benägenhet för njursten, kan ha ökad risk för bildning av njursten och tillhörande tecken och symtom såsom njurkolik, njursmärta eller flanksmärta. Njursten kan leda till kroniska njurskador. I riskfaktorerna för njursten ingår tidigare stenbildning eller njursten och hyperkalciuri i familjen. Ingen av dessa riskfaktorer kan på ett pålitligt sätt förutsäga stenbildning under behandling med zonisamid. Dessutom kan risken vara större för patienter som tar andra läkemedel förknippade med njursten. Ökat vätskeintag och urinavgång kan bidra till att reducera risken för stenbildning i synnerhet hos patienter med predisponerande riskfaktorer.

Metabolisk acidosis

Det finns ett samband mellan hyperkloremisk, metabolisk acidosis utan anjongap (dvs. minskat serumbikarbonat under det normala referensintervallet utan kronisk respiratorisk alkalos) och behandling med Zonegran. Denna metaboliska acidosis orsakas av bikarbonatförlust via njurarna på grund av zonisamids hämmande effekt på karbanhydras. En sådan elektrolytisk obalans har setts vid användning av Zonegran i placebokontrollerade kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning. I allmänhet inträffar zonisamidinducerad metabolisk acidosis tidigt i behandlingen fast fall kan inträffa när som helst under behandlingen. Vanligtvis minskar bikarbonatet med små-måttliga mängder (genomsnittlig minskning omkring 3,5 mEq/l vid dagliga doser på 300 mg hos vuxna); i sällsynta fall kan patienter drabbas av allvarligare minskningar. Sjukdomar eller behandlingar som predisponerar för acidosis (t ex njursjukdomar, svåra respiratoriska sjukdomar, status epilepticus, diarré,

kirurgi, ketogen diet eller behandling med vissa läkemedel) kan förstärka den bikarbonatsänkande effekten av zonisamid.

Risken för zonisamidinducerad metabolisk acidosis verkar vara vanligare och allvarigare hos yngre patienter. Lämplig utvärdering och övervakning av serumbikarbonatnivåer bör utföras hos patienter som tar zonisamid och som har underliggande sjukdomstillstånd som kan komma att öka risken för acidosis, hos patienter med ökad risk för oönskade konsekvenser av metabolisk acidosis och hos patienter med symtom som tyder på metabolisk acidosis. Om metabolisk acidosis utvecklas och kvarstår bör man överväga att reducera dosen eller avbryta Zonegran-behandlingen (genom nedtrappning eller minskad terapeutisk dos) eftersom osteopeni kan utvecklas.

Om beslut fattas att låta patienten fortsätta med Zonegran trots kvarstående acidosis bör alkalibehandling övervägas.

Metabolisk acidosis kan potentiellt leda till hyperammonemi, vilket har rapporterats med eller utan encefalopati under zonisamidbehandling. Risken för hyperammonemi kan vara förhöjd för patienter som samtidigt tar andra läkemedel som kan orsaka hyperammonemi (till exempel valproat) eller som har en underliggande ureacykelrubbing eller nedsatt mitokondrisk aktivitet i levern. För patienter som utvecklar oförklarlig letargi eller förändrad mental status under behandling med zonisamid rekommenderas att de genomgår undersökning avseende hyperammonemisk encefalopati och mätning av ammoniaknivåer.

Zonegran skall användas med försiktighet till vuxna patienter som samtidigt behandlas med karbanhydrashämmare såsom topiramid eller acetazolamid. Eventuell farmakodynamisk interaktion kan inte uteslutas eftersom adekvata uppgifter saknas (se även avsnitt 4.4 Pediatrik population och avsnitt 4.5).

Värmeslag

Fall av minskad svettning och förhöjd kroppstemperatur har rapporterats huvudsakligen hos barn (se den fullständiga varningen i avsnitt 4.4 Pediatrik population). Försiktighet måste iaktas för vuxna när Zonegran förskrivs tillsammans med andra läkemedel som gör patienterna mer mottagliga för värmerelaterade besvär. Sådana läkemedel inkluderar karbanhydrashämmare och läkemedel med antikolinerg verkan (se även avsnitt 4.4 Pediatrik population).

Pankreatit

För patienter, som behandlas med Zonegran och som utvecklar kliniska tecken och symtom på pankreatit, rekommenderas övervakning av pankreaslipas och amylas. Vid tydlig pankreatit och i brist på annan uppenbar orsak rekommenderas att utsättande av Zonegran övervägs och lämplig behandling inleds.

Rabdomyolys

För patienter, som tar Zonegran och som utvecklar svår muskelsmärta och/eller -svaghet med eller utan feber, rekommenderas utvärdering av markörer för muskelskada inklusive kreatinkinase- och aldolashalter i serum. Om halterna är förhöjda och i brist på annan uppenbar orsak såsom trauma eller grand mal-anfall, rekommenderas att utsättande av Zonegran övervägs och lämplig behandling inleds.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandlingen med Zonegran och under en månad efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6). Zonegran skall inte användas av fertila kvinnor som inte använder effektivt preventivmedel såvida det inte är absolut nödvändigt, och endast om de potentiella fördelarna kan anses väga upp risken för fostret. Fertila kvinnor skall rådask av specialist angående de möjliga effekterna av Zonegran på fostret, och dessa risker skall diskuteras med patienten i förhållande till fördelarna innan behandlingen inleds. Kvinnor som planerar att bli gravida skall rådask av specialister för att ompröva behandlingen med Zonegran och överväga andra behandlingsalternativ.

Läkare som behandlar patienter med Zonegran ska säkerställa att patienterna är fullständigt informerade om behovet av att lämplig effektiv preventivmetod tillämpas och skall kliniskt bedöma huruvida orala preventivmedel, eller doserna för komponenterna i orala preventivmedel, är tillräckliga baserat på den enskilda patientens kliniska situation.

Kroppsvikt

Zonegran kan orsaka viktnedgång. Kosttillskott eller ökat födointag kan tas i beaktande om patienten går ned i vikt eller är underviktig under behandlingen. Om betydande, ej önskvärd viktnedgång inträffar skall utsättning av Zonegran övervägas. Viktnedgång är potentiellt allvarigare hos barn (se avsnitt 4.4 Pediatrisk population).

Pediatrik population

Varningarna och försiktighetsåtgärderna som nämns ovan gäller även adolescenta och pediatrika patienter. Varningarna och försiktighetsåtgärderna som nämns nedan är mer relevanta för pediatrika och adolescenta patienter.

Värmeslag och dehydrering

Prevention av överhettning och dehydrering hos barn

Zonegran kan göra att barn svettas mindre och blir överhettade och om barnet inte behandlas kan detta leda till hjärnskador och dödsfall. Barn är mest utsatta, särskilt i varmt väder.

När ett barn tar Zonegran ska barnet

- hållas svalt, särskilt i varmt väder
- undvika kraftig ansträngning, särskilt i varmt väder
- dricka mycket kallt vatten
- inte ta något av dessa läkemedel:

karbanhydrashämmare (som topiramid och acetazolamid) och antikolinerga medel (som klomipramin, hydroxyzin, difenhydramin, haloperidol, imipramin och oxybutynin).

OM NÅGOT AV FÖLJANDE INTRÄFFAR BEHÖVER BARNET AKUT LÄKARVÅRD:

Huden känns mycket varm med liten eller ingen svettning, eller barnet blir förvirrat eller får muskelkramper, eller barnets hjärtslag eller andning blir mycket snabba.

- Ta med barnet till en sval, skuggig plats
- Håll barnets hud sval med vatten
- Ge barnet kallt vatten att dricka

Fall av minskad svettning och förhöjd kroppstemperatur har rapporterats huvudsakligen hos barn. Värmeslag som krävde sjukhusbehandling har diagnostiserats i några fall. Värmeslag som krävde sjukhusvård och ledde till dödsfall har rapporterats. De flesta inträffade under perioder med varmt väder. Läkare bör tala med patienter och deras vårdare om det potentiella allvaret med värmeslag, i vilka situationer det kan uppkomma samt vilka åtgärder som bör vidtas vid tecken och symtom. Patienter eller deras vårdare måste instrueras att upprätthålla hydrering och undvika exponering för alltför höga temperaturer och påfrestande fysisk ansträngning, beroende på patientens tillstånd. Läkare bör uppmärksamma pediatrika patienter och deras föräldrar/vårdare på råden i bipacksedeln om förebyggande av värmeslag och överhettning hos barn som tillhandahålls. Om tecken eller symtom på dehydrering, oligohydros eller förhöjd kroppstemperatur uppstår bör man överväga utsättning av Zonegran.

Zonegran bör inte användas till pediatrika patienter tillsammans med andra läkemedel som gör patienterna mer mottagliga för värmerelaterade besvär. Sådana läkemedel inkluderar karbanhydrashämmare och läkemedel med antikolinerg verkan.

Kroppsvikt

Viktnedgång som leder till ett försämrat allmäntillstånd och underlåtenhet att ta antiepileptika har relaterats till ett fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Zonegran rekommenderas inte till pediatrika patienter som är underviktiga (definition i enlighet med WHO:s åldersjusterade BMI-kategorier) eller har nedsatt aptit.

Incidensen av viktnedgång är konsekvent genom alla åldersgrupper (se avsnitt 4.8); med tanke på det potentiella allvaret med viktnedgång hos barn bör dock vikten övervakas i denna grupp. Kosttillskott eller ökat matintag bör övervägas om patienten inte lyckas öka i vikt i enlighet med tillväxttabeller, i annat fall bör Zonegran sättas ut.

Det finns begränsat med data från kliniska studier av patienter som väger under 20 kg. Därför bör barn i åldern 6 år och äldre som väger under 20 kg behandlas med försiktighet. Effekten på lång sikt av viktnedgång i den pediatrika populationen när det gäller tillväxt och utveckling är okänd.

Metabolisk acidosis

Risken för zonisamidinducerad metabolisk acidosis förefaller vara mer frekvent och allvarigare hos pediatrika och adolescenta patienter. Lämplig utvärdering och övervakning av bikarbonatnivåerna i serum bör utföras i denna grupp (se den fullständiga varningen i avsnitt 4.4 – Metabolisk acidosis; se avsnitt 4.8 för incidens av låg bikarbonatnivå). Effekten på lång sikt av låga bikarbonatnivåer på tillväxt och utveckling är okänd.

Zonegran skall inte användas till barn som samtidigt behandlas med andra karbanhydrashämmare såsom topiramid eller acetazolamid (se avsnitt 4.5).

Njurstenar

Njurstenar har uppkommit hos pediatrika patienter (se den fullständiga varningen i avsnitt 4.4 Njurstenar). Vissa patienter, särskilt sådana med benägenhet för njursten, kan ha ökad risk för bildning av njursten och tillhörande tecken och symtom såsom njurkolik, njursmärta eller flanksmärta. Njursten kan leda till kroniska njurskador. I riskfaktorerna för njursten ingår tidigare stenbildning eller njursten och hyperkalcemi i familjen. Ingen av dessa riskfaktorer kan på ett pålitligt sätt förutsäga stenbildning under behandling med zonisamid.

Ökat vätskeintag och urinavgång kan bidra till att reducera risken för stenbildning i synnerhet hos patienter med predisponerande riskfaktorer. Renalt ultraljud bör utföras enligt läkarens bedömning. Om njurstenar upptäcks skall Zonegran sättas ut.

Leverdysfunktion

Förhöjda nivåer av hepatobiliära parametrar som alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT), gammaglutamyltransferas (GGT) och bilirubin har uppkommit hos pediatrika och adolescenta patienter, utan något konsekvent mönster i observationerna av värden ovanför den övre normalgränsen. Icke desto mindre, om leverpåverkan misstänks, bör leverfunktionen utvärderas och utsättning av Zonegran bör övervägas.

Kognition

Kognitiv nedsättning hos patienter med epilepsi har associerats med den underliggande patologin och/eller administreringen av antiepileptika. I en placebokontrollerad zonisamidstudie som utfördes på pediatrika och adolescenta patienter var andelen patienter med nedsatt kognition numeriskt större i zonisamidgruppen jämfört med placebogruppen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Zonegrans inverkan på cytokrom P450-enzym

Studier *in vitro* med användning av levermikrosomer från människa visar ingen eller ringa (< 25 %) inhibition av cytokrom P450-isozymer 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4 vid zonisamidnivåer som är ca två eller fler gånger så stora som kliniskt relevanta, obundna serumkoncentrationer. Således förväntas inte Zonegran påverka farmakokinetiken hos andra

läkemedel via cytokrom P450-medierade mekanismer vilket har visats *in vivo* för karbamazepin, fenytoin, etinylestradiol och desipramin.

Zonegrans potential att påverka andra läkemedel

Antiepileptika

Upprepad dosering med Zonegran orsakade inga kliniskt relevanta, farmakokinetiska effekter på karbamazepin, lamotrigin, fenytoin och natriumvalproat hos patienter med epilepsi.

P-piller

Vid kliniska studier med friska försökspersoner påverkades inte serumhalterna av etinylestradiol eller noretisteron i ett kombinerat p-piller efter upprepade dosering med Zonegran.

Karbanhydrashämmare

Zonegran skall användas med försiktighet till vuxna patienter som samtidigt behandlas med karbanhydrashämmare såsom topiramat och acetazolamid, eftersom det inte finns tillräckliga uppgifter för att utesluta eventuell farmakodynamisk interaktion mellan dessa preparat (se avsnitt 4.4).

Zonegran skall inte användas till barn som samtidigt behandlas med karbanhydrashämmare såsom topiramat eller acetazolamid (se avsnitt 4.4 Pediatrisk population).

P-gp-substrat

En studie *in vitro* visar att zonisamid är en svag hämmare av P-gp (MDR1) med IC₅₀ om 267 µmol/l och teoretiskt har zonisamid potential att påverka farmakokinetiken hos substanser som är P-gp-substrat. Försiktighet bör iakttagas vid inledande eller utsättande av zonisamidbehandling eller ändring av zonisamiddosen till patienter vilka även behandlas med läkemedel som är P-gp-substrat (t.ex. digoxin, kinidin).

Potentiella läkemedelsinteraktioner som påverkar Zonegran

Samtidig administrering av lamotrigin hade ingen märkbar effekt på zonisamids farmakokinetik vid kliniska studier. Användning av Zonegran samtidigt med andra läkemedel, som kan ge upphov till urolithiasis, kan öka risken för njursten. Samtidig administrering av sådana läkemedel skall därför undvikas.

Zonisamid metaboliseras delvis genom CYP3A4 (reduktiv klyvning) och även genom N-acetyltransferaser och konjugering med glukuronsyra. Ämnen som kan inducera eller hämma dessa enzymer kan därför inverka på zonisamids farmakokinetik:

- Enzyminducering: Exponeringen för zonisamid är lägre hos patienter med epilepsi som behandlas med CYP3A4-inducerande medel såsom fenytoin, karbamazepin och fenobarbiton. Det är osannolikt att detta har klinisk betydelse när Zonegran läggs till en befintlig behandling. Förändringar i zonisamidkoncentrationen kan emellertid inträffa om ett samtidigt administrerat CYP3A4-inducerande antiepileptikum eller annat läkemedel utsätts, dosjusteras eller introduceras. En dosjustering av Zonegran kan eventuellt vara nödvändig. Rifampicin är en kraftig CYP3A4-inducerare. Om samtidig administrering med rifampicin är nödvändig skall patienten noggrant övervakas och dosen Zonegran och andra CYP3A4-substrat justeras efter behov.
- CYP3A4-inhibering: Enligt kliniska uppgifter tycks inte kända, specifika och icke-specifika CYP3A4-hämmare ha någon kliniskt relevant effekt på zonisamids farmakokinetiska exponeringsparametrar. Steady-state-tillförsel av antingen ketokonazol (400 mg/dag) eller cimetidin (1200 mg/dag) hade inga kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken hos zonisamid efter engångsdos till friska försökspersoner. Det bör därför inte vara nödvändigt att justera Zonegrandosen när medlet administreras tillsammans med kända CYP3A4-hämmare.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandlingen med Zonegran och under en månad efter avslutad behandling.

Zonegran skall inte användas av fertila kvinnor som inte använder effektivt preventivmedel såvida det inte är absolut nödvändigt och endast om de potentiella fördelarna kan anses väga upp risken för fostret. Fertila kvinnor som behandlas med zonisamid skall erhålla medicinska råd av specialist. Kvinnor som planerar att bli gravida skall rådask av specialister för att ompröva behandlingen med zonisamid och överväga andra behandlingsalternativ.

På samma sätt som gäller för alla antiepileptika ska man undvika att zonisamid avbryts plötsligt, eftersom detta kan leda till anfall med allvarliga följder för både modern och fostret. Risken för missbildning ökar med 2 till 3 gånger hos barn till kvinnor som behandlats med antiepileptikum. De vanligaste rapporterade missbildningarna är kluven läpp, kardiovaskulära missbildningar och neuralrörsdefekter. Behandling med flera antiepileptika kan vara förenad med högre risk för medfödda missbildningar än vid monoterapi.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av Zonegran i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Data från registerstudie tyder på en ökning i proportionen av spädbarn som föds med låg födelsevikt (low birth weight, LBW), för tidigt födda eller små för tiden (small for gestational age, SGA). Dessa ökningarna är från ca 5 % till 8 % för LBW, från ca 8 % till 10 % för för tidigt födda och ca 7 % till 12 % för SGA, allt jämfört med mödrar som behandlats med lamotrigin som monoterapi.

Zonegran skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt och endast om den potentiella nyttan kan anses väga upp risken för fostret. Om Zonegran ordineras under graviditet skall patienter till fullo informeras om den potentiella faran för fostret och användning av minimal effektiv dos tillråds tillsammans med noggrann övervakning.

Amning

Zonisamid utsöndras i bröstmjolk och koncentrationen i bröstmjolk liknar den i moderns plasma. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Zonegran. Eftersom zonisamid finns kvar i kroppen en längre tid får amning inte återupptas förrän en månad efter att behandlingen med Zonegran har avslutats.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekterna av zonisamid på fertilitet hos människa. Studier på djur har visat förändringar i fertilitetsparametrar (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Zonegran kan emellertid orsaka sömnhet eller koncentrationssvårigheter hos vissa patienter, särskilt vid början av behandlingen och efter ökning av dosen. Patienter ska därför rådask att iaktta försiktighet under aktiviteter som kräver särskild uppmärksamhet såsom bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Vid kliniska prövningar har Zonegran administrerats till över 1200 patienter av vilka fler än 400 behandlades med läkemedlet i minst ett år. Ytterligare erfarenhet av behandling med zonisamid har erhållits vid användning i Japan sedan 1989 och i USA sedan 2000.

Det bör observeras att Zonegran är ett benzisoxazolderivat som innehåller en sulfonamidgrupp. Bland allvarliga, immunrelaterade biverkningar som förknippas med läkemedel som innehåller en sulfonamidgrupp märks hudutslag, allergiska reaktioner och svårare hematologiska störningar såsom aplastisk anemi, som i mycket sällsynta fall kan vara fatala (se avsnitt 4.4).

De vanligaste biverkningarna vid kontrollerade studier av tilläggsbehandling var sömnhet, yrsel och anorexi. De vanligaste biverkningarna i en randomiserad, kontrollerad monoterapistudie som jämförde zonisamid med karbamazepin med förlängd frisättning var sänkt bikarbonat, minskad aptit och viktnedgång. Förekomsten av påtagligt onormalt låg serum bikarbonatnivå (en sänkning till under 17 mEq/l och med över 5 mEq/l) var 3,8 %. Förekomsten av tydlig viktminskning med 20 % eller mer var 0,7 %.

Lista i tabellform med biverkningar

Biverkningar som har förknippats med Zonegran och som har observerats vid kliniska studier och kontroll efter marknadsföring anges i nedanstående tabell. Biverkningarnas frekvens anges på följande sätt:

Mycket vanliga	≥1/10
Vanliga	≥1/100, <1/10
Mindre vanliga	≥1/1 000, <1/100
Sällsynta	≥1/10 000, <1/1 000
Mycket sällsynta	<1/10 000
Ingen känd frekvens	Kan inte beräknas från tillgängliga data

Tabell 4 Biverkningar som förknippas med Zonegran och som har observerats vid tilläggsbehandling vid kliniska studier och kontroll efter marknadsföring

Klassificering av organsystem (MedDRA-terminologi)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta
Infektioner och infestationer			Pneumoni Urinvägsinfektion	
Blodet och lymfsystemet		Ekkymos		Agranulocytos Aplastisk anemi Leukocytos Leukopeni Lymfadenopati Pancytopeni Trombocytopeni
Immunsystemet		Överkänslighet		Läkemedelsframkallat överkänslighetsyndrom Läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom

Klassificering av organsystem (MedDRA-terminologi)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta
Metabolism och nutrition	Anorexi		Hypokalemi	Metabolisk acidosis Renal tubulär acidosis
Psykiska störningar	Rastlöshet Irritabilitet Förvirring Depression	Affektiv labilitet Ångest Sömlöshet Psykos	Vrede Aggression Självmodstankar Självmodsförsök	Hallucination
Centrala och perifera nervsystemet	Ataxi Yrsel Minnesförlust Sömnighet	Bradyfreni Koncentrations svårigheter Nystagmus Parestesi Talsvårigheter Tremor	Konvulsion	Amnesi Koma Grand mal-anfall Myastenisyndrom Malignt neuroleptiskt syndrom Status epilepticus
Ögon	Dubbelseende			Trångvinkelglaukom Ögonsmärta Myopi Dimsyn Minskad synskärpa
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Dyspné Aspirationspneumoni Andningsbesvär Allergisk pneumoni
Magtarmkanalen		Buksmärta Förstoppning Diarré Dyspepsi Illamående	Kräkningar	Pankreatit
Lever och gallvägar			Kolecystit Kolelithiasis	Hepatocellulär skada
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag Klåda Alopeci		Anhidros Erythema multiforme Stevens-Johnsons syndrom Toxisk epidermal nekrolis
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Rabdomyolys
Njurar och urinvägar		Njursten	Urinsten	Hydronefros Njursvikt Onormal urin

Klassificering av organsystem (MedDRA-terminologi)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet Influensa-liknande sjukdom Pyrexia Perifert ödem		
Undersökningar	Minskat bikarbonat	Viktminskning		Förhöjt kreatinkinasa i blod Förhöjt kreatinin i blod Förhöjd blodurea Onormala leverfunktionsprov
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer				Värmeslag

Dessutom har det förekommit enskilda fall av plötslig, oförklarlig död bland epilepsipatienter (SUDEP) som behandlas med Zonegran.

Tabell 5 Biverkningar i en randomiserad, kontrollerad monoterapistudie som jämfört zonisamid med karbamazepin med förlängd frisättning

Klassificering av organsystem (MedDRA-terminologi†)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer			Urinvägsinfektion Pneumoni
Blodet och lymfsystemet			Leukopeni Trombocytopeni
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Hypokalemi
Psykiska störningar		Agitation Depression Sömlöshet Humörsvängningar Ångest	Förvirring Akut psykos Aggressivitet Suicidtankar Hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet		Ataxi Yrsel Försämrat minne Sömnighet Bradyfreni Nedsatt koncentrationsförmåga Parestesi	Nystagmus Talsvårigheter Skakningar Krampanfall
Ögon		Dubbelseende	
Andningsvägar, bröstorg och mediastum			Andningsbesvär

Klassificering av organsystem (MedDRA-terminologi†)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Magtarmkanalen		Förstoppning Diarré Dyspepsi Illamående Kräkningar	Buksmärtor
Lever och gallvägar			Akut kolecystit
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag	Klåda Ekkymos
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet Feber Irritation	
Undersökningar	Sänkt bikarbonat	Viktnedgång Ökat blodkreatininfosfokinas Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT)	Avvikande fynd vid urinalanalys

† MedDRA-version 13.1

Ytterligare information om särskilda populationer:

Äldre

En poolad analys av säkerhetsuppgifter om 95 äldre patienter har visat en relativt högre rapporteringsfrekvens för perifert ödem och klåda jämfört med den vuxna populationen.

Granskning av uppgifter efter marknadsföring antyder att patienter över 65 år rapporterar en högre frekvens än den allmänna populationen av följande händelser: Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och läkemedelsframkallat överkänslighetssyndrom (DIHS).

Pediatrik population

Biverkningsprofilen för zonisamid hos pediatrika patienter i åldern 6 till 17 år i placebokontrollerade kliniska studier var förenlig med profilen för vuxna. Bland 465 patienter i den pediatrika säkerhetsdatabasen (inklusive ytterligare 67 patienter från förlängningsfasen av den kontrollerade kliniska prövningen) skedde 7 dödsfall (1,5 %; 14,6/1 000 personår): 2 fall av status epilepticus, av vilka ett var förenat med svår viktnedgång (10 % inom 3 månader) hos en underviktig patient och därpå följande underlåtenhet att ta läkemedel; 1 fall med huvudskada/hematom, och 4 dödsfall bland patienter med befintliga neurologiska funktionsnedsättningar av olika skäl (2 fall av penumoniinducerad sepsis/organsvikt, 1 SUDEP [plötslig oväntad död vid epilepsi] och 1 huvudskada). Totalt 70,4 % av de pediatrika patienterna som fick ZNS i den kontrollerade studien eller i dess öppna förlängning hade minst ett bikarbonatvärde som uppstått under behandlingen som låg under 22 mmol/l. Varaktigheten för låga bikarbonatvärden var dessutom lång (median 188 dagar). En samlad analys av säkerhetsdata om 420 pediatrika patienter (183 patienter i åldern 6 till 11 år, och 237 patienter i åldern 12 till 16 år, med en genomsnittlig exponeringstid på cirka 12 månader) har visat en relativt högre rapporteringsfrekvens av pneumoni, dehydrering, minskad svettning, avvikande resultat i leverfunktionstester, otitis media, faryngit, sinusit och övre luftvägsinfektion, hosta, näsblod och rinit, buksmärtor, kräkningar, utslag och eksem samt feber jämfört med den vuxna populationen (särskilt för patienter som var under 12 år) och, med en låg incidens, amnesi, förhöjt kreatinin, lymfadenopati och trombocytopeni. Incidensen av en viktnedgång på 10 % eller mer var 10,7 % (se avsnitt 4.4). I vissa fall med viktnedgång skedde en försenad övergång till nästa Tannerstadium liksom en försenad skelettmognad.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Fall av oavsiktlig och avsiktlig överdosering hos vuxna patienter och barn har rapporterats. I vissa fall var överdoseringen asymtomatisk särskilt när kräkning eller ventrikelsköljning skedde snabbt. I andra fall åtföljdes överdoseringen av symtom såsom sömnhet, illamående, gastrit, nystagmus, myokloni, koma, bradykardi, nedsatt njurfunktion, hypotension och andningsdepression. En mycket hög plasmahalt om 100,1 µg/ml zonisamid uppmättes ca 31 timmar efter att en patient tog en överdos Zonegran och klonazepam. Patienten förlorade medvetandet och hade andningsdepression men återfick medvetandet fem dagar senare utan sviter.

Behandling

Det finns inga specifika antidoter mot överdosering av Zonegran. Efter misstänkt, nyligen inträffad överdosering kan tömning av magen genom sköljning eller inducering av kräkning vara indicerad, förutsatt att vanliga åtgärder för att skydda luftvägarna vidtas. Allmän, stödjande vård är indicerad inklusive täta kontroller av vitala tecken och noggrann övervakning. Zonisamid har lång halveringstid och läkemedlets effekter kan därför vara långvariga. Hemodialys har inte studerats formellt för behandling av överdosering men har sänkt zonisamidhalten i plasma hos en patient med nedsatt njurfunktion och kan övervägas som behandling av överdosering om detta är kliniskt indicerat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX15

Zonisamid är ett benzisoxazolderivat. Det är ett antiepileptikum med svag karbanhydrasaktivitet *in vitro*. Läkemedlet är inte kemiskt besläktat med andra antiepileptika.

Verkningsmekanism

Zonisamids verkningsmekanism är inte helt klarlagd men det tycks verka på spänningkänsliga natrium- och kalciumkanaler och därigenom störa synkroniserad neuronaktivitet, minska anfallens spridning och avbryta efterföljande epileptisk aktivitet. Zonisamid har också en begränsande effekt på GABA-medierad neuroninhibering.

Farmakodynamisk effekt

Zonisamids antikonvulsiva verkan har bedömts i många olika modeller, hos flera arter med inducerade eller medfödda anfall, och läkemedlet tycks verka som ett antiepileptikum med bred effekt i dessa modeller. Zonisamid förhindrar kramper vid maximal elchock, begränsar anfallens spridning inklusive spridning av anfall från cortex till subkortikala strukturer och dämpar aktiviteten i epileptogena foci. I motsats till fenytoin och karbamazepin verkar zonisamid företrädesvis på anfall med ursprung i cortex.

Klinisk effekt och säkerhet

Monoterapi vid partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering

Effekten av zonisamid som monoterapi har fastställts i en dubbelblind, non inferiority-studie i parallellgrupper i jämförelse med karbamazepin med förlängd frisättning hos 583 vuxna patienter med

nydiagnostiserade partiella anfall med eller utan sekundära generaliserade tonisk-kloniska anfall. Försökspersonerna randomiserades till behandling med karbamazepin eller zonisamid i upp till 24 månader beroende på respons. Försökspersonerna titrerades till en måldos på 600 mg karbamazepin eller 300 mg zonisamid. Försökspersoner som upplevde anfall titrerades till nästa måldos dvs 800 mg karbamazepin eller 400 mg zonisamid. Försökspersoner som upplevde ytterligare anfall titrerades till den högsta måldosen på 1200 mg karbamazepin eller 500 mg zonisamid. Försökspersoner utan anfall under 26 veckor på en måldosnivå fortsatte med denna dos under ytterligare 26 veckor. De viktigaste resultaten i denna studie presenteras i denna tabell:

Tabell 6 Effekresultaten i monoterapistudie 310

	Zonisamid	Karbamazepin		
n (ITT-population)	281	300		
Sex månader utan anfall			Diff	CI _{95%}
PP-population*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 % ; 3,1 %
ITT-population	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 % ; 1,4 %
≤ 4 anfall under 3 månader i baselineperioden	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 % ; 3,7 %
> 4 anfall under 3 månader i baselineperioden	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 % ; 5,6 %
Tolv månader utan anfall				
PP-population	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	- 17,2 % ; 1,5 %
ITT-population	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	- 16,1 % ; 0,7 %
≤ 4 anfall under 3 månader i baselineperioden	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 % ; 1,3 %
> 4 anfall under 3 månader i baselineperioden	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 % ; 17,4 %
Anfallsundertyp (6 månader utan anfall-PP-population)				
Alla anfall	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 % ; 0,0 %
Enkla partiella	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 % ; 14,7 %
Komplexa partiella	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 % ; -5,9 %
Alla generaliserade tonisk- kloniska	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 % ; 6,0 %
Sekundära tonisk-kloniska	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 % ; 7,1 %
Generaliserade tonisk-kloniska	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 % ; 10,5 %

PP = Per protokoll-population; ITT = intent-to-treat-population

*Primärt effektmått

Tilläggsbehandling i behandlingen av partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna

Hos vuxna har effekten visats med Zonegran i 4 dubbelblinda, placebokontrollerade studier med upp till 24 veckors behandlingstid med dosering antingen en eller två gånger dagligen. Dessa studier visar

att medianminskningen av frekvensen partiella anfall är relaterad till dosen Zonegran och att varaktig effekt uppnås vid doser om 300-500 mg per dag.

Pediatrik population

Tilläggsbehandling i behandlingen av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering, hos adolescenta och pediatrika patienter (i åldern 6 år och äldre)

Hos pediatrika patienter (i åldern 6 år och äldre) har effekt påvisats med zonisamid i en dubbelblind, placebokontrollerad studie, vilken innefattade 207 patienter och hade en behandlingstid på upp till 24 veckor. En reduktion på 50 % eller mer från baslinjen när det gällde anfallsfrekvens under den 12 veckor långa perioden med stabil dos sågs hos 50 % av patienterna som behandlades med zonisamid och 31 % av patienterna som fick placebo.

Särskilda säkerhetsproblem som man stötte på i de pediatrika studierna var nedsatt aptit och viktminskning, sänkta bikarbonatnivåer, ökad risk för njurstenar och dehydrering. Alla dessa effekter och särskilt viktminskning kan ha skadliga effekter på tillväxt och utveckling, och kan leda till en allmänt försämrad hälsa. På det hela taget är data om effekter på tillväxt och utveckling på lång sikt begränsade.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberas zonisamid nästan fullständigt och maximala serum- eller plasmahalter uppnås i allmänhet inom 2 till 5 timmar. Första passagemetabolismen anses vara försumbar. Den absoluta biotillgängligheten beräknas vara ca 100 %. Oral biotillgänglighet påverkas inte av föda, men maximala plasma- och serumkoncentrationer kan fördröjas.

Zonisamids AUC- och C_{max} -värden steg nästan linjärt efter en engångsdos inom intervallet 100-800 mg och upprepade doser inom intervallet 100-400 mg en gång dagligen. Ökningen vid steady-state var något större än väntat på basis av dos, sannolikt på grund av den mättnadsbara bindningen av zonisamid till röda blodkroppar. Steady-state uppnåddes inom 13 dagar. En något större ackumulering än väntat inträffar i jämförelse med engångsdosering.

Distribution

Zonisamid är till 40 - 50 % bundet till plasmaproteiner hos människa och studier *in vitro* visar att detta inte påverkas av närvaro av olika antiepileptika (dvs. fenytoin, fenobarbiton, karbamazepin och natriumvalproat). Den skenbara distributionsvolymen är ca 1,1 – 1,7 l/kg hos vuxna vilket visar att zonisamid i stor utsträckning distribueras till vävnader. Erytrocyt/plasma-förhållanden ligger på omkring 15 vid låga koncentrationer och på omkring 3 vid högre koncentrationer.

Metabolism

Zonisamid metaboliseras via CYP3A4 huvudsakligen genom reaktiv klyvning av moderssubstansens benzisoxazolring för att bilda 2-sulfamoylacetylfenol (SMAP) samt även genom N-acetylering. Moderssubstansen och SMAP kan dessutom glukuronideras. Metaboliterna som inte kunde spåras i plasma saknar antikonvulsativ aktivitet. Det finns inga belegg för att zonisamid inducerar sin egen metabolism.

Eliminering

Efter oral administrering är skenbar clearance av zonisamid ca 0,70 l/h vid steady-state och den terminala halveringstiden är ca 60 timmar i frånvaro av CYP3A4-inducerare. Halveringstiden var oberoende av dos och påverkades inte av upprepade administrering. Variationen i serum- och plasmahalter under ett doseringsintervall är låg (< 30 %). Den huvudsakliga utsöndringsvägen för

zonisamidmetaboliter och oförändrat läkemedel är via urinen. Renal clearance av oförändrat zonisamid är relativt låg (ca 3,5 ml/min) och ca 15 - 30 % av dosen elimineras oförändrad.

Linjäritet/-icke-linjäritet

Zonisamidexponering ökar med tiden tills steady-state uppnås efter cirka 8 veckor. Vid jämförelse av samma dosnivå föreföll det som om patienter med högre total kroppsvikt hade lägre serumkoncentrationer i steady-state, men denna effekt verkar vara relativt blygsam. Ålder (≥ 12 år) och kön, efter justering för kroppsviktseffekter, hade ingen uppenbar effekt på zonisamidexponeringen hos epilepsipatienter under steady-state-dosering. Det finns inget behov av dosjustering med något antiepileptikum inklusive CYP3A4-inducerare.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Zonisamid sänker medelanfallsfrekvensen under en 28-dagarsperiod och sänkningen är proportionell (log-linjär) till medelkoncentrationen av zonisamid.

Speciella patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion: Renalt clearance efter engångsdoser zonisamid var positivt korrelerade med kreatininclearance. Zonisamids plasma-AUC ökade med 35 % hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min (se även avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion: Zonisamids farmakokinetik hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte studerats tillräckligt.

Äldre patienter: Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken observerades mellan unga (ålder 21-40 år) och äldre patienter (65-75 år).

Barn och ungdomar (5-18 år): Begränsade uppgifter indikerar att farmakokinetiken hos barn och ungdomar, som vid steady-state tillfördes 1, 7 eller 12 mg/kg dagligen i uppdelade doser, liknar den som observeras hos vuxna efter justering enligt kroppsvikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Förändringar som inte setts i kliniska studier, men som har observerats hos hund vid exponeringsnivåer liknande de vid klinisk användning, var leverförändringar (förstoring, mörkt brun missfärgning, mild hepatocytförstoring med koncentriska lamellkroppar i cytoplasman och cytoplasmisk vakuolisering) som är förknippade med ökad metabolism.

Zonisamid har inte visat sig vara genotoxiskt och har ingen karcinogen potential.

Zonisamid gav upphov till utvecklingsabnormiteter hos mus, råttor och hund och var embryoletalt hos apa vid tillförelse under organogenesperioden vid doser/exponering av moderdjuren nära eller lägre än behandlingsnivåerna för människa.

I en studie av allmäntoxicitet med upprepade orala doser till råttungar, vid exponeringsnivåer som liknar de som observeras hos pediatrika patienter vid den högsta rekommenderade dosen, sågs viktminskning samt förändringar av njurhistopatologi, parametrar för klinisk patologi och beteende. Förändringar av njurhistopatologi och parametrar för klinisk patologi ansågs bero på zonisamids hämning av karbanhydras. Effekterna vid denna dosnivå var reversibla under återhämtningsperioden. Vid en högre dos (2- till 3-faldig systemisk exponering jämfört med terapeutisk exponering) var effekterna på njurhistopatologin svårare och endast delvis reversibla. De flesta biverkningarna som sågs hos råttungarna liknade de som sågs i studierna av allmäntoxicitet av zonisamid på vuxna råttor, men hyalindroppar i njurtubuli och transitionell hyperplasi sågs endast i studien på ungar. Vid denna högre dos uppvisade råttungar en nedgång i parametrarna för tillväxt, inlärning och utveckling. Dessa effekter ansågs sannolikt vara relaterade till den minskade kroppsvikten och de överdrivna farmakologiska effekterna av zonisamid vid den högsta tolererade dosen.

Hos råttor observerades ett minskat antal gulkroppar och implantationsställen vid exponeringsnivåer som motsvarade den högsta terapeutiska dosen för människa. Oregelbundna brunstcykler och ett minskat antal levande foster observerades vid exponeringsnivåer som var tre gånger högre.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Mikrokristallin cellulosa
Hydrogenerad vegetabilisk olja (från sojaböna)
Natriumlaurilsulfat

Kapselhölje

Gelatin
Titandioxid (E171)
Shellack
Propylenglykol
Kaliumhydroxid
Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/aluminium-blisters, förpackningar om 14, 28, 56 och 84 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10/03/2005
Datum för den senaste förnyelsen: 21/12/2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05/2020

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Zonegran 50 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 50 mg zonisamid.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje hård kapsel innehåller 1,5 mg hydrogenerad vegetabilisk olja (från sojaböna)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hårda kapslar.

Vit ogenomskinlig kropp och grått ogenomskinligt lock märkta med logotyp och ”ZONEGRAN 50” i svart.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zonegran är avsett för:

- monoterapi i behandlingen av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering hos vuxna med nydiagnostiserad epilepsi (se avsnitt 5.1);
- tilläggsbehandling i behandlingen av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar och barn i åldern 6 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering – vuxna

Upptäppning och underhållsdosering

Zonegran kan tas som monoterapi eller läggas till redan inledd behandling hos vuxna. Dosen skall titreras på basis av klinisk effekt. Rekommenderade upptäppnings- och underhållsdoser anges i tabell 1. Vissa patienter, i synnerhet de som inte tar CYP3A4-inducerande medel, kan dock svara på lägre doser.

Utsättande

När behandling med Zonegran ska avbrytas ska detta ske gradvis (se avsnitt 4.4). I kliniska studier hos vuxna patienter har dosreduceringar på 100 mg per vecka använts med samtidig justering av läkemedelsdoser av andra antiepileptika (vid behov).

Tabell 1 Vuxna –Rekommenderad dosupptrappning och underhållsregim

Behandlingsregim	Titreringsfas			Vanlig underhållsdos
	Vecka 1+2	Vecka 3+4	Vecka 5+6	
Monoterapi – nydiagnostiserade vuxna patienter	100 mg/dag (en gång dagligen)	200 mg/dag (en gång dagligen)	300 mg/dag (en gång dagligen)	300 mg per dag (en gång dagligen). Om högre dos krävs: öka i tvåveckorsintervaller i steg om 100 mg upp till maximalt 500 mg.
Tilläggsbehandling – med CYP3A4- inducerande medel (se avsnitt 4.5)	Vecka 1	Vecka 2	Vecka 3 till 5	300 till 500 mg per dag (en gång per dag eller två delade doser).
	50 mg/dag (i två delade doser)	100 mg/dag (i två delade doser)	Öka i veckointervaller i steg om 100 mg	
- utan CYP3A4- inducerande medel, eller vid nedsatt njur- eller leverfunktion	Vecka 1+2	Vecka 3+4	Vecka 5 till 10	300 till 500 mg per dag (en gång per dag eller två delade doser). Vissa patienter kan svara på lägre doser.
	50 mg/dag (i två delade doser)	100 mg/dag (i två delade doser)	Öka i tvåveckorsintervaller i steg upp till 100 mg	

Allmänna doseringsrekommendationer för Zonegran i särskilda patientpopulationerPediatrik population (i åldern 6 år och äldre)Upptitrering och underhållsdosering

Zonegran måste läggas till i den befintliga behandlingen för pediatrika patienter i åldern 6 år och äldre. Dosen ska titreras på basis av klinisk effekt. Rekommenderade upptrappings- och underhållsdoser anges i tabell 2. Vissa patienter, särskilt de som inte tar CYP3A4-inducerande medel, kan svara på lägre doser.

Läkare ska uppmärksamma pediatrika patienter och deras föräldrar/vårdare på rutan Patientvarning (i bipacksedeln) om förebyggande av värmeslag (se avsnitt 4.4: Pediatrik population).

Tabell 2 Pediatrik population (i åldern 6 år och äldre) – rekommenderad regim för dosupptrappning och underhållsdosering

Behandlingsregim	Titreringsfas		Vanlig underhållsdos	
	Vecka 1	Vecka 2 till 8	Patienter som väger 20 till 55 kg ^a	Patienter som väger > 55 kg
Tilläggsbehandling - med CYP3A4-inducerande medel (se avsnitt 4.5)	1 mg/kg/dag (en gång dagligen)	Öka med veckointervall i steg om 1 mg/kg	6 till 8 mg/kg/dag (en gång dagligen)	300–500 mg/dag (en gång dagligen)
	Vecka 1 + 2	Vecka ≥ 3	6 till 8 mg/kg/dag (en gång dagligen)	300–500 mg/dag (en gång dagligen)
- utan CYP3A4-inducerande medel	1 mg/kg/dag (en gång dagligen)	Öka med tvåveckorsintervall i steg om 1 mg/kg		

Obs!

- För att säkerställa att en terapeutisk dos upprätthålls ska barnets vikt kontrolleras och dosen ska granskas i takt med att vikten förändras upp till en vikt på 55 kg. Dosregimen är 6–8 mg/kg/dag upp till en dos på högst 500 mg/dag.

Säkerhet och effekt för Zonegran för barn under 6 år eller barn som väger under 20 kg har ännu inte fastställts.

Det finns begränsade data från kliniska studier för patienter som väger under 20 kg. Därför ska barn i åldern 6 år och äldre men som väger under 20 kg behandlas med försiktighet.

Det är inte alltid möjligt att exakt uppnå den beräknade dosen med kommersiellt tillgängliga kapselstyrkor av Zonegran. I dessa fall är det därför rekommenderat att Zonegran total dos avrundas upp eller ner till närmaste dos som kan uppnås med kommersiellt tillgängliga kapselstyrkor av Zonegran (25 mg, 50 mg och 100 mg).

Utsättande

När behandling med Zonegran ska avbrytas ska detta ske gradvis (se avsnitt 4.4). I kliniska studier med pediatrika patienter har nedtrappning genomförts genom veckovisa dossänkningar i steg om cirka 2 mg/kg (dvs. i enlighet med schemat i tabell 3).

Tabell 3 Pediatrik population (i åldern 6 år och äldre) – rekommenderat nedtrappningsschema

Vikt	Sänkning med veckointervall i steg om:
20–28 kg	25 till 50 mg/dag*
29–41 kg	50 till 75 mg/dag*
42–55 kg	100 mg/dag*
> 55 kg	100 mg/dag*

Obs!

- * Alla doser ges en gång dagligen.

Äldre

Försiktighet bör iaktas vid inledande av behandling av äldre patienter eftersom informationen om användning av Zonegran till dessa patienter är begränsad. Ordinerande läkare skall även beakta Zonegrans säkerhetsprofil (se avsnitt 4.8).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Försiktighet måste iaktas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion, då det finns begränsad information om användning till dessa patienter och det kan krävas en långsammare titrering av Zonegran. Eftersom zonisamid och dess metaboliter utsöndras via njurarna ska behandlingen avbrytas hos patienter som utvecklar akut njursvikt eller när en kliniskt signifikant ihållande ökning av serumkreatinin observeras.

Hos försökspersoner med nedsatt njurfunktion, var njurclearance vid enkeldoser av zonisamid positivt korrelerade till kreatininclearance. AUC i plasma för zonisamid ökade med 35 % hos försökspersoner med kreatininclearance < 20 ml/min.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Användning till patienter med nedsatt leverfunktion har inte studerats. Användning till patienter med svår leverfunktionsnedsättning rekommenderas därför inte. Försiktighet måste iaktas vid behandling av patienter med lindrig till måttlig leverfunktionsnedsättning, och det kan krävas en långsammare titrering av Zonegran.

Administreringsätt

Zonegran hårda kapslar är avsedda för oral användning.

Effekten av födointag

Zonegran kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot sulfonamider.

Zonegran innehåller hydrogenerad vegetabilisk olja (från sojaböna). Patienter ska inte ta detta läkemedel om de är allergiska mot jordnöt eller soja.

4.4 Varningar och försiktighet

Oförklarliga hudutslag

Svåra hudutslag, inklusive fall av Stevens-Johnsons syndrom, förekommer i samband med behandling med Zonegran.

Utsättande av Zonegran måste övervägas för patienter som utvecklar annars oförklarliga hudutslag. Alla patienter hos vilka hudutslag uppstår när de tar Zonegran måste noggrant övervakas. Särskild försiktighet måste iaktas med avseende på patienter som samtidigt behandlas med andra antiepileptiska medel som också kan orsaka hudutslag.

Utsättningsanfall

I enlighet med dagens kliniska praxis måste utsättande av Zonegran till patienter med epilepsi utföras med gradvis reducering av dosen för att minska risken för anfall under utsättandeperioden. Uppgifter saknas avseende utsättande av andra samtidigt administrerade antiepileptika, när kontroll över anfällen har uppnåtts med Zonegran som tilläggsmedicinering, för att uppnå monoterapi. Utsättande av de övriga antiepileptiska läkemedlen måste därför ske med försiktighet.

Reaktioner på sulfonamider

Zonegran är ett benzisoxazolderivat som innehåller en sulfonamidgrupp. Bland allvarliga, immunrelaterade biverkningar som förknippas med läkemedel som innehåller en sulfonamidgrupp märks hudutslag, allergiska reaktioner och svårare hematologiska störningar såsom aplastisk anemi, som i mycket sällsynta fall kan vara fatala.

Fall av agranulocytos, trombocytopeni, leukopeni, aplastisk anemi, pancytopeni och leukocytos har rapporterats. Det finns inte tillräckligt med information för att ett eventuellt samband mellan dos och behandlingstid och dessa biverkningar skall kunna fastställas.

Akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Ett syndrom med akut myopi i samband med sekundärt trångvinkelglaukom har rapporterats hos vuxna och pediatrika patienter som får zonisamid. Symtomen består av akut minskad synskärpa och/eller ögonsmärta. Oftalmologiska fynd kan omfatta myopi, grund främre ögonkammare, okulär hyperemi (rodnad) och ökat intraokulärt tryck. Detta syndrom kan förknippas med supraciliär utgjutning som resulterar i att lins och iris förskjuts framåt med sekundärt trångvinkelglaukom som följd. Symtomen kan uppträda inom timmar eller veckor efter påbörjad behandling. Behandling omfattar utsättande av zonisamid, så snart som möjligt enligt den behandlande läkarens bedömning, och lämpliga åtgärder för att minska intraokulärt tryck. Förhöjt intraokulärt tryck av någon orsak, om det lämnas obehandlat, kan leda till allvarliga följdtilstånd inklusive permanent synförlust. Försiktighet ska iakttas vid behandling med zonisamid till patienter med tidigare ögonsjukdomar.

Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för Zonegran.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådask till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

Njursten

Vissa patienter, särskilt sådana med benägenhet för njursten, kan ha ökad risk för bildning av njursten och tillhörande tecken och symptom såsom njurkolik, njursmärta eller flanksmärta. Njursten kan leda till kroniska njurskador. I riskfaktorerna för njursten ingår tidigare stenbildning eller njursten och hyperkalciuri i familjen. Ingen av dessa riskfaktorer kan på ett pålitligt sätt förutsäga stenbildning under behandling med zonisamid. Dessutom kan risken vara större för patienter som tar andra läkemedel förknippade med njursten. Ökat vätskeintag och urinavgång kan bidra till att reducera risken för stenbildning i synnerhet hos patienter med predisponerande riskfaktorer.

Metabolisk acidosis

Det finns ett samband mellan hyperkloremisk, metabolisk acidosis utan anjongap (dvs. minskat serumbikarbonat under det normala referensintervallet utan kronisk respiratorisk alkalos) och behandling med Zonegran. Denna metaboliska acidosis orsakas av bikarbonatförlust via njurarna på grund av zonisamids hämmande effekt på karbanhydras. En sådan elektrolytisk obalans har setts vid användning av Zonegran i placebokontrollerade kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning. I allmänhet inträffar zonisamidinducerad metabolisk acidosis tidigt i behandlingen fast fall kan inträffa när som helst under behandlingen. Vanligtvis minskar bikarbonatet med små-måttliga mängder (genomsnittlig minskning omkring 3,5 mEq/l vid dagliga doser på 300 mg hos vuxna); i sällsynta fall kan patienter drabbas av allvarligare minskningar. Sjukdomar eller behandlingar som predisponerar för acidosis (t ex njursjukdomar, svåra respiratoriska sjukdomar, status epilepticus, diarré,

kirurgi, ketogen diet eller behandling med vissa läkemedel) kan förstärka den bikarbonatsänkande effekten av zonisamid.

Risken för zonisamidinducerad metabolisk acidosis verkar vara vanligare och allvarigare hos yngre patienter. Lämplig utvärdering och övervakning av serumbikarbonatnivåer bör utföras hos patienter som tar zonisamid och som har underliggande sjukdomstillstånd som kan komma att öka risken för acidosis, hos patienter med ökad risk för oönskade konsekvenser av metabolisk acidosis och hos patienter med symtom som tyder på metabolisk acidosis. Om metabolisk acidosis utvecklas och kvarstår bör man överväga att reducera dosen eller avbryta Zonegranbehandlingen (genom nedtrappning eller minskad terapeutisk dos) eftersom osteopeni kan utvecklas.

Om beslut fattas att låta patienten fortsätta med Zonegran trots kvarstående acidosis bör alkalibehandling övervägas.

Metabolisk acidosis kan potentiellt leda till hyperammonemi, vilket har rapporterats med eller utan encefalopati under zonisamidbehandling. Risken för hyperammonemi kan vara förhöjd för patienter som samtidigt tar andra läkemedel som kan orsaka hyperammonemi (till exempel valproat) eller som har en underliggande ureacykelrubbing eller nedsatt mitokondrisk aktivitet i levern. För patienter som utvecklar oförklarlig letargi eller förändrad mental status under behandling med zonisamid rekommenderas att de genomgår undersökning avseende hyperammonemisk encefalopati och mätning av ammoniaknivåer.

Zonegran skall användas med försiktighet till vuxna patienter som samtidigt behandlas med karbanhydrashämmare såsom topiramid eller acetazolamid. Eventuell farmakodynamisk interaktion kan inte uteslutas eftersom adekvata uppgifter saknas (se även avsnitt 4.4 Pediatrisk population och avsnitt 4.5).

Värmeslag

Fall av minskad svettning och förhöjd kroppstemperatur har rapporterats huvudsakligen hos barn (se den fullständiga varningen i avsnitt 4.4 Pediatrisk population). Försiktighet måste iaktas för vuxna när Zonegran förskrivs tillsammans med andra läkemedel som gör patienterna mer mottagliga för värmerelaterade besvär. Sådana läkemedel inkluderar karbanhydrashämmare och läkemedel med antikolinerg verkan (se även avsnitt 4.4 Pediatrisk population).

Pankreatit

För patienter, som behandlas med Zonegran och som utvecklar kliniska tecken och symtom på pankreatit, rekommenderas övervakning av pankreaslipas och amylas. Vid tydlig pankreatit och i brist på annan uppenbar orsak rekommenderas att utsättande av Zonegran övervägs och lämplig behandling inleds.

Rabdomyolys

För patienter, som tar Zonegran och som utvecklar svår muskelsmärta och/eller -svaghet med eller utan feber, rekommenderas utvärdering av markörer för muskelskada inklusive kreatinkinas- och aldolashalter i serum. Om halterna är förhöjda och i brist på annan uppenbar orsak såsom trauma eller grand mal-anfall, rekommenderas att utsättande av Zonegran övervägs och lämplig behandling inleds.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandlingen med Zonegran och under en månad efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6). Zonegran skall inte användas av fertila kvinnor som inte använder effektivt preventivmedel såvida det inte är absolut nödvändigt, och endast om de potentiella fördelarna kan anses väga upp risken för fostret. Fertila kvinnor skall rådask av specialist angående de möjliga effekterna av Zonegran på fostret, och dessa risker skall diskuteras med patienten i förhållande till fördelarna innan behandlingen inleds. Kvinnor som planerar att bli gravida skall rådask av specialister för att ompröva behandlingen med Zonegran och överväga andra behandlingsalternativ.

Läkare som behandlar patienter med Zonegran ska säkerställa att patienterna är fullständigt informerade om behovet av att lämplig effektiv preventivmetod tillämpas och skall kliniskt bedöma huruvida orala preventivmedel, eller doserna för komponenterna i orala preventivmedel, är tillräckliga baserat på den enskilda patientens kliniska situation.

Kroppsvikt

Zonegran kan orsaka viktnedgång. Kosttillskott eller ökat födointag kan tas i beaktande om patienten går ned i vikt eller är underviktig under behandlingen. Om betydande, ej önskvärd viktnedgång inträffar skall utsättning av Zonegran övervägas. Viktnedgång är potentiellt allvarigare hos barn (se avsnitt 4.4 Pediatrisk population).

Pediatrik population

Varningarna och försiktighetsåtgärderna som nämns ovan gäller även adolescenta och pediatrika patienter. Varningarna och försiktighetsåtgärderna som nämns nedan är mer relevanta för pediatrika och adolescenta patienter.

Värmeslag och dehydrering

Prevention av överhettning och dehydrering hos barn

Zonegran kan göra att barn svettas mindre och blir överhettade och om barnet inte behandlas kan detta leda till hjärnskador och dödsfall. Barn är mest utsatta, särskilt i varmt väder.

När ett barn tar Zonegran ska barnet

- hållas svalt, särskilt i varmt väder
- undvika kraftig ansträngning, särskilt i varmt väder
- dricka mycket kallt vatten
- inte ta något av dessa läkemedel:

karbanhydrashämmare (som topiramid och acetazolamid) och antikolinerga medel (som klomipramin, hydroxyzin, difenhydramin, haloperidol, imipramin och oxybutynin).

OM NÅGOT AV FÖLJANDE INTRÄFFAR BEHÖVER BARNET AKUT LÄKARVÅRD:

Huden känns mycket varm med liten eller ingen svettning, eller barnet blir förvirrat eller får muskelkramper, eller barnets hjärtslag eller andning blir mycket snabba.

- Ta med barnet till en sval, skuggig plats
- Håll barnets hud sval med vatten
- Ge barnet kallt vatten att dricka

Fall av minskad svettning och förhöjd kroppstemperatur har rapporterats huvudsakligen hos barn. Värmeslag som krävde sjukhusbehandling har diagnostiserats i några fall. Värmeslag som krävde sjukhusvård och ledde till dödsfall har rapporterats. De flesta inträffade under perioder med varmt väder. Läkare bör tala med patienter och deras vårdare om det potentiella allvaret med värmeslag, i vilka situationer det kan uppkomma samt vilka åtgärder som bör vidtas vid tecken och symtom. Patienter eller deras vårdare måste instrueras att upprätthålla hydrering och undvika exponering för alltför höga temperaturer och påfrestande fysisk ansträngning, beroende på patientens tillstånd. Läkare bör uppmärksamma pediatrika patienter och deras föräldrar/vårdare på råden i bipacksedeln om förebyggande av värmeslag och överhettning hos barn som tillhandahålls. Om tecken eller symtom på dehydrering, oligohydros eller förhöjd kroppstemperatur uppstår bör man överväga utsättning av Zonegran.

Zonegran bör inte användas till pediatrika patienter tillsammans med andra läkemedel som gör patienterna mer mottagliga för värmerelaterade besvär. Sådana läkemedel inkluderar karbanhydrashämmare och läkemedel med antikolinerg verkan.

Kroppsvikt

Viktnedgång som leder till ett försämrat allmäntillstånd och underlåtenhet att ta antiepileptika har relaterats till ett fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Zonegran rekommenderas inte till pediatrika patienter som är underviktiga (definition i enlighet med WHO:s åldersjusterade BMI-kategorier) eller har nedsatt aptit.

Incidensen av viktnedgång är konsekvent genom alla åldersgrupper (se avsnitt 4.8); med tanke på det potentiella allvaret med viktnedgång hos barn bör dock vikten övervakas i denna grupp. Kosttillskott eller ökat matintag bör övervägas om patienten inte lyckas öka i vikt i enlighet med tillväxttabeller, i annat fall bör Zonegran sättas ut.

Det finns begränsat med data från kliniska studier av patienter som väger under 20 kg. Därför bör barn i åldern 6 år och äldre som väger under 20 kg behandlas med försiktighet. Effekten på lång sikt av viktnedgång i den pediatrika populationen när det gäller tillväxt och utveckling är okänd.

Metabolisk acidosis

Risken för zonisamidinducerad metabolisk acidosis förefaller vara mer frekvent och allvarigare hos pediatrika och adolescenta patienter. Lämplig utvärdering och övervakning av bikarbonatnivåerna i serum bör utföras i denna grupp (se den fullständiga varningen i avsnitt 4.4 – Metabolisk acidosis; se avsnitt 4.8 för incidens av låg bikarbonatnivå). Effekten på lång sikt av låga bikarbonatnivåer på tillväxt och utveckling är okänd.

Zonegran skall inte användas till barn som samtidigt behandlas med andra karbanhydrashämmare såsom topiramid eller acetazolamid (se avsnitt 4.5).

Njurstenar

Njurstenar har uppkommit hos pediatrika patienter (se den fullständiga varningen i avsnitt 4.4 Njurstenar). Vissa patienter, särskilt sådana med benägenhet för njursten, kan ha ökad risk för bildning av njursten och tillhörande tecken och symtom såsom njurkolik, njursmärta eller flanksmärta. Njursten kan leda till kroniska njurskador. I riskfaktorerna för njursten ingår tidigare stenbildning eller njursten och hyperkalcemi i familjen. Ingen av dessa riskfaktorer kan på ett pålitligt sätt förutsäga stenbildning under behandling med zonisamid.

Ökat vätskeintag och urinavgång kan bidra till att reducera risken för stenbildning i synnerhet hos patienter med predisponerande riskfaktorer. Renalt ultraljud bör utföras enligt läkarens bedömning. Om njurstenar upptäcks skall Zonegran sättas ut.

Leverdysfunktion

Förhöjda nivåer av hepatobiliära parametrar som alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT), gammaglutamyltransferas (GGT) och bilirubin har uppkommit hos pediatrika och adolescenta patienter, utan något konsekvent mönster i observationerna av värden ovanför den övre normalgränsen. Icke desto mindre, om leverpåverkan misstänks, bör leverfunktionen utvärderas och utsättning av Zonegran bör övervägas.

Kognition

Kognitiv nedsättning hos patienter med epilepsi har associerats med den underliggande patologin och/eller administreringen av antiepileptika. I en placebokontrollerad zonisamidstudie som utfördes på pediatrika och adolescenta patienter var andelen patienter med nedsatt kognition numeriskt större i zonisamidgruppen jämfört med placebogruppen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Zonegrans inverkan på cytokrom P450-enzym

Studier *in vitro* med användning av levermikrosomer från människa visar ingen eller ringa (< 25 %) inhibition av cytokrom P450-isozymer 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4 vid zonisamidnivåer som är ca två eller fler gånger så stora som kliniskt relevanta, obundna serumkoncentrationer. Således förväntas inte Zonegran påverka farmakokinetiken hos andra

läkemedel via cytokrom P450-medierade mekanismer vilket har visats *in vivo* för karbamazepin, fenytoin, etinylestradiol och desipramin.

Zonegrans potential att påverka andra läkemedel

Antiepileptika

Upprepad dosering med Zonegran orsakade inga kliniskt relevanta, farmakokinetiska effekter på karbamazepin, lamotrigin, fenytoin och natriumvalproat hos patienter med epilepsi.

P-piller

Vid kliniska studier med friska försökspersoner påverkades inte serumhalterna av etinylestradiol eller noretisteron i ett kombinerat p-piller efter upprepade dosering med Zonegran.

Karbanhydrashämmare

Zonegran skall användas med försiktighet till vuxna patienter som samtidigt behandlas med karbanhydrashämmare såsom topiramat och acetazolamid, eftersom det inte finns tillräckliga uppgifter för att utesluta eventuell farmakodynamisk interaktion mellan dessa preparat (se avsnitt 4.4).

Zonegran skall inte användas till barn som samtidigt behandlas med karbanhydrashämmare såsom topiramat eller acetazolamid (se avsnitt 4.4 Pediatrisk population).

P-gp-substrat

En studie *in vitro* visar att zonisamid är en svag hämmare av P-gp (MDR1) med IC₅₀ om 267 µmol/l och teoretiskt har zonisamid potential att påverka farmakokinetiken hos substanser som är P-gp-substrat. Försiktighet bör iakttagas vid inledande eller utsättande av zonisamidbehandling eller ändring av zonisamiddosen till patienter vilka även behandlas med läkemedel som är P-gp-substrat (t.ex. digoxin, kinidin).

Potentiella läkemedelsinteraktioner som påverkar Zonegran

Samtidig administrering av lamotrigin hade ingen märkbar effekt på zonisamids farmakokinetik vid kliniska studier. Användning av Zonegran samtidigt med andra läkemedel, som kan ge upphov till urolithiasis, kan öka risken för njursten. Samtidig administrering av sådana läkemedel skall därför undvikas.

Zonisamid metaboliseras delvis genom CYP3A4 (reduktiv klyvning) och även genom N-acetyltransferaser och konjugering med glukuronsyra. Ämnen som kan inducera eller hämma dessa enzymer kan därför inverka på zonisamids farmakokinetik:

- Enzyminducering: Exponeringen för zonisamid är lägre hos patienter med epilepsi som behandlas med CYP3A4-inducerande medel såsom fenytoin, karbamazepin och fenobarbiton. Det är osannolikt att detta har klinisk betydelse när Zonegran läggs till en befintlig behandling. Förändringar i zonisamidkoncentrationen kan emellertid inträffa om ett samtidigt administrerat CYP3A4-inducerande antiepileptikum eller annat läkemedel utsätts, dosjusteras eller introduceras. En dosjustering av Zonegran kan eventuellt vara nödvändig. Rifampicin är en kraftig CYP3A4-inducerare. Om samtidig administrering med rifampicin är nödvändig skall patienten noggrant övervakas och dosen Zonegran och andra CYP3A4-substrat justeras efter behov.
- CYP3A4-inhibering: Enligt kliniska uppgifter tycks inte kända, specifika och icke-specifika CYP3A4-hämmare ha någon kliniskt relevant effekt på zonisamids farmakokinetiska exponeringsparametrar. Steady-state-tillförsel av antingen ketokonazol (400 mg/dag) eller cimetidin (1200 mg/dag) hade inga kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken hos zonisamid efter engångsdos till friska försökspersoner. Det bör därför inte vara nödvändigt att justera Zonegrandosen när medlet administreras tillsammans med kända CYP3A4-hämmare.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandlingen med Zonegran och under en månad efter avslutad behandling.

Zonegran skall inte användas av fertila kvinnor som inte använder effektivt preventivmedel såvida det inte är absolut nödvändigt och endast om de potentiella fördelarna kan anses väga upp risken för fostret. Fertila kvinnor som behandlas med zonisamid skall erhålla medicinska råd av specialist. Kvinnor som planerar att bli gravida skall rådask av specialister för att ompröva behandlingen med zonisamid och överväga andra behandlingsalternativ.

På samma sätt som gäller för alla antiepileptika ska man undvika att zonisamid avbryts plötsligt, eftersom detta kan leda till anfall med allvarliga följder för både modern och fostret. Risken för missbildning ökar med 2 till 3 gånger hos barn till kvinnor som behandlats med antiepileptikum. De vanligaste rapporterade missbildningarna är kluven läpp, kardiovaskulära missbildningar och neuralrördefekter. Behandling med flera antiepileptika kan vara förenad med högre risk för medfödda missbildningar än vid monoterapi.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av Zonegran i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Data från registerstudie tyder på en ökning i proportionen av spädbarn som föds med låg födelsevikt (low birth weight, LBW), för tidigt födda eller små för tiden (small for gestational age, SGA). Dessa ökningarna är från ca 5 % till 8 % för LBW, från ca 8 % till 10 % för för tidigt födda och ca 7 % till 12 % för SGA, allt jämfört med mödrar som behandlats med lamotrigin som monoterapi.

Zonegran skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt och endast om den potentiella nyttan kan anses väga upp risken för fostret. Om Zonegran ordineras under graviditet skall patienter till fullo informeras om den potentiella faran för fostret och användning av minimal effektiv dos tillråds tillsammans med noggrann övervakning.

Amning

Zonisamid utsöndras i bröstmjolk och koncentrationen i bröstmjolk liknar den i moderns plasma. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Zonegran. Eftersom zonisamid finns kvar i kroppen en längre tid får amning inte återupptas förrän en månad efter att behandlingen med Zonegran har avslutats.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekterna av zonisamid på fertilitet hos människa. Studier på djur har visat förändringar i fertilitetsparametrar (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Zonegran kan emellertid orsaka sömnhet eller koncentrationssvårigheter hos vissa patienter, särskilt vid början av behandlingen och efter ökning av dosen. Patienter ska därför rådask att iaktta försiktighet under aktiviteter som kräver särskild uppmärksamhet såsom bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Vid kliniska prövningar har Zonegran administrerats till över 1200 patienter av vilka fler än 400 behandlades med läkemedlet i minst ett år. Ytterligare erfarenhet av behandling med zonisamid har erhållits vid användning i Japan sedan 1989 och i USA sedan 2000.

Det bör observeras att Zonegran är ett benzisoxazolderivat som innehåller en sulfonamidgrupp. Bland allvarliga, immunrelaterade biverkningar som förknippas med läkemedel som innehåller en sulfonamidgrupp märks hudutslag, allergiska reaktioner och svårare hematologiska störningar såsom aplastisk anemi, som i mycket sällsynta fall kan vara fatala (se avsnitt 4.4).

De vanligaste biverkningarna vid kontrollerade studier av tilläggsbehandling var sömnhet, yrsel och anorexi. De vanligaste biverkningarna i en randomiserad, kontrollerad monoterapistudie som jämförde zonisamid med karbamazepin med förlängd frisättning var sänkt bikarbonat, minskad aptit och viktnedgång. Förekomsten av påtagligt onormalt låg serum bikarbonatnivå (en sänkning till under 17 mEq/l och med över 5 mEq/l) var 3,8 %. Förekomsten av tydlig viktminskning med 20 % eller mer var 0,7 %.

Lista i tabellform med biverkningar

Biverkningar som har förknippats med Zonegran och som har observerats vid kliniska studier och kontroll efter marknadsföring anges i nedanstående tabell. Biverkningarnas frekvens anges på följande sätt:

Mycket vanliga	≥1/10
Vanliga	≥1/100, <1/10
Mindre vanliga	≥1/1 000, <1/100
Sällsynta	≥1/10 000, <1/1 000
Mycket sällsynta	<1/10 000
Ingen känd frekvens	Kan inte beräknas från tillgängliga data

Tabell 4 Biverkningar som förknippas med Zonegran och som har observerats vid tilläggsbehandling vid kliniska studier och kontroll efter marknadsföring

Klassificering av organsystem (MedDRA-terminologi)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta
Infektioner och infestationer			Pneumoni Urinvägsinfektion	
Blodet och lymfsystemet		Ekkymos		Agranulocytos Aplastisk anemi Leukocytos Leukopeni Lymfadenopati Pancytopeni Trombocytopeni
Immunsystemet		Överkänslighet		Läkemedelsframkallat överkänslighetsyndrom Läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom

Klassificering av organsystem (MedDRA-terminologi)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta
Metabolism och nutrition	Anorexi		Hypokalemi	Metabolisk acidosis Renal tubulär acidosis
Psykiska störningar	Rastlöshet Irritabilitet Förvirring Depression	Affektiv labilitet Ångest Sömlöshet Psykos	Vrede Aggression Självmodstankar Självmodsförsök	Hallucination
Centrala och perifera nervsystemet	Ataxi Yrsel Minnesförlust Sömnighet	Bradyfreni Koncentrations svårigheter Nystagmus Parestesi Talsvårigheter Tremor	Konvulsion	Amnesi Koma Grand mal-anfall Myastenisyndrom Malignt neuroleptiskt syndrom Status epilepticus
Ögon	Dubbelseende			Trångvinkelglaukom Ögonsmärta Myopi Dimsyn Minskad synskärpa
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Dyspné Aspirationspneumoni Andningsbesvär Allergisk pneumoni
Magtarmkanalen		Buksmärta Förstoppning Diarré Dyspepsi Illamående	Kräkningar	Pankreatit
Lever och gallvägar			Kolecystit Kolelithiasis	Hepatocellulär skada
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag Klåda Alopeci		Anhidros Erythema multiforme Stevens-Johnsons syndrom Toxisk epidermal nekrolis
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Rabdomyolys
Njuror och urinvägar		Njursten	Urinsten	Hydronefros Njursvikt Onormal urin

Klassificering av organsystem (MedDRA-terminologi)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet Influensa-liknande sjukdom Pyrexia Perifert ödem		
Undersökningar	Minskat bikarbonat	Viktminskning		Förhöjt kreatinkinasa i blod Förhöjt kreatinin i blod Förhöjd blodurea Onormala leverfunktionsprov
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer				Värmeslag

Dessutom har det förekommit enskilda fall av plötslig, oförklarlig död bland epilepsipatienter (SUDEP) som behandlas med Zonegran.

Tabell 5 Biverkningar i en randomiserad, kontrollerad monoterapi-studie som jämfört zonisamid med karbamazepin med förlängd frisättning

Klassificering av organsystem (MedDRA-terminologi†)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer			Urinvägsinfektion Pneumoni
Blodet och lymfsystemet			Leukopeni Trombocytopeni
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Hypokalemi
Psykiska störningar		Agitation Depression Sömlöshet Humörsvägningar Ångest	Förvirring Akut psykos Aggressivitet Suicidtankar Hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet		Ataxi Yrsel Försämrat minne Sömnighet Bradyfreni Nedsatt koncentrationsförmåga Parestesi	Nystagmus Talsvårigheter Skakningar Krampanfall
Ögon		Dubbelseende	
Andningsvägar, bröstorg och mediastum			Andningsbesvär

Klassificering av organsystem (MedDRA-terminologi†)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Magtarmkanalen		Förstoppning Diarré Dyspepsi Illamående Kräkningar	Buksmärtor
Lever och gallvägar			Akut kolecystit
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag	Klåda Ekkymos
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet Feber Irritation	
Undersökningar	Sänkt bikarbonat	Viktnedgång Ökat blodkreatininfosfokinas Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT)	Avvikande fynd vid urinanalys

† MedDRA-version 13.1

Ytterligare information om särskilda populationer

Äldre

En poolad analys av säkerhetsuppgifter om 95 äldre patienter har visat en relativt högre rapporteringsfrekvens för perifert ödem och klåda jämfört med den vuxna populationen.

Granskning av uppgifter efter marknadsföring antyder att patienter över 65 år rapporterar en högre frekvens än den allmänna populationen av följande händelser: Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och läkemedelsframkallat överkänslighetssyndrom (DIHS).

Pediatrik population

Biverkningsprofilen för zonisamid hos pediatrika patienter i åldern 6 till 17 år i placebokontrollerade kliniska studier var förenlig med profilen för vuxna. Bland 465 patienter i den pediatrika säkerhetsdatabasen (inklusive ytterligare 67 patienter från förlängningsfasen av den kontrollerade kliniska prövningen) skedde 7 dödsfall (1,5 %; 14,6/1 000 personår): 2 fall av status epilepticus, av vilka ett var förenat med svår viktnedgång (10 % inom 3 månader) hos en underviktig patient och därpå följande underlåtenhet att ta läkemedel; 1 fall med huvudskada/hematom, och 4 dödsfall bland patienter med befintliga neurologiska funktionsnedsättningar av olika skäl (2 fall av penumoniinducerad sepsis/organsvikt, 1 SUDEP [plötslig oväntad död vid epilepsi] och 1 huvudskada). Totalt 70,4 % av de pediatrika patienterna som fick ZNS i den kontrollerade studien eller i dess öppna förlängning hade minst ett bikarbonatvärde som uppstått under behandlingen som låg under 22 mmol/l. Varaktigheten för låga bikarbonatvärden var dessutom lång (median 188 dagar). En samlad analys av säkerhetsdata om 420 pediatrika patienter (183 patienter i åldern 6 till 11 år, och 237 patienter i åldern 12 till 16 år, med en genomsnittlig exponeringstid på cirka 12 månader) har visat en relativt högre rapporteringsfrekvens av pneumoni, dehydrering, minskad svettning, avvikande resultat i leverfunktionstester, otitis media, faryngit, sinusit och övre luftvägsinfektion, hosta, näsblod och rinit, buksmärtor, kräkningar, utslag och eksem samt feber jämfört med den vuxna populationen (särskilt för patienter som var under 12 år) och, med en låg incidens, amnesi, förhöjt kreatinin, lymfadenopati och trombocytopeni. Incidensen av en viktnedgång på 10 % eller mer var 10,7 % (se avsnitt 4.4). I vissa fall med viktnedgång skedde en försenad övergång till nästa Tannerstadium liksom en försenad skelettmognad.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Fall av oavsiktlig och avsiktlig överdosering hos vuxna patienter och barn har rapporterats. I vissa fall var överdoseringen asymtomatisk särskilt när kräkning eller ventrikelsköljning skedde snabbt. I andra fall åtföljdes överdoseringen av symtom såsom sömnhet, illamående, gastrit, nystagmus, myokloni, koma, bradykardi, nedsatt njurfunktion, hypotension och andningsdepression. En mycket hög plasmahalt om 100,1 µg/ml zonisamid uppmättes ca 31 timmar efter att en patient tog en överdos Zonegran och klonazepam. Patienten förlorade medvetandet och hade andningsdepression men återfick medvetandet fem dagar senare utan sviter.

Behandling

Det finns inga specifika antidoter mot överdosering av Zonegran. Efter misstänkt, nyligen inträffad överdosering kan tömning av magen genom sköljning eller inducering av kräkning vara indicerad, förutsatt att vanliga åtgärder för att skydda luftvägarna vidtas. Allmän, stödjande vård är indicerad inklusive täta kontroller av vitala tecken och noggrann övervakning. Zonisamid har lång halveringstid och läkemedlets effekter kan därför vara långvariga. Hemodialys har inte studerats formellt för behandling av överdosering men har sänkt zonisamidhalten i plasma hos en patient med nedsatt njurfunktion och kan övervägas som behandling av överdosering om detta är kliniskt indicerat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX15

Zonisamid är ett benzisoxazolderivat. Det är ett antiepileptikum med svag karbanhydrasaktivitet *in vitro*. Läkemedlet är inte kemiskt besläktat med andra antiepileptika.

Verkningsmekanism

Zonisamids verkningsmekanism är inte helt klarlagd men det tycks verka på spänningkänsliga natrium- och kalciumkanaler och därigenom störa synkroniserad neuronaktivitet, minska anfallens spridning och avbryta efterföljande epileptisk aktivitet. Zonisamid har också en begränsande effekt på GABA-medierad neuroninhibering.

Farmakodynamisk effekt

Zonisamids antikonvulsiva verkan har bedömts i många olika modeller, hos flera arter med inducerade eller medfödda anfall, och läkemedlet tycks verka som ett antiepileptikum med bred effekt i dessa modeller. Zonisamid förhindrar kramper vid maximal elchock, begränsar anfallens spridning inklusive spridning av anfall från cortex till subkortikala strukturer och dämpar aktiviteten i epileptogena foci. I motsats till fenytoin och karbamazepin verkar zonisamid företrädesvis på anfall med ursprung i cortex.

Klinisk effekt och säkerhet

Monoterapi vid partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering

Effekten av zonisamid som monoterapi har fastställts i en dubbelblind, non inferiority-studie i parallellgrupper i jämförelse med karbamazepin med förlängd frisättning hos 583 vuxna patienter med

nydiagnostiserade partiella anfall med eller utan sekundära generaliserade tonisk-kloniska anfall. Försökspersonerna randomiserades till behandling med karbamazepin eller zonisamid i upp till 24 månader beroende på respons. Försökspersonerna titrerades till en måldos på 600 mg karbamazepin eller 300 mg zonisamid. Försökspersoner som upplevde anfall titrerades till nästa måldos dvs 800 mg karbamazepin eller 400 mg zonisamid. Försökspersoner som upplevde ytterligare anfall titrerades till den högsta måldosen på 1200 mg karbamazepin eller 500 mg zonisamid. Försökspersoner utan anfall under 26 veckor på en måldosnivå fortsatte med denna dos under ytterligare 26 veckor. De viktigaste resultaten i denna studie presenteras i denna tabell:

Tabell 6 Effektergebnaten i monoterapistudie 310

	Zonisamid	Karbamazepin		
n (ITT-population)	281	300		
Sex månader utan anfall			Diff	CI _{95%}
PP-population*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 % ; 3,1 %
ITT-population	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 % ; 1,4 %
≤ 4 anfall under 3 månader i baselineperioden	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 % ; 3,7 %
> 4 anfall under 3 månader i baselineperioden	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 % ; 5,6 %
Tolv månader utan anfall				
PP-population	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	- 17,2 % ; 1,5 %
ITT-population	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	- 16,1 % ; 0,7 %
≤ 4 anfall under 3 månader i baselineperioden	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 % ; 1,3 %
> 4 anfall under 3 månader i baselineperioden	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 % ; 17,4 %
Anfallsundertyp (6 månader utan anfall-PP-population)				
Alla anfall	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 % ; 0,0 %
Enkla partiella	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 % ; 14,7 %
Komplexa partiella	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 % ; -5,9 %
Alla generaliserade tonisk-kloniska	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 % ; 6,0 %
Sekundära tonisk-kloniska	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 % ; 7,1 %
Generaliserade tonisk-kloniska	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 % ; 10,5 %

PP = Per protokoll-population; ITT = intent-to-treat-population

*Primärt effektmått

Tilläggsbehandling i behandlingen av partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna

Hos vuxna har effekten visats med Zonegran i 4 dubbelblinda, placebokontrollerade studier med upp till 24 veckors behandlingstid med dosering antingen en eller två gånger dagligen. Dessa studier visar

att medianminskningen av frekvensen partiella anfall är relaterad till dosen Zonegran och att varaktig effekt uppnås vid doser om 300-500 mg per dag.

Pediatrik population

Tilläggsbehandling i behandlingen av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering, hos adolescenta och pediatrika patienter (i åldern 6 år och äldre)

Hos pediatrika patienter (i åldern 6 år och äldre) har effekt påvisats med zonisamid i en dubbelblind, placebokontrollerad studie, vilken innefattade 207 patienter och hade en behandlingstid på upp till 24 veckor. En reduktion på 50 % eller mer från baslinjen när det gällde anfallsfrekvens under den 12 veckor långa perioden med stabil dos sågs hos 50 % av patienterna som behandlades med zonisamid och 31 % av patienterna som fick placebo.

Särskilda säkerhetsproblem som man stötte på i de pediatrika studierna var nedsatt aptit och viktminskning, sänkta bikarbonatnivåer, ökad risk för njurstenar och dehydrering. Alla dessa effekter och särskilt viktminskning kan ha skadliga effekter på tillväxt och utveckling, och kan leda till en allmänt försämrad hälsa. På det hela taget är data om effekter på tillväxt och utveckling på lång sikt begränsade.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberas zonisamid nästan fullständigt och maximala serum- eller plasmahalter uppnås i allmänhet inom 2 till 5 timmar. Första passagemetabolismen anses vara försumbar. Den absoluta biotillgängligheten beräknas vara ca 100 %. Oral biotillgänglighet påverkas inte av föda, men maximala plasma- och serumkoncentrationer kan fördröjas.

Zonisamids AUC- och C_{max} -värden steg nästan linjärt efter en engångsdos inom intervallet 100-800 mg och upprepade doser inom intervallet 100-400 mg en gång dagligen. Ökningen vid steady-state var något större än väntat på basis av dos, sannolikt på grund av den mättnadsbara bindningen av zonisamid till röda blodkroppar. Steady-state uppnåddes inom 13 dagar. En något större ackumulering än väntat inträffar i jämförelse med engångsdosering.

Distribution

Zonisamid är till 40 - 50 % bundet till plasmaproteiner hos människa och studier *in vitro* visar att detta inte påverkas av närvaro av olika antiepileptika (dvs. fenytoin, fenobarbiton, karbamazepin och natriumvalproat). Den skenbara distributionsvolymen är ca 1,1 – 1,7 l/kg hos vuxna vilket visar att zonisamid i stor utsträckning distribueras till vävnader. Erytrocyt/plasma-förhållanden ligger på omkring 15 vid låga koncentrationer och på omkring 3 vid högre koncentrationer.

Metabolism

Zonisamid metaboliseras via CYP3A4 huvudsakligen genom reaktiv klyvning av moderssubstansens benzisoxazolring för att bilda 2-sulfamoylacetylfenol (SMAP) samt även genom N-acetylering. Moderssubstansen och SMAP kan dessutom glukuronideras. Metaboliterna som inte kunde spåras i plasma saknar antikonvulsativ aktivitet. Det finns inga bevis för att zonisamid inducerar sin egen metabolism.

Eliminering

Efter oral administrering är skenbar clearance av zonisamid ca 0,70 l/h vid steady-state och den terminala halveringstiden är ca 60 timmar i frånvaro av CYP3A4-inducerare. Halveringstiden var oberoende av dos och påverkades inte av upprepade administrering. Variationen i serum- och plasmahalter under ett doseringsintervall är låg (< 30 %). Den huvudsakliga utsöndringsvägen för

zonisamidmetaboliter och oförändrat läkemedel är via urinen. Renal clearance av oförändrat zonisamid är relativt låg (ca 3,5 ml/min) och ca 15 - 30 % av dosen elimineras oförändrad.

Linjäritet/-icke-linjäritet

Zonisamidexponering ökar med tiden tills steady-state uppnås efter cirka 8 veckor. Vid jämförelse av samma dosnivå föreföll det som om patienter med högre total kroppsvikt hade lägre serumkoncentrationer i steady-state, men denna effekt verkar vara relativt blygsam. Ålder (≥ 12 år) och kön, efter justering för kroppsviktseffekter, hade ingen uppenbar effekt på zonisamidexponeringen hos epilepsipatienter under steady-state-dosering. Det finns inget behov av dosjustering med något antiepileptikum inklusive CYP3A4-inducerare.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Zonisamid sänker medelanfallsfrekvensen under en 28-dagarsperiod och sänkningen är proportionell (log-linjär) till medelkoncentrationen av zonisamid.

Speciella patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion: Renalt clearance efter engångsdoser zonisamid var positivt korrelerade med kreatininclearance. Zonisamids plasma-AUC ökade med 35 % hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min (se även avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion: Zonisamids farmakokinetik hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte studerats tillräckligt.

Äldre patienter: Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken observerades mellan unga (ålder 21–40 år) och äldre patienter (65–75 år).

Barn och ungdomar (5–18 år): Begränsade uppgifter indikerar att farmakokinetiken hos barn och ungdomar, som vid steady-state tillfördes 1, 7 eller 12 mg/kg dagligen i uppdelade doser, liknar den som observeras hos vuxna efter justering enligt kroppsvikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Förändringar som inte setts i kliniska studier, men som har observerats hos hund vid exponeringsnivåer liknande de vid klinisk användning, var leverförändringar (förstoring, mörkt brun missfärgning, mild hepatocytförstoring med koncentrisk lamellkroppar i cytoplasman och cytoplasmisk vakuolisering) som är förknippade med ökad metabolism.

Zonisamid har inte visat sig vara genotoxiskt och har ingen karcinogen potential.

Zonisamid gav upphov till utvecklingsabnormiteter hos mus, råttor och hund och var embryoletalt hos apa vid tillförelse under organogenesperioden vid doser/exponering av moderdjuren nära eller lägre än behandlingsnivåerna för människa.

I en studie av allmäntoxicitet med upprepade orala doser till råttungar, vid exponeringsnivåer som liknar de som observeras hos pediatrika patienter vid den högsta rekommenderade dosen, sågs viktminskning samt förändringar av njurhistopatologi, parametrar för klinisk patologi och beteende. Förändringar av njurhistopatologi och parametrar för klinisk patologi ansågs bero på zonisamids hämning av karbanhydras. Effekterna vid denna dosnivå var reversibla under återhämtningsperioden. Vid en högre dos (2- till 3-faldig systemisk exponering jämfört med terapeutisk exponering) var effekterna på njurhistopatologin svårare och endast delvis reversibla. De flesta biverkningarna som sågs hos råttungarna liknade de som sågs i studierna av allmäntoxicitet av zonisamid på vuxna råttor, men hyalindroppar i njurtubuli och transitionell hyperplasi sågs endast i studien på ungar. Vid denna högre dos uppvisade råttungar en nedgång i parametrarna för tillväxt, inlärning och utveckling. Dessa effekter ansågs sannolikt vara relaterade till den minskade kroppsvikten och de överdrivna farmakologiska effekterna av zonisamid vid den högsta tolererade dosen.

Hos råttor observerades ett minskat antal gulkroppar och implantationsställen vid exponeringsnivåer som motsvarade den högsta terapeutiska dosen för människa. Oregelbundna brunstcykler och ett minskat antal levande foster observerades vid exponeringsnivåer som var tre gånger högre.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Mikrokristallin cellulosa
Hydrogenerad vegetabilisk olja (från sojaböna)
Natriumlaurilsulfat

Kapselhölje

Gelatin
Titandioxid (E171)
Shellack
Propylenglykol
Kaliumhydroxid
Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/aluminium-blistert, förpackningar om 14, 28, 56 och 84 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/307/010
EU/1/04/307/005
EU/1/04/307/003
EU/1/04/307/012

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10/03/2005
Datum för den senaste förnyelsen: 21/12/2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05/2020

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zonegran 100 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 100 mg zonisamid.

Hjälpämnen: 0,002 mg av färgämnet para-orange (E110) och 0,147 mg av allurarött AC (E129).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje hård kapsel innehåller 3 mg hydrogenerad vegetabilisk olja (från sojaböna)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hårda kapslar.

Vit ogenomskinlig kropp och rött ogenomskinligt lock märkta med logotyp och ”ZONEGRAN 100” i svart.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zonegran är avsett för:

- monoterapi i behandlingen av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering hos vuxna med nydiagnostiserad epilepsi (se avsnitt 5.1);
- tilläggsbehandling i behandlingen av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar och barn i åldern 6 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering – vuxna

Upptitrering och underhållsdosering

Zonegran kan tas som monoterapi eller läggas till redan inledd behandling hos vuxna. Dosen skall titreras på basis av klinisk effekt. Rekommenderade upptrappings- och underhållsdoser anges i tabell 1. Vissa patienter, i synnerhet de som inte tar CYP3A4-inducerande medel, kan dock svara på lägre doser.

Utsättande

När behandling med Zonegran ska avbrytas ska detta ske gradvis (se avsnitt 4.4). I kliniska studier hos vuxna patienter har dosreduceringar på 100 mg per vecka använts med samtidig justering av läkemedelsdoser av andra antiepileptika (vid behov).

Tabell 1 Vuxna –Rekommenderad dosupptrappning och underhållsregim

Behandlingsregim	Titreringsfas			Vanlig underhållsdos
	Vecka 1+2	Vecka 3+4	Vecka 5+6	
Monoterapi – nydiagnostiserade vuxna patienter	100 mg/dag (en gång dagligen)	200 mg/dag (en gång dagligen)	300 mg/dag (en gång dagligen)	300 mg per dag (en gång dagligen). Om högre dos krävs: öka i tvåveckorsintervaller i steg om 100 mg upp till maximalt 500 mg.
Tilläggsbehandling – med CYP3A4- inducerande medel (se avsnitt 4.5)	Vecka 1 50 mg/dag (i två delade doser)	Vecka 2 100 mg/dag (i två delade doser)	Vecka 3 till 5 Öka i veckointervaller i steg om 100 mg	300 till 500 mg per dag (en gång per dag eller två delade doser).
- utan CYP3A4- inducerande medel, eller vid nedsatt njur- eller leverfunktion	Vecka 1+2 50 mg/dag (i två delade doser)	Vecka 3+4 100 mg/dag (i två delade doser)	Vecka 5 till 10 Öka i tvåveckorsintervaller i steg upp till 100 mg	300 till 500 mg per dag (en gång per dag eller två delade doser). Vissa patienter kan svara på lägre doser.

Allmänna doseringsrekommendationer för Zonegran i särskilda patientpopulationerPediatrik population (i åldern 6 år och äldre)Upptrappning och underhållsdosering

Zonegran måste läggas till i den befintliga behandlingen för pediatrika patienter i åldern 6 år och äldre. Dosen ska titreras på basis av klinisk effekt. Rekommenderade upptrappnings- och underhållsdoser anges i tabell 2. Vissa patienter, särskilt de som inte tar CYP3A4-inducerande medel, kan svara på lägre doser.

Läkare ska uppmärksamma pediatrika patienter och deras föräldrar/vårdare på rutan Patientvarning (i bipacksedeln) om förebyggande av värmeslag (se avsnitt 4.4: Pediatrik population).

Tabell 2 Pediatrik population (i åldern 6 år och äldre) – rekommenderad regim för dosupptrappning och underhållsdosering

Behandlingsregim	Titreringsfas		Vanlig underhållsdos	
	Vecka 1	Vecka 2 till 8	Patienter som väger 20 till 55 kg ^a	Patienter som väger > 55 kg
Tilläggsbehandling - med CYP3A4-inducerande medel (se avsnitt 4.5)	1 mg/kg/dag (en gång dagligen)	Öka med veckointervall i steg om 1 mg/kg	6 till 8 mg/kg/dag (en gång dagligen)	300–500 mg/dag (en gång dagligen)
	Vecka 1 + 2	Vecka ≥ 3	6 till 8 mg/kg/dag (en gång dagligen)	300–500 mg/dag (en gång dagligen)
- utan CYP3A4-inducerande medel	1 mg/kg/dag (en gång dagligen)	Öka med tvåveckorsintervall i steg om 1 mg/kg		

Obs!

- a. För att säkerställa att en terapeutisk dos upprätthålls ska barnets vikt kontrolleras och dosen ska granskas i takt med att vikten förändras upp till en vikt på 55 kg. Dosregimen är 6–8 mg/kg/dag upp till en dos på högst 500 mg/dag.

Säkerhet och effekt för Zonegran för barn under 6 år eller barn som väger under 20 kg har ännu inte fastställts.

Det finns begränsade data från kliniska studier för patienter som väger under 20 kg. Därför ska barn i åldern 6 år och äldre men som väger under 20 kg behandlas med försiktighet.

Det är inte alltid möjligt att exakt uppnå den beräknade dosen med kommersiellt tillgängliga kapselstyrkor av Zonegran. I dessa fall är det därför rekommenderat att Zonegran total dos avrundas upp eller ner till närmaste dos som kan uppnås med kommersiellt tillgängliga kapselstyrkor av Zonegran (25 mg, 50 mg och 100 mg).

Utsättande

När behandling med Zonegran ska avbrytas ska detta ske gradvis (se avsnitt 4.4). I kliniska studier med pediatrika patienter har nedtrappning genomförts genom veckovisa dossänkningar i steg om cirka 2 mg/kg (dvs. i enlighet med schemat i tabell 3).

Tabell 3 Pediatrik population (i åldern 6 år och äldre) – rekommenderat nedtrappningsschema

Vikt	Sänkning med veckointervall i steg om:
20–28 kg	25 till 50 mg/dag*
29–41 kg	50 till 75 mg/dag*
42–55 kg	100 mg/dag*
> 55 kg	100 mg/dag*

Obs!

- * Alla doser ges en gång dagligen.

Äldre

Försiktighet bör iaktas vid inledande av behandling av äldre patienter eftersom informationen om användning av Zonegran till dessa patienter är begränsad. Ordinerande läkare skall även beakta Zonegrans säkerhetsprofil (se avsnitt 4.8).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Försiktighet måste iaktas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion, då det finns begränsad information om användning till dessa patienter och det kan krävas en långsammare titrering av Zonegran. Eftersom zonisamid och dess metaboliter utsöndras via njurarna ska behandlingen avbrytas hos patienter som utvecklar akut njursvikt eller när en kliniskt signifikant ihållande ökning av serumkreatinin observeras.

Hos försökspersoner med nedsatt njurfunktion, var njurclearance vid enkeldoser av zonisamid positivt korrelerade till kreatininclearance. AUC i plasma för zonisamid ökade med 35 % hos försökspersoner med kreatininclearance < 20 ml/min.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Användning till patienter med nedsatt leverfunktion har inte studerats. Användning till patienter med svår leverfunktionsnedsättning rekommenderas därför inte. Försiktighet måste iaktas vid behandling av patienter med lindrig till måttlig leverfunktionsnedsättning, och det kan krävas en långsammare titrering av Zonegran.

Administreringsätt

Zonegran hårda kapslar är avsedda för oral användning.

Effekten av födointag

Zonegran kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot sulfonamider.

Zonegran innehåller hydrogenerad vegetabilisk olja (från sojaböna). Patienter ska inte ta detta läkemedel om de är allergiska mot jordnöt eller soja.

4.4 Varningar och försiktighet

Oförklarliga hudutslag

Svåra hudutslag, inklusive fall av Stevens-Johnsons syndrom, förekommer i samband med behandling med Zonegran.

Utsättande av Zonegran måste övervägas för patienter som utvecklar annars oförklarliga hudutslag. Alla patienter hos vilka hudutslag uppstår när de tar Zonegran måste noggrant övervakas. Särskild försiktighet måste iaktas med avseende på patienter som samtidigt behandlas med andra antiepileptiska medel som också kan orsaka hudutslag.

Utsättningsanfall

I enlighet med dagens kliniska praxis måste utsättande av Zonegran till patienter med epilepsi utföras med gradvis reducering av dosen för att minska risken för anfall under utsättandeperioden. Uppgifter saknas avseende utsättande av andra samtidigt administrerade antiepileptika, när kontroll över anfällen har uppnåtts med Zonegran som tilläggsmedicinering, för att uppnå monoterapi. Utsättande av de övriga antiepileptiska läkemedlen måste därför ske med försiktighet.

Reaktioner på sulfonamider

Zonegran är ett benzisoxazolderivat som innehåller en sulfonamidgrupp. Bland allvarliga, immunrelaterade biverkningar som förknippas med läkemedel som innehåller en sulfonamidgrupp märks hudutslag, allergiska reaktioner och svårare hematologiska störningar såsom aplastisk anemi, som i mycket sällsynta fall kan vara fatala.

Fall av agranulocytos, trombocytopeni, leukopeni, aplastisk anemi, pancytopeni och leukocytos har rapporterats. Det finns inte tillräckligt med information för att ett eventuellt samband mellan dos och behandlingstid och dessa biverkningar skall kunna fastställas.

Akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Ett syndrom med akut myopi i samband med sekundärt trångvinkelglaukom har rapporterats hos vuxna och pediatrika patienter som får zonisamid. Symtomen består av akut minskad synskärpa och/eller ögonsmärta. Oftalmologiska fynd kan omfatta myopi, grund främre ögonkammare, okulär hyperemi (rodnad) och ökat intraokulärt tryck. Detta syndrom kan förknippas med supraciliär utgjutning som resulterar i att lins och iris förskjuts framåt med sekundärt trångvinkelglaukom som följd. Symtomen kan uppträda inom timmar eller veckor efter påbörjad behandling. Behandling omfattar utsättande av zonisamid, så snart som möjligt enligt den behandlande läkarens bedömning, och lämpliga åtgärder för att minska intraokulärt tryck. Förhöjt intraokulärt tryck av någon orsak, om det lämnas obehandlat, kan leda till allvarliga följd tillstånd inklusive permanent synförlust. Försiktighet ska iakttas vid behandling med zonisamid till patienter med tidigare ögonsjukdomar.

Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för Zonegran.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådask till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

Njursten

Vissa patienter, särskilt sådana med benägenhet för njursten, kan ha ökad risk för bildning av njursten och tillhörande tecken och symptom såsom njurkolik, njursmärta eller flanksmärta. Njursten kan leda till kroniska njurskador. I riskfaktorerna för njursten ingår tidigare stenbildning eller njursten och hyperkalciuri i familjen. Ingen av dessa riskfaktorer kan på ett pålitligt sätt förutsäga stenbildning under behandling med zonisamid. Dessutom kan risken vara större för patienter som tar andra läkemedel förknippade med njursten. Ökat vätskeintag och urinavgång kan bidra till att reducera risken för stenbildning i synnerhet hos patienter med predisponerande riskfaktorer.

Metabolisk acidosis

Det finns ett samband mellan hyperkloremisk, metabolisk acidosis utan anjongap (dvs. minskat serumbikarbonat under det normala referensintervallet utan kronisk respiratorisk alkalos) och behandling med Zonegran. Denna metaboliska acidosis orsakas av bikarbonatförlust via njurarna på grund av zonisamids hämmande effekt på karbanhydras. En sådan elektrolytisk obalans har setts vid användning av Zonegran i placebokontrollerade kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning. I allmänhet inträffar zonisamidinducerad metabolisk acidosis tidigt i behandlingen fast fall kan inträffa när som helst under behandlingen. Vanligtvis minskar bikarbonatet med små-måttliga mängder (genomsnittlig minskning omkring 3,5 mEq/l vid dagliga doser på 300 mg hos vuxna); i sällsynta fall kan patienter drabbas av allvarligare minskningar. Sjukdomar eller behandlingar som predisponerar för acidosis (t ex njursjukdomar, svåra respiratoriska sjukdomar, status epilepticus, diarré,

kirurgi, ketogen diet eller behandling med vissa läkemedel) kan förstärka den bikarbonatsänkande effekten av zonisamid.

Risken för zonisamidinducerad metabolisk acidosis verkar vara vanligare och allvarigare hos yngre patienter. Lämplig utvärdering och övervakning av serumbikarbonatnivåer bör utföras hos patienter som tar zonisamid och som har underliggande sjukdomstillstånd som kan komma att öka risken för acidosis, hos patienter med ökad risk för oönskade konsekvenser av metabolisk acidosis och hos patienter med symtom som tyder på metabolisk acidosis. Om metabolisk acidosis utvecklas och kvarstår bör man överväga att reducera dosen eller avbryta Zonegran-behandlingen (genom nedtrappning eller minskad terapeutisk dos) eftersom osteopeni kan utvecklas.

Om beslut fattas att låta patienten fortsätta med Zonegran trots kvarstående acidosis bör alkalibehandling övervägas.

Metabolisk acidosis kan potentiellt leda till hyperammonemi, vilket har rapporterats med eller utan encefalopati under zonisamidbehandling. Risken för hyperammonemi kan vara förhöjd för patienter som samtidigt tar andra läkemedel som kan orsaka hyperammonemi (till exempel valproat) eller som har en underliggande ureacykelrubbing eller nedsatt mitokondrisk aktivitet i levern. För patienter som utvecklar oförklarlig letargi eller förändrad mental status under behandling med zonisamid rekommenderas att de genomgår undersökning avseende hyperammonemisk encefalopati och mätning av ammoniaknivåer.

Zonegran skall användas med försiktighet till vuxna patienter som samtidigt behandlas med karbanhydrashämmare såsom topiramid eller acetazolamid. Eventuell farmakodynamisk interaktion kan inte uteslutas eftersom adekvata uppgifter saknas (se även avsnitt 4.4 Pediatrik population och avsnitt 4.5).

Värmeslag

Fall av minskad svettning och förhöjd kroppstemperatur har rapporterats huvudsakligen hos barn (se den fullständiga varningen i avsnitt 4.4 Pediatrik population). Försiktighet måste iaktas för vuxna när Zonegran förskrivs tillsammans med andra läkemedel som gör patienterna mer mottagliga för värmerelaterade besvär. Sådana läkemedel inkluderar karbanhydrashämmare och läkemedel med antikolinerg verkan (se även avsnitt 4.4 Pediatrik population).

Pankreatit

För patienter, som behandlas med Zonegran och som utvecklar kliniska tecken och symtom på pankreatit, rekommenderas övervakning av pankreaslipas och amylas. Vid tydlig pankreatit och i brist på annan uppenbar orsak rekommenderas att utsättande av Zonegran övervägs och lämplig behandling inleds.

Rabdomyolys

För patienter, som tar Zonegran och som utvecklar svår muskelsmärta och/eller -svaghet med eller utan feber, rekommenderas utvärdering av markörer för muskelskada inklusive kreatinkinas- och aldolashalter i serum. Om halterna är förhöjda och i brist på annan uppenbar orsak såsom trauma eller grand mal-anfall, rekommenderas att utsättande av Zonegran övervägs och lämplig behandling inleds.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandlingen med Zonegran och under en månad efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6). Zonegran skall inte användas av fertila kvinnor som inte använder effektivt preventivmedel såvida det inte är absolut nödvändigt, och endast om de potentiella fördelarna kan anses väga upp risken för fostret. Fertila kvinnor skall rådask av specialist angående de möjliga effekterna av Zonegran på fostret, och dessa risker skall diskuteras med patienten i förhållande till fördelarna innan behandlingen inleds. Kvinnor som planerar att bli gravida skall rådask av specialister för att ompröva behandlingen med Zonegran och överväga andra behandlingsalternativ.

Läkare som behandlar patienter med Zonegran ska säkerställa att patienterna är fullständigt informerade om behovet av att lämplig effektiv preventivmetod tillämpas och skall kliniskt bedöma huruvida orala preventivmedel, eller doserna för komponenterna i orala preventivmedel, är tillräckliga baserat på den enskilda patientens kliniska situation.

Kroppsvikt

Zonegran kan orsaka viktnedgång. Kosttillskott eller ökat födointag kan tas i beaktande om patienten går ned i vikt eller är underviktig under behandlingen. Om betydande, ej önskvärd viktnedgång inträffar skall utsättning av Zonegran övervägas. Viktnedgång är potentiellt allvarigare hos barn (se avsnitt 4.4 Pediatrisk population).

Pediatrik population

Varningarna och försiktighetsåtgärderna som nämns ovan gäller även adolescenta och pediatrika patienter. Varningarna och försiktighetsåtgärderna som nämns nedan är mer relevanta för pediatrika och adolescenta patienter.

Värmeslag och dehydrering

Prevention av överhettning och dehydrering hos barn

Zonegran kan göra att barn svettas mindre och blir överhettade och om barnet inte behandlas kan detta leda till hjärnskador och dödsfall. Barn är mest utsatta, särskilt i varmt väder.

När ett barn tar Zonegran ska barnet

- hållas svalt, särskilt i varmt väder
- undvika kraftig ansträngning, särskilt i varmt väder
- dricka mycket kallt vatten
- inte ta något av dessa läkemedel:

karbanhydrashämmare (som topiramid och acetazolamid) och antikolinerga medel (som klomipramin, hydroxyzin, difenhydramin, haloperidol, imipramin och oxybutynin).

OM NÅGOT AV FÖLJANDE INTRÄFFAR BEHÖVER BARNET AKUT LÄKARVÅRD:

Huden känns mycket varm med liten eller ingen svettning, eller barnet blir förvirrat eller får muskelkramper, eller barnets hjärtslag eller andning blir mycket snabba.

- Ta med barnet till en sval, skuggig plats
- Håll barnets hud sval med vatten
- Ge barnet kallt vatten att dricka

Fall av minskad svettning och förhöjd kroppstemperatur har rapporterats huvudsakligen hos barn. Värmeslag som krävde sjukhusbehandling har diagnostiserats i några fall. Värmeslag som krävde sjukhusvård och ledde till dödsfall har rapporterats. De flesta inträffade under perioder med varmt väder. Läkare bör tala med patienter och deras vårdare om det potentiella allvaret med värmeslag, i vilka situationer det kan uppkomma samt vilka åtgärder som bör vidtas vid tecken och symtom. Patienter eller deras vårdare måste instrueras att upprätthålla hydrering och undvika exponering för alltför höga temperaturer och påfrestande fysisk ansträngning, beroende på patientens tillstånd. Läkare bör uppmärksamma pediatrika patienter och deras föräldrar/vårdare på råden i bipacksedeln om förebyggande av värmeslag och överhettning hos barn som tillhandahålls. Om tecken eller symtom på dehydrering, oligohydros eller förhöjd kroppstemperatur uppstår bör man överväga utsättning av Zonegran.

Zonegran bör inte användas till pediatrika patienter tillsammans med andra läkemedel som gör patienterna mer mottagliga för värmerelaterade besvär. Sådana läkemedel inkluderar karbanhydrashämmare och läkemedel med antikolinerg verkan.

Kroppsvikt

Viktnedgång som leder till ett försämrat allmäntillstånd och underlåtenhet att ta antiepileptika har relaterats till ett fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Zonegran rekommenderas inte till pediatrika patienter som är underviktiga (definition i enlighet med WHO:s åldersjusterade BMI-kategorier) eller har nedsatt aptit.

Incidensen av viktnedgång är konsekvent genom alla åldersgrupper (se avsnitt 4.8); med tanke på det potentiella allvaret med viktnedgång hos barn bör dock vikten övervakas i denna grupp. Kosttillskott eller ökat matintag bör övervägas om patienten inte lyckas öka i vikt i enlighet med tillväxttabeller, i annat fall bör Zonegran sättas ut.

Det finns begränsat med data från kliniska studier av patienter som väger under 20 kg. Därför bör barn i åldern 6 år och äldre som väger under 20 kg behandlas med försiktighet. Effekten på lång sikt av viktnedgång i den pediatrika populationen när det gäller tillväxt och utveckling är okänd.

Metabolisk acidosis

Risken för zonisamidinducerad metabolisk acidosis förefaller vara mer frekvent och allvarligare hos pediatrika och adolescenta patienter. Lämplig utvärdering och övervakning av bikarbonatnivåerna i serum bör utföras i denna grupp (se den fullständiga varningen i avsnitt 4.4 – Metabolisk acidosis; se avsnitt 4.8 för incidens av låg bikarbonatnivå). Effekten på lång sikt av låga bikarbonatnivåer på tillväxt och utveckling är okänd.

Zonegran skall inte användas till barn som samtidigt behandlas med andra karbanhydrashämmare såsom topiramid eller acetazolamid (se avsnitt 4.5).

Njurstenar

Njurstenar har uppkommit hos pediatrika patienter (se den fullständiga varningen i avsnitt 4.4 Njurstenar). Vissa patienter, särskilt sådana med benägenhet för njursten, kan ha ökad risk för bildning av njursten och tillhörande tecken och symtom såsom njurkolik, njursmärta eller flanksmärta. Njursten kan leda till kroniska njurskador. I riskfaktorerna för njursten ingår tidigare stenbildning eller njursten och hyperkalcemi i familjen. Ingen av dessa riskfaktorer kan på ett pålitligt sätt förutsäga stenbildning under behandling med zonisamid.

Ökat vätskeintag och urinavgång kan bidra till att reducera risken för stenbildning i synnerhet hos patienter med predisponerande riskfaktorer. Renalt ultraljud bör utföras enligt läkarens bedömning. Om njurstenar upptäcks skall Zonegran sättas ut.

Leverdysfunktion

Förhöjda nivåer av hepatobiliära parametrar som alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT), gammaglutamyltransferas (GGT) och bilirubin har uppkommit hos pediatrika och adolescenta patienter, utan något konsekvent mönster i observationerna av värden ovanför den övre normalgränsen. Icke desto mindre, om leverpåverkan misstänks, bör leverfunktionen utvärderas och utsättning av Zonegran bör övervägas.

Kognition

Kognitiv nedsättning hos patienter med epilepsi har associerats med den underliggande patologin och/eller administreringen av antiepileptika. I en placebokontrollerad zonisamidstudie som utfördes på pediatrika och adolescenta patienter var andelen patienter med nedsatt kognition numeriskt större i zonisamidgruppen jämfört med placebogruppen.

Hjälpämnen

Zonegran 100 mg hårda kapslar innehåller ett gult färgämne med namnet para-orange (E110) och ett rött färgämne med namnet allurarött (E129) som kan ge allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Zonegrans inverkan på cytokrom P450-enzym

Studier *in vitro* med användning av levermikrosomer från människa visar ingen eller ringa (< 25 %) inhibition av cytokrom P450-isozymer 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4 vid zonisamidnivåer som är ca två eller fler gånger så stora som kliniskt relevanta, obundna serumkoncentrationer. Således förväntas inte Zonegran påverka farmakokinetiken hos andra läkemedel via cytokrom P450-medierade mekanismer vilket har visats *in vivo* för karbamazepin, fenytoin, etinylestradiol och desipramin.

Zonegrans potential att påverka andra läkemedel

Antiepileptika

Upprepad dosering med Zonegran orsakade inga kliniskt relevanta, farmakokinetiska effekter på karbamazepin, lamotrigin, fenytoin och natriumvalproat hos patienter med epilepsi.

P-piller

Vid kliniska studier med friska försökspersoner påverkades inte serumhalterna av etinylestradiol eller noretisteron i ett kombinerat p-piller efter upprepade dosering med Zonegran.

Karbanhydrashämmare

Zonegran skall användas med försiktighet till vuxna patienter som samtidigt behandlas med karbanhydrashämmare såsom topiramid och acetazolamid, eftersom det inte finns tillräckliga uppgifter för att utesluta eventuell farmakodynamisk interaktion mellan dessa preparat (se avsnitt 4.4).

Zonegran skall inte användas till barn som samtidigt behandlas med karbanhydrashämmare såsom topiramid eller acetazolamid (se avsnitt 4.4 Pediatrisk population).

P-gp-substrat

En studie *in vitro* visar att zonisamid är en svag hämmare av P-gp (MDR1) med IC₅₀ om 267 µmol/l och teoretiskt har zonisamid potential att påverka farmakokinetiken hos substanser som är P-gp-substrat. Försiktighet bör iakttas vid inledande eller utsättande av zonisamidbehandling eller ändring av zonisamiddosen till patienter vilka även behandlas med läkemedel som är P-gp-substrat (t.ex. digoxin, kinidin).

Potentiella läkemedelsinteraktioner som påverkar Zonegran

Samtidig administrering av lamotrigin hade ingen märkbar effekt på zonisamids farmakokinetik vid kliniska studier. Användning av Zonegran samtidigt med andra läkemedel, som kan ge upphov till urolithiasis, kan öka risken för njursten. Samtidig administrering av sådana läkemedel skall därför undvikas.

Zonisamid metaboliseras delvis genom CYP3A4 (reduktiv klyvning) och även genom N-acetyltransferaser och konjugering med glukuronsyra. Ämnen som kan inducera eller hämma dessa enzymer kan därför inverka på zonisamids farmakokinetik:

- Enzyminducering: Exponeringen för zonisamid är lägre hos patienter med epilepsi som behandlas med CYP3A4-inducerande medel såsom fenytoin, karbamazepin och fenobarbiton. Det är osannolikt att detta har klinisk betydelse när Zonegran läggs till en befintlig behandling. Förändringar i zonisamidkoncentrationen kan emellertid inträffa om ett samtidigt administrerat CYP3A4-inducerande antiepileptikum eller annat läkemedel utsätts, dosjusteras eller introduceras. En dosjustering av Zonegran kan eventuellt vara nödvändig. Rifampicin är en kraftig CYP3A4-inducerare. Om samtidig administrering med rifampicin är nödvändig skall patienten noggrant övervakas och dosen Zonegran och andra CYP3A4-substrat justeras efter behov.

- CYP3A4-inhibitering: Enligt kliniska uppgifter tycks inte kända, specifika och icke-specifika CYP3A4-hämmare ha någon kliniskt relevant effekt på zonisamids farmakokinetiska exponeringsparametrar. Steady-state-tillförsel av antingen ketokonazol (400 mg/dag) eller cimetidin (1200 mg/dag) hade inga kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken hos zonisamid efter engångsdos till friska försökspersoner. Det bör därför inte vara nödvändigt att justera Zonegrandosen när medlet administreras tillsammans med kända CYP3A4-hämmare.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandlingen med Zonegran och under en månad efter avslutad behandling.

Zonegran skall inte användas av fertila kvinnor som inte använder effektivt preventivmedel såvida det inte är absolut nödvändigt och endast om de potentiella fördelarna kan anses väga upp risken för fostret. Fertila kvinnor som behandlas med zonisamid skall erhålla medicinska råd av specialist. Kvinnor som planerar att bli gravida skall rådask av specialister för att ompröva behandlingen med zonisamid och överväga andra behandlingsalternativ.

På samma sätt som gäller för alla antiepileptika ska man undvika att zonisamid avbryts plötsligt, eftersom detta kan leda till anfall med allvarliga följder för både modern och fostret. Risken för missbildning ökar med 2 till 3 gånger hos barn till kvinnor som behandlats med antiepileptikum. De vanligaste rapporterade missbildningarna är kluven läpp, kardiovaskulära missbildningar och neuralrördefekter. Behandling med flera antiepileptika kan vara förenad med högre risk för medfödda missbildningar än vid monoterapi.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av Zonegran i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Data från registerstudie tyder på en ökning i proportionen av spädbarn som föds med låg födelsevikt (low birth weight, LBW), för tidigt födda eller små för tiden (small for gestational age, SGA). Dessa ökningarna är från ca 5 % till 8 % för LBW, från ca 8 % till 10 % för för tidigt födda och ca 7 % till 12 % för SGA, allt jämfört med mödrar som behandlats med lamotrigin som monoterapi.

Zonegran skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt och endast om den potentiella nyttan kan anses väga upp risken för fostret. Om Zonegran ordineras under graviditet skall patienter till fullo informeras om den potentiella faran för fostret och användning av minimal effektiv dos tillråds tillsammans med noggrann övervakning.

Amning

Zonisamid utsöndras i bröstmjolk och koncentrationen i bröstmjolk liknar den i moderns plasma. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Zonegran. Eftersom zonisamid finns kvar i kroppen en längre tid får amning inte återupptas förrän en månad efter att behandlingen med Zonegran har avslutats.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekterna av zonisamid på fertilitet hos människa. Studier på djur har visat förändringar i fertilitetsparametrar (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Zonegran kan emellertid orsaka sömnhet eller koncentrationssvårigheter hos vissa patienter, särskilt vid början av behandlingen och efter ökning av dosen. Patienter ska därför rådas att iaktta försiktighet under aktiviteter som kräver särskild uppmärksamhet såsom bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Vid kliniska prövningar har Zonegran administrerats till över 1 200 patienter av vilka fler än 400 behandlades med läkemedlet i minst ett år. Ytterligare erfarenhet av behandling med zonisamid har erhållits vid användning i Japan sedan 1989 och i USA sedan 2000.

Det bör observeras att Zonegran är ett benzisoxazolderivat som innehåller en sulfonamidgrupp. Bland allvarliga, immunrelaterade biverkningar som förknippas med läkemedel som innehåller en sulfonamidgrupp märks hudutslag, allergiska reaktioner och svårare hematologiska störningar såsom aplastisk anemi, som i mycket sällsynta fall kan vara fatala (se avsnitt 4.4).

De vanligaste biverkningarna vid kontrollerade studier av tilläggsbehandling var sömnhet, yrsel och anorexi. De vanligaste biverkningarna i en randomiserad, kontrollerad monoterapistudie som jämförde zonisamid med karbamazepin med förlängd frisättning var sänkt bikarbonat, minskad aptit och viktnedgång. Förekomsten av påtagligt onormalt låg serum bikarbonatnivå (en sänkning till under 17 mEq/l och med över 5 mEq/l) var 3,8 %. Förekomsten av tydlig viktnedgång med 20 % eller mer var 0,7 %.

Lista i tabellform med biverkningar

Biverkningar som har förknippats med Zonegran och som har observerats vid kliniska studier och kontroll efter marknadsföring anges i nedanstående tabell. Biverkningarnas frekvens anges på följande sätt:

Mycket vanliga	≥1/10
Vanliga	≥1/100, <1/10
Mindre vanliga	≥1/1 000, <1/100
Sällsynta	≥1/10 000, <1/1 000
Mycket sällsynta	<1/10 000
Ingen känd frekvens	Kan inte beräknas från tillgängliga data

Tabell 4 Biverkningar som förknippas med Zonegran och som har observerats vid tilläggsbehandling vid kliniska studier och kontroll efter marknadsföring

Klassificering av organsystem (MedDRA-terminologi)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta
Infektioner och infestationer			Pneumoni Urinvägsinfektion	
Blodet och lymfsystemet		Ekkymos		Agranulocytos Aplastisk anemi Leukocytos Leukopeni Lymfadenopati Pancytopeni Trombocytopeni

Klassificering av organsystem (MedDRA-terminologi)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta
Immunsystemet		Överkänslighet		Läkemedelsframkallat överkänslighetsyndrom Läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom
Metabolism och nutrition	Anorexi		Hypokalemi	Metabolisk acidosis Renal tubulär acidosis
Psykiska störningar	Rastlöshet Irritabilitet Förvirring Depression	Affektiv labilitet Ångest Sömlöshet Psykos	Vrede Aggression Självmodstankar Självmodsförsök	Hallucination
Centrala och perifera nervsystemet	Ataxi Yrsel Minnesförlust Sömnighet	Bradyfreni Koncentrations svårigheter Nystagmus Parestesi Talsvårigheter Tremor	Konvulsion	Amnesi Koma Grand mal-anfall Myastenisyndrom Malignt neuroleptiskt syndrom Status epilepticus
Ögon	Dubbelseende			Trångvinkelglaukom Ögonsmärta Myopi Dimsyn Minskad synskärpa
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Dyspné Aspirationspneumoni Andningsbesvär Allergisk pneumoni
Magtarmkanalen		Buksmärtor Förstoppning Diarré Dyspepsi Illamående	Kräkningar	Pankreatit
Lever och gallvägar			Kolecystit Kolelitis	Hepatocellulär skada
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag Klåda Alopeci		Anhidros Erythema multiforme Stevens-Johnsons syndrom Toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Rabdomyolys

Klassificering av organsystem (MedDRA-terminologi)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta
Njurar och urinvägar		Njursten	Urinsten	Hydronefros Njursvikt Onormal urin
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet Influensaliknande sjukdom Pyrexia Perifert ödem		
Undersökningar	Minskat bikarbonat	Viktminskning		Förhöjt kreatinkinasa i blod Förhöjt kreatinin i blod Förhöjd blodurea Onormala leverfunktionsprov
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer				Värmeslag

Dessutom har det förekommit enskilda fall av plötslig, oförklarlig död bland epilepsipatienter (SUDEP) som behandlas med Zonegran.

Tabell 5 Biverkningar i en randomiserad, kontrollerad monoterapistudie som jämfört zonisamid med karbamazepin med förlängd frisättning

Klassificering av organsystem (MedDRA-terminologi†)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer			Urinvägsinfektion Pneumoni
Blodet och lymfsystemet			Leukopeni Trombocytopeni
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Hypokalemi
Psykiska störningar		Agitation Depression Sömlöshet Humörsvängningar Ångest	Förvirring Akut psykos Aggressivitet Suicidtankar Hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet		Ataxi Yrsel Försämrat minne Sömnighet Bradykardi Nedsatt koncentrationsförmåga Parestesi	Nystagmus Talsvårigheter Skakningar Krampanfall
Ögon		Dubbelseende	
Andningsvägar, bröstorg och mediastum			Andningsbesvär

Klassificering av organsystem (MedDRA-terminologi†)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Magtarmkanalen		Förstoppning Diarré Dyspepsi Illamående Kräkningar	Buksmärtor
Lever och gallvägar			Akut kolecystit
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag	Klåda Ekkymos
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet Feber Irritation	
Undersökningar	Sänkt bikarbonat	Viktnedgång Ökat blodkreatininfosfokinas Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT)	Avvikande fynd vid urinalanalys

† MedDRA-version 13.1

Ytterligare information om särskilda populationer:

Äldre

En poolad analys av säkerhetsuppgifter om 95 äldre patienter har visat en relativt högre rapporteringsfrekvens för perifert ödem och klåda jämfört med den vuxna populationen.

Granskning av uppgifter efter marknadsföring antyder att patienter över 65 år rapporterar en högre frekvens än den allmänna populationen av följande händelser: Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och läkemedelsframkallat överkänslighetssyndrom (DIHS).

Pediatrik population

Biverkningsprofilen för zonisamid hos pediatrika patienter i åldern 6 till 17 år i placebokontrollerade kliniska studier var förenlig med profilen för vuxna. Bland 465 patienter i den pediatrika säkerhetsdatabasen (inklusive ytterligare 67 patienter från förlängningsfasen av den kontrollerade kliniska prövningen) skedde 7 dödsfall (1,5 %; 14,6/1 000 personår): 2 fall av status epilepticus, av vilka ett var förenat med svår viktnedgång (10 % inom 3 månader) hos en underviktig patient och därpå följande underlåtenhet att ta läkemedel; 1 fall med huvudskada/hematom, och 4 dödsfall bland patienter med befintliga neurologiska funktionsnedsättningar av olika skäl (2 fall av penumoniinducerad sepsis/organsvikt, 1 SUDEP [plötslig oväntad död vid epilepsi] och 1 huvudskada). Totalt 70,4 % av de pediatrika patienterna som fick ZNS i den kontrollerade studien eller i dess öppna förlängning hade minst ett bikarbonatvärde som uppstått under behandlingen som låg under 22 mmol/l. Varaktigheten för låga bikarbonatvärden var dessutom lång (median 188 dagar). En samlad analys av säkerhetsdata om 420 pediatrika patienter (183 patienter i åldern 6 till 11 år, och 237 patienter i åldern 12 till 16 år, med en genomsnittlig exponeringstid på cirka 12 månader) har visat en relativt högre rapporteringsfrekvens av pneumoni, dehydrering, minskad svettning, avvikande resultat i leverfunktionstester, otitis media, faryngit, sinusit och övre luftvägsinfektion, hosta, näsblod och rinit, buksmärtor, kräkningar, utslag och eksem samt feber jämfört med den vuxna populationen (särskilt för patienter som var under 12 år) och, med en låg incidens, amnesi, förhöjt kreatinin, lymfadenopati och trombocytopeni. Incidensen av en viktnedgång på 10 % eller mer var 10,7 % (se avsnitt 4.4). I vissa fall med viktnedgång skedde en försenad övergång till nästa Tannerstadium liksom en försenad skelettmognad.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Fall av oavsiktlig och avsiktlig överdosering hos vuxna patienter och barn har rapporterats. I vissa fall var överdoseringen asymtomatisk särskilt när kräkning eller ventrikelsköljning skedde snabbt. I andra fall åtföljdes överdoseringen av symtom såsom sömnhet, illamående, gastrit, nystagmus, myokloni, koma, bradykardi, nedsatt njurfunktion, hypotension och andningsdepression. En mycket hög plasmahalt om 100,1 µg/ml zonisamid uppmättes ca 31 timmar efter att en patient tog en överdos Zonegran och klonazepam. Patienten förlorade medvetandet och hade andningsdepression men återfick medvetandet fem dagar senare utan sviter.

Behandling

Det finns inga specifika antidoter mot överdosering av Zonegran. Efter misstänkt, nyligen inträffad överdosering kan tömning av magen genom sköljning eller inducering av kräkning vara indicerad, förutsatt att vanliga åtgärder för att skydda luftvägarna vidtas. Allmän, stödjande vård är indicerad inklusive täta kontroller av vitala tecken och noggrann övervakning. Zonisamid har lång halveringstid och läkemedlets effekter kan därför vara långvariga. Hemodialys har inte studerats formellt för behandling av överdosering men har sänkt zonisamidhalten i plasma hos en patient med nedsatt njurfunktion och kan övervägas som behandling av överdosering om detta är kliniskt indicerat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX15

Zonisamid är ett benzisoxazolderivat. Det är ett antiepileptikum med svag karbanhydrasaktivitet *in vitro*. Läkemedlet är inte kemiskt besläktat med andra antiepileptika.

Verkningsmekanism

Zonisamids verkningsmekanism är inte helt klarlagd men det tycks verka på spänningkänsliga natrium- och kalciumkanaler och därigenom störa synkroniserad neuronaktivitet, minska anfallens spridning och avbryta efterföljande epileptisk aktivitet. Zonisamid har också en begränsande effekt på GABA-medierad neuroninhibering.

Farmakodynamisk effekt

Zonisamids antikonvulsiva verkan har bedömts i många olika modeller, hos flera arter med inducerade eller medfödda anfall, och läkemedlet tycks verka som ett antiepileptikum med bred effekt i dessa modeller. Zonisamid förhindrar kramper vid maximal elchock, begränsar anfallens spridning inklusive spridning av anfall från cortex till subkortikala strukturer och dämpar aktiviteten i epileptogena foci. I motsats till fenytoin och karbamazepin verkar zonisamid företrädesvis på anfall med ursprung i cortex.

Klinisk effekt och säkerhet

Monoterapi vid partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering

Effekten av zonisamid som monoterapi har fastställts i en dubbelblind, non inferiority-studie i parallellgrupper i jämförelse med karbamazepin med förlängd frisättning hos 583 vuxna patienter med

nydiagnostiserade partiella anfall med eller utan sekundära generaliserade tonisk-kloniska anfall. Försökspersonerna randomiserades till behandling med karbamazepin eller zonisamid i upp till 24 månader beroende på respons. Försökspersonerna titrerades till en måldos på 600 mg karbamazepin eller 300 mg zonisamid. Försökspersoner som upplevde anfall titrerades till nästa måldos dvs 800 mg karbamazepin eller 400 mg zonisamid. Försökspersoner som upplevde ytterligare anfall titrerades till den högsta måldosen på 1200 mg karbamazepin eller 500 mg zonisamid. Försökspersoner utan anfall under 26 veckor på en måldosnivå fortsatte med denna dos under ytterligare 26 veckor. De viktigaste resultaten i denna studie presenteras i denna tabell:

Tabell 6 Effektsresultaten i monoterapistudie 310

	Zonisamid	Karbamazepin		
n (ITT-population)	281	300		
Sex månader utan anfall			Diff	CI _{95%}
PP-population*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 % ; 3,1 %
ITT-population	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 % ; 1,4 %
≤ 4 anfall under 3 månader i baselineperioden	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 % ; 3,7 %
> 4 anfall under 3 månader i baselineperioden	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 % ; 5,6 %
Tolv månader utan anfall				
PP-population	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	- 17,2 % ; 1,5 %
ITT-population	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	- 16,1 % ; 0,7 %
≤ 4 anfall under 3 månader i baselineperioden	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 % ; 1,3 %
> 4 anfall under 3 månader i baselineperioden	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 % ; 17,4 %
Anfallsundertyp (6 månader utan anfall-PP-population)				
Alla anfall	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 % ; 0,0 %
Enkla partiella	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 % ; 14,7 %
Komplexa partiella	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 % ; -5,9 %
Alla generaliserade tonisk-kloniska	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 % ; 6,0 %
Sekundära tonisk-kloniska	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 % ; 7,1 %
Generaliserade tonisk-kloniska	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 % ; 10,5 %

PP = Per protokoll-population; ITT = intent-to-treat-population

*Primärt effektmått

Tilläggsbehandling i behandlingen av partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna

Hos vuxna har effekten visats med Zonegran i 4 dubbelblinda, placebokontrollerade studier med upp till 24 veckors behandlingstid med dosering antingen en eller två gånger dagligen. Dessa studier visar

att medianminskningen av frekvensen partiella anfall är relaterad till dosen Zonegran och att varaktig effekt uppnås vid doser om 300-500 mg per dag.

Pediatrik population

Tilläggsbehandling i behandlingen av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering, hos adolescenta och pediatrika patienter (i åldern 6 år och äldre)

Hos pediatrika patienter (i åldern 6 år och äldre) har effekt påvisats med zonisamid i en dubbelblind, placebokontrollerad studie, vilken innefattade 207 patienter och hade en behandlingstid på upp till 24 veckor. En reduktion på 50 % eller mer från baslinjen när det gällde anfallsfrekvens under den 12 veckor långa perioden med stabil dos sågs hos 50 % av patienterna som behandlades med zonisamid och 31 % av patienterna som fick placebo.

Särskilda säkerhetsproblem som man stötte på i de pediatrika studierna var nedsatt aptit och viktnedgång, sänkta bikarbonatnivåer, ökad risk för njurstenar och dehydrering. Alla dessa effekter och särskilt viktminskning kan ha skadliga effekter på tillväxt och utveckling, och kan leda till en allmänt försämrad hälsa. På det hela taget är data om effekter på tillväxt och utveckling på lång sikt begränsade.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberas zonisamid nästan fullständigt och maximala serum- eller plasmahalter uppnås i allmänhet inom 2 till 5 timmar. Första passagemetabolismen anses vara försumbar. Den absoluta biotillgängligheten beräknas vara ca 100 %. Oral biotillgänglighet påverkas inte av föda, men maximala plasma- och serumkoncentrationer kan fördröjas.

Zonisamids AUC- och C_{max} -värden steg nästan linjärt efter en engångsdos inom intervallet 100-800 mg och upprepade doser inom intervallet 100-400 mg en gång dagligen. Ökningen vid steady-state var något större än väntat på basis av dos, sannolikt på grund av den mättnadsbara bindningen av zonisamid till röda blodkroppar. Steady-state uppnåddes inom 13 dagar. En något större ackumulering än väntat inträffar i jämförelse med engångsdosering.

Distribution

Zonisamid är till 40 - 50 % bundet till plasmaproteiner hos människa och studier *in vitro* visar att detta inte påverkas av närvaro av olika antiepileptika (dvs. fenytoin, fenobarbiton, karbamazepin och natriumvalproat). Den skenbara distributionsvolymen är ca 1,1 – 1,7 l/kg hos vuxna vilket visar att zonisamid i stor utsträckning distribueras till vävnader. Erytrocyt/plasma-förhållanden ligger på omkring 15 vid låga koncentrationer och på omkring 3 vid högre koncentrationer.

Metabolism

Zonisamid metaboliseras via CYP3A4 huvudsakligen genom reaktiv klyvning av moderssubstansens benzisoxazolring för att bilda 2-sulfamoylacetylfenol (SMAP) samt även genom N-acetylering. Moderssubstansen och SMAP kan dessutom glukuronideras. Metaboliterna som inte kunde spåras i plasma saknar antikonvulsativ aktivitet. Det finns inga belägg för att zonisamid inducerar sin egen metabolism.

Eliminering

Efter oral administrering är skenbar clearance av zonisamid ca 0,70 l/h vid steady-state och den terminala halveringstiden är ca 60 timmar i frånvaro av CYP3A4-inducerare. Halveringstiden var oberoende av dos och påverkades inte av upprepade administrering. Variationen i serum- och plasmahalter under ett doseringsintervall är låg (< 30 %). Den huvudsakliga utsöndringsvägen för

zonisamidmetaboliter och oförändrat läkemedel är via urinen. Renal clearance av oförändrat zonisamid är relativt låg (ca 3,5 ml/min) och ca 15 - 30 % av dosen elimineras oförändrad.

Linjäritet/-icke-linjäritet

Zonisamidexponering ökar med tiden tills steady-state uppnås efter cirka 8 veckor. Vid jämförelse av samma dosnivå föreföll det som om patienter med högre total kroppsvikt hade lägre serumkoncentrationer i steady-state, men denna effekt verkar vara relativt blygsam. Ålder (≥ 12 år) och kön, efter justering för kroppsviktseffekter, hade ingen uppenbar effekt på zonisamidexponeringen hos epilepsipatienter under steady-state-dosering. Det finns inget behov av dosjustering med något antiepileptikum inklusive CYP3A4-inducerare.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Zonisamid sänker medelanfallsfrekvensen under en 28-dagarsperiod och sänkningen är proportionell (log-linjär) till medelkoncentrationen av zonisamid.

Speciella patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion: Renalt clearance efter engångsdoser zonisamid var positivt korrelerade med kreatininclearance. Zonisamids plasma-AUC ökade med 35 % hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min (se även avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion: Zonisamids farmakokinetik hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte studerats tillräckligt.

Äldre patienter: Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken observerades mellan unga (ålder 21–40 år) och äldre patienter (65–75 år).

Barn och ungdomar (5–18 år): Begränsade uppgifter indikerar att farmakokinetiken hos barn och ungdomar, som vid steady-state tillfördes 1, 7 eller 12 mg/kg dagligen i uppdelade doser, liknar den som observeras hos vuxna efter justering enligt kroppsvikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Förändringar som inte setts i kliniska studier, men som har observerats hos hund vid exponeringsnivåer liknande de vid klinisk användning, var leverförändringar (förstoring, mörkt brun missfärgning, mild hepatocytförstoring med koncentriska lamellkroppar i cytoplasman och cytoplasmisk vakuolisering) som är förknippade med ökad metabolism.

Zonisamid har inte visat sig vara genotoxiskt och har ingen karcinogen potential.

Zonisamid gav upphov till utvecklingsabnormiteter hos mus, råtta och hund och var embryoletalt hos apa vid tillförsel under organogenesperioden vid doser/exponering av moderdjuren nära eller lägre än behandlingsnivåerna för människa.

I en studie av allmäntoxicitet med upprepade orala doser till råttungar, vid exponeringsnivåer som liknar de som observeras hos pediatrika patienter vid den högsta rekommenderade dosen, sågs viktminskning samt förändringar av njurhistopatologi, parametrar för klinisk patologi och beteende. Förändringar av njurhistopatologi och parametrar för klinisk patologi ansågs bero på zonisamids hämning av karbanhydras. Effekterna vid denna dosnivå var reversibla under återhämtningsperioden. Vid en högre dos (2- till 3-faldig systemisk exponering jämfört med terapeutisk exponering) var effekterna på njurhistopatologin svårare och endast delvis reversibla. De flesta biverkningarna som sågs hos råttungarna liknade de som sågs i studierna av allmäntoxicitet av zonisamid på vuxna råttor, men hyalindroppar i njurtubuli och transitionell hyperplasi sågs endast i studien på ungar. Vid denna högre dos uppvisade råttungar en nedgång i parametrarna för tillväxt, inlärning och utveckling. Dessa effekter ansågs sannolikt vara relaterade till den minskade kroppsvikten och de överdrivna farmakologiska effekterna av zonisamid vid den högsta tolererade dosen.

Hos råttor observerades ett minskat antal gulkroppar och implantationsställen vid exponeringsnivåer som motsvarade den högsta terapeutiska dosen för människa. Oregelbundna brunstcykler och ett minskat antal levande foster observerades vid exponeringsnivåer som var tre gånger högre.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Mikrokristallin cellulosa
Hydrogenerad vegetabilisk olja (från sojaböna)
Natriumlaurilsulfat

Kapselhölje

Gelatin
Titandioxid (E171)
Allurarött AC (E129)
Para-orange (E110)
Shellack
Propylenglykol
Kaliumhydroxid
Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/aluminium-blistar, förpackningar om 28, 56, 84, 98 och 196 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10/03/2005
Datum för den senaste förnyelsen: 21/12/2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05/2020

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Zonegran hårda kapslar:

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

Eller

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringsystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zonegran 25 mg hårda kapslar
zonisamid

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje hård kapsel innehåller 25 mg zonisamid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hydrogenerad vegetabilisk olja (från sojaböna).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 hårda kapslar
28 hårda kapslar
56 hårda kapslar
84 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Zonegran 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blisterförpackning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zonegran 25 mg hårda kapslar
zonisamid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eisai

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zonegran 50 mg hårda kapslar
zonisamid

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje hård kapsel innehåller 50 mg zonisamid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hydrogenerad vegetabilisk olja (från sojaböna).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 hårda kapslar
28 hårda kapslar
56 hårda kapslar
84 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Zonegran 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blisterförpackning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zonegran 50 mg hårda kapslar
zonisamid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eisai

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zonegran 100 mg hårda kapslar
zonisamid

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje hård kapsel innehåller 100 mg zonisamid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även hydrogenerad vegetabilisk olja (från sojaböna), para-orange (E110) och allurarött AC (E129). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 hårda kapslar
56 hårda kapslar
84 hårda kapslar
98 hårda kapslar
196 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Zonegran 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blisterförpackning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zonegran 100 mg hårda kapslar
zonisamid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eisai

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Zonegran 25 mg, 50 mg och 100 mg hårda kapslar zonisamid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zonegran är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Zonegran
3. Hur du tar Zonegran
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zonegran ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zonegran är och vad det används för

Zonegran innehåller den aktiva substansen zonisamid och används som ett antiepileptikum.

Zonegran används vid behandling av epilepsianfall som påverkar en del av hjärnan (partiellt anfall) med eller utan efterföljande anfall som påverkar hela hjärnan (sekundär generalisering).

Zonegran kan användas:

- enskilt för att behandla vuxna
- med andra antiepileptiska läkemedel för att behandla vuxna, ungdomar och barn i åldern 6 år och äldre.

2. Vad du behöver veta innan du tar Zonegran

Ta inte Zonegran:

- om du är allergisk mot zonisamid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du är allergisk mot andra läkemedel i gruppen sulfonamider till exempel antibiotika av sulfonamidtyp, tiazid-diuretika eller antidiabetika i klassen sulfonylurea,
- om du är allergisk mot jordnöt eller soja ska du inte använda detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Zonegran tillhör en grupp läkemedel (sulfonamider) som kan ge upphov till allvarliga allergiska reaktioner, svåra hudutslag och blodrubbningar, som i mycket sällsynta fall kan ha dödlig utgång (se avsnitt 4. Eventuella biverkningar).

Svåra hudutslag, inklusive fall av Stevens-Johnsons syndrom, förekommer i samband med behandling med Zonegran.

Användning av Zonegran kan orsaka höga nivåer av ammoniak i blodet, vilket kan leda till förändrad hjärnfunktion, särskilt om du tar andra läkemedel som kan öka ammoniaknivåerna (till exempel valproat) eller om du har en ärftlig sjukdom som orsakar ansamling av för mycket ammoniak i

kroppen (ureacykelrubbing) eller leverproblem. Informera din läkare omedelbart om du känner dig ovanligt sömning eller förvirrad.

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Zonegran om du

- är yngre än 12 år, eftersom du kan löpa en större risk för *minskad svettning, värmeslag, pneumoni och leverproblem*. Om du är yngre än 6 år rekommenderas inte Zonegran för dig.
- är äldre, eftersom dosen Zonegran du tar kanske måste justeras, och det kan vara mer sannolikt att du får en allergisk reaktion, allvarligt hudutslag, svullnad i fötter och ben samt klåda när du tar Zonegran (se avsnitt 4 Eventuella biverkningar).
- har leverproblem, eftersom din dos Zonegran kanske måste justeras.
- har ögonbesvär såsom glaukom.
- har njurproblem, eftersom din dos Zonegran kanske måste justeras.
- tidigare har haft njursten eftersom du då löper större risk att få fler njurstenar. **Minska risken för njursten genom att dricka tillräckligt med vatten.**
- bor eller semesterar på en plats där vädret är varmt. Zonegran kan orsaka att du svettas mindre, vilket kan leda till att din kroppstemperatur stiger. **Minska risken genom att dricka tillräckligt med vatten och hålla dig sval.**
- är underviktig eller har gått ned mycket i vikt. Tala om detta för din läkare, eftersom din vikt kan minska ytterligare när du tar Zonegran. Eventuellt måste vikten följas under behandlingen.
- är gravid eller skulle kunna bli gravid (se avsnittet "Graviditet, amning och fertilitet" för vidare information).

Tala med din läkare innan du börjar ta Zonegran, om något av ovanstående gäller dig.

Barn och ungdomar

Tala med din läkare om nedanstående risker:

Förebyggande av överhettning och uttorkning hos barn

Zonegran kan göra att ditt barn svettas mindre och blir överhettat och om ditt barn inte behandlas kan det leda till hjärnskador och dödsfall. Barn är mest utsatta, särskilt i varmt väder.

När ditt barn tar Zonegran ska ditt barn

- hållas svalt, särskilt i varmt väder
- undvika kraftig ansträngning, särskilt i varmt väder
- dricka mycket kallt vatten
- inte ta dessa läkemedel:

karbanhydrashämmare (som topiramid och acetazolamid) och antikolinerga medel (som klomipramin, hydroxyzin, difenhydramin, haloperidol, imipramin och oxybutynin).

Om ditt barns hud känns mycket varm med liten eller ingen svettning, om barnet blir förvirrat, får muskelkramper eller om ditt barns hjärta börjar slå snabbt eller om andningen blir snabb:

- Ta med ditt barn till en sval, skuggig plats.
- Badda barnets hud med svalt (inte kallt) vatten.
- Ge ditt barn kallt vatten att dricka.
- Uppsök läkare snabbt.

- Kroppsvikt: Du ska väga ditt barn varje månad och kontakta läkaren snarast möjligt om ditt barn inte går upp tillräckligt i vikt. Zonegran rekommenderas inte för barn som är underviktiga eller har dålig aptit, och det bör användas med försiktighet till barn som väger mindre än 20 kg.
- Ökad surhetsgrad i blodet och njurstenar: Minska dessa risker genom att se till att ditt barn dricker tillräckligt mycket vatten och inte tar några andra läkemedel som skulle kunna ge upphov till njurstenar (se Andra läkemedel). Läkaren kontrollerar ditt barns nivåer av blodbikarbonat och njurarna (se även avsnitt 4).

Ge inte detta läkemedel till barn under 6 års ålder eftersom det för denna åldergrupp är okänt om den möjliga nyttan är större än riskerna.

Andra läkemedel och Zonegran

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

- Zonegran ska användas med försiktighet till vuxna när det tas tillsammans med läkemedel som kan orsaka njursten såsom topiramid eller acetazolamid. Denna kombination rekommenderas inte till barn.
- Zonegran kan möjligtvis öka halten av läkemedel som digoxin och kinidin i blodet och dosen av dessa läkemedel kan därför behöva sänkas.
- Andra läkemedel som fenytoin, karbamazepin, fenobarbiton och rifampicin kan minska halten Zonegran i blodet, och dosen Zonegran kan behöva justeras.

Zonegran med mat och dryck

Zonegran kan tas med eller utan föda.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är kvinna i fertil ålder måste du använda en adekvat preventivmetod under behandling med Zonegran och i en månad efter avslutad behandling med Zonegran.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Avsluta inte behandlingen utan att diskutera detta med läkaren.

Du får ta Zonegran medan du är gravid endast om din läkare säger att du kan. Forskning har visat en ökad risk för medfödda missbildningar hos barn till kvinnor som behandlas med läkemedel mot epilepsi. En studie visade att spädbarn som föds till mödrar som använder zonisamid under graviditet var mindre än vad som förväntades för deras ålder vid födseln, jämfört med barn som föddes till mödrar som behandlats med lamotrigin som monoterapi. Se till att du är fullt informerad om riskerna och fördelarna med att använda zonisamid för epilepsi under graviditet.

Du får inte amma medan du tar Zonegran och under den första månaden efter att du har slutat att ta Zonegran.

Det finns inga kliniska data om effekterna av zonisamid på fertilitet hos människa. Studier på djur har visat förändringar i fertilitetsparametrar.

Körförmåga och användning av maskiner

Zonegran kan påverka din koncentrations- och reaktionsförmåga och kan göra att du känner dig sömning, särskilt i början av behandlingen och när din dos har ökats. Var särskilt försiktig när du kör bil eller använder maskiner, om Zonegran påverkar dig på detta sätt.

Viktig information om något innehållsämne i Zonegran

Zonegran innehåller para-orange (E110) och allurarött AC (E129)

Zonegran 100 mg hårda kapslar innehåller ett gult färgämne som heter para-orange (E110) och ett rött färgämne som heter allurarött (E129). Dessa färgämnen kan ge allergiska reaktioner.

Zonegran innehåller sojaolja. Om du är allergisk mot jordnöt eller soja ska du inte använda detta läkemedel.

3. Hur du tar Zonegran

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos för vuxna

När du tar Zonegran enskilt:

- Startdosen är 100 mg som tas en gång dagligen.
- Denna kan höjas med upp till 100 mg i intervaller på två veckor.
- Den rekommenderade dosen är 300 mg en gång dagligen.

När du tar Zonegran med andra antiepileptiska läkemedel:

- Startdosen är 50 mg dagligen uppdelad i två lika stora doser om 25 mg.
- Dosen kan ökas med upp till 100 mg i intervall om en till två veckor.
- Den rekommenderade dagliga dosen är mellan 300 mg och 500 mg.
- En del patienter får effekt av lägre doser. Dosen kan ökas långsammare om du får biverkningar, om du är äldre eller om du har problem med njurarna eller levern.

Användning till barn (6 till 11 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger minst 20 kg:

- Startdosen är 1 mg per kg kroppsvikt som tas en gång om dagen.
- Denna dos kan ökas med 1 mg per kg kroppsvikt med intervall på en till två veckor.
- Den rekommenderade dagliga dosen är 6 till 8 mg per kg för ett barn med en kroppsvikt på upp till 55 kg eller 300 till 500 mg för ett barn med en kroppsvikt på mer än 55 kg (beroende på vilken dos som är lägst) som tas en gång om dagen.

Exempel: Ett barn som väger 25 kg ska ta 25 mg en gång om dagen under den första veckan, och sedan öka den dagliga dosen med 25 mg vid starten av varje vecka tills en daglig dos mellan 150 och 200 mg har uppnåtts.

Om du upplever att effekten av Zonegran är för stark eller för svag, vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.

- Zonegran kapslar måste sväljas hela med vatten.
- Tugga inte kapslarna.
- Zonegran kan tas en eller två gånger om dagen enligt läkarens ordination.
- Om du tar Zonegran två gånger om dagen ska du ta halva dagsdosen på morgonen och halva dagsdosen på kvällen.

Om du har tagit för stor mängd av Zonegran

Om du fått i dig för stor mängd läkemedel berätta för en anhörig och kontakta läkare, sjukhus eller Giftinformationscentralen (tel. 112) för bedömning av risken samt rådgivning. Du kan bli sömnig eller förlora medvetandet. Du kan också må illa, ha magsmärtor, muskelspasmer, ofrivilliga ögonrörelser, känna dig svag, ha långsam hjärtrytm, nedsatt andning eller nedsatt njurfunktion. Kör inte bil.

Om du har glömt att ta Zonegran

- Om du glömmet att ta en dos Zonegran, ska du helt enkelt ta nästa dos som vanligt.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Zonegran

- Zonegran är avsett för långtidsbehandling. Minska inte dosen eller sluta att ta läkemedlet, om inte din läkare råder dig att göra det.
- Om din läkare råder dig att avsluta behandlingen med Zonegran, kommer din dos att minskas gradvis för att minska risken för att du drabbas av fler anfall.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Zonegran tillhör en grupp läkemedel (sulfonamider) som kan ge upphov till allvarliga, allergiska reaktioner, svåra hudutslag och blodrubbingar som i mycket sällsynta fall kan ha dödlig utgång.

Kontakta genast din läkare om du upplever följande symtom:

- svårighet att andas, svullnad av ansikte, läppar eller tunga eller svåra hudutslag eftersom det kan tyda på att du har en allvarlig, allergisk reaktion.
- har tecken på överhettning – hög kroppstemperatur men liten eller ingen svettning, snabba hjärtslag och snabb andning, muskelkramper och förvirring.
- har tankar på att skada dig själv eller begå självmord. Ett litet antal personer som behandlas med läkemedel mot epilepsi, som t ex Zonegran, har haft tankar på att skada sig själva eller begå självmord.
- muskelvärk eller känsla av svaghet eftersom dessa symtom kan vara tecken på onormal muskelnedbrytning som kan leda till njurproblem.
- plötslig värk i rygg eller mage, värk när du kissar eller blod i urinen eftersom dessa symtom kan tyda på njursten.
- utvecklar synbesvär såsom ögonsmärta eller dimsyn medan du använder Zonegran.

Kontakta din läkare snarast möjligt om du:

- får oförklarliga hudutslag eftersom dessa kan utvecklas till allvarligare utslag eller hudfjällning.
- känner dig ovanligt trött eller febrig, har ont i halsen, svullna körtlar eller har märkt att du lätt får blåmärken, eftersom dessa symtom kan betyda att du har en blodrubbing.
- har tecken på en ökad surhetsgrad i blodet – får huvudvärk, blir dåsig, andfädd eller förlorar aptiten. Detta måste eventuellt kontrolleras eller behandlas av läkare.

Din läkare kan bestämma att du bör sluta använda Zonegran.

De vanligaste biverkningarna av Zonegran är lindriga. De uppstår under den första månaden av behandlingen och avtar vanligen under fortsatt behandling. Hos barn i åldern 6 till 17 år var biverkningarna förenliga med de som beskrivs nedan med följande undantag: pneumoni, uttorkning, minskad svettning (vanligt) och onormala leverenzymmer (mindre vanligt).

Mycket vanliga biverkningar (kan uppträda hos fler än 1 av 10 användare):

- rastlöshet, irritabilitet, förvirring, depression
- dålig muskelkoordination, yrsel, dåligt minne, sömnhet, dubbelseende
- dålig aptit, minskad halt bikarbonat i blodet (ett ämne som förebygger försurning av blodet).

Vanliga biverkningar (kan uppträda hos upp till 1 av 10 användare):

- sömnlöshet, främmande eller ovanliga tankar, ångestkänslor eller känslsamhet
- långsam tankegång, nedsatt koncentrationsförmåga, talsvårigheter, onormala hudförnimmelser (stickningar), diarré, ofrivilliga ögonrörelser
- njursten
- hudutslag, klåda, allergiska reaktioner, feber, trötthet, influensaliknande symtom, håravfall
- ekkymos (ett litet blåmärke orsakat av blod från ett läckande blodkärl i huden)
- viktminskning, illamående, matsmältningsbesvär, magsmärtor, diarré (lös avföring), förstoppning
- svullnad i fötter och ben.

Mindre vanliga biverkningar (kan uppträda hos upp till 1 av 100 användare):

- vrede, aggression, självmordstankar, självmordsförsök
- kräkningar
- inflammation i gallblåsa, gallsten
- sten i urinvägarna

- lunginfektion/-inflammation, urinvägsinfektion
- låg kaliumhalt i blodet, kramper/anfall.

Mycket sällsynta biverkningar (kan uppträda hos upp till 1 av 10 000 användare):

- hallucinationer, minnesförlust, koma, malignt neuroleptiskt syndrom (oförmåga att röra sig, svettning, feber, inkontinens), status epilepticus (förlängda eller upprepade epilepsianfall)
- andningsbesvär, andfåddhet, lunginflammation
- inflammation i bukspottkörteln (svår smärta i mage eller rygg)
- leverproblem, njursvikt, förhöjt kreatinin i blodet (en avfallsprodukt som vanligen förs bort av njurarna)
- svåra hudutslag eller hudfjällning (samtidigt som du kan känna dig dålig eller få feber)
- onormal muskelnedbrytning (du kan ha muskelvärk eller musklerna känns svaga) som kan leda till njurproblem
- svullna körtlar, blodrubbningar (nedsatt antal blodkroppar som kan leda till infektion och få dig att se blek ut, känna dig trött och febrig eller orsaka att du lättare får blåmärken)
- nedsatt svettning, värmeslag.
- glaukom, som innebär blockering av vätskeflödet i ögat vilket orsakar ökat tryck i ögat. Ögonsmärta, dimsyn eller försämrad syn kan uppträda och vara tecken på glaukom.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Zonegran ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterförpackningen och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Använd inte detta läkemedel om du märker att kapslarna, blistret eller kartongen är skadade eller om du ser tecken på att läkemedlet har försämrats. Lämna tillbaka förpackningen till apoteket.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen i Zonegran är zonisamid.

Zonegran 25 mg hårda kapslar innehåller 25 mg zonisamid. Zonegran 50 mg hårda kapslar innehåller 50 mg zonisamid. Zonegran 100 mg hårda kapslar innehåller 100 mg zonisamid.

- Övriga innehållsämnen i kapseln är: mikrokristallin cellulosa, hydrogenerad vegetabilisk olja (från sojaböna) och natriumlaurilsulfat.
- Kapselhöljet består av: gelatin, titandioxid (E171), shellack, propylenglykol, kaliumhydroxid och svart järnoxid (E172). Höljet på kapseln om 100 mg innehåller dessutom färgämnen para-orange (E110) och allurarött (E129).

Se avsnitt 2 för viktig information om innehållsämnena: para-orange FCF (E110), allurarött AC (E129) och hydrogenerad vegetabilisk olja (från sojaböna).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Zonegran 25 mg hårda kapslar har vit ogenomskinlig kropp och vitt ogenomskinligt lock och är märkta med logotyp och "ZONEGRAN 25" i svart.
- Zonegran 50 mg hårda kapslar har vit ogenomskinlig kropp och grått ogenomskinligt lock och är märkta med logotyp och "ZONEGRAN 50" i svart.
- Zonegran 100 mg hårda kapslar har vit ogenomskinlig kropp och rött ogenomskinligt lock och är märkta med logotyp och "ZONEGRAN 100" i svart.

Zonegran kapslar är förpackade i blister som levereras i kartonger om:

- 25 mg: 14, 28, 56 och 84 kapslar
- 50 mg: 14, 28, 56 och 84 kapslar
- 100 mg: 28, 56, 84, 98 och 196 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Tyskland
e-post: medinfo_de@eisai.net

Tillverkare

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

Eller

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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)

Deutschland

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

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)

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 2277 8000

Nederland

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast 05/2020

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>

BILAGA IV
VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN
FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för zonisamid är CHMP:s slutsatser följande:

Mot bakgrund av tillgängliga data om hyperammonemi från litteraturen och spontana rapporter, inklusive i vissa fall nära temporärt samband och positiv utsättning, och mot bakgrund av en plausibel verkningsmekanism, anser PRAC att ett tillfälligt samband mellan zonisamid och hyperammonemi åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC har dragit slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller zonisamid ska ändras i enlighet med detta.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för zonisamid anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller zonisamid är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.