

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zonisamide Mylan 25 mg kapsel, hård
Zonisamide Mylan 50 mg kapsel, hård
Zonisamide Mylan 100 mg kapsel, hård

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Zonisamide Mylan 25 mg kapsel, hård

Hver hård kapsel indeholder 25 mg zonisamid.

Zonisamide Mylan 50 mg kapsel, hård

Hver hård kapsel indeholder 50 mg zonisamid.

Zonisamide Mylan 100 mg kapsel, hård

Hver hård kapsel indeholder 100 mg zonisamid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Zonisamide Mylan 25 mg kapsler, hårde

En lys, gennemsigtig underdel og en lys overdel, markeret med 'Z 25' i sort skrift, fyldt med lyst/næsten hvidt pulver. 1 hård kapsel er ca. 14,4 mm lang.

Zonisamide Mylan 50 mg kapsler, hårde

En gennemsigtig lys overdel og en lys underdel markeret med 'Z 50' i rød skrift, fyldt med lyst/næsten hvidt pulver. Hver hård kapsel er ca. 15,8 mm lang.

Zonisamide Mylan 100 mg kapsler, hårde

En gennemsigtig lys overdel og en lys underdel markeret med 'Z 100' i sort skrift, fyldt med lyst/næsten hvidt pulver. Hver hård kapsel er ca. 19,3 mm lang.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zonisamide Mylan er indiceret som:

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

4.2 Dosering og administration

Dosering – voksne

Dosistitrering og vedligeholdelsesdosis

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

Seponering

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

Tabel 1. Voksne – anbefalinger for dosisøgning og vedligeholdelsesbehandling

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

Generelle dosis anbefalinger for Zonisamide Mylan hos specielle patientpopulationer

Pædiatrisk population (på 6 år og derover)

Dosistitrering og vedligeholdelsesdosis

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

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

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

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

Bemærk:

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

Sikkerhed og virkning af zonisamid hos børn under 6 år eller under 20 kg er endnu ikke klarlagt.

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

Det er ikke altid muligt præcist at opnå den beregnede dosis med de kommercielt tilgængelige kapselstyrker af zonisamid. I disse tilfælde anbefales det, at den totale zonisamiddosis rundes op eller ned til den nærmest tilgængelige dosis, som fås i kommercielt tilgængelige kapselstyrker af zonisamid (25 mg, 50 mg og 100 mg).

Seponering

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

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

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

Bemærk:

* Alle doser er én gang dagligt.

Ældre

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

Nedsat nyrefunktion

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

patienter, som udvikler akut nyreinsufficiens eller hvor der observeres en klinisk betydningsfuld vedvarende stigning i serumcreatinin.

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

Nedsat leverfunktion

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

Administration

Zonisamide Mylan hårde kapsler er til oral anvendelse.

Virkning af fødeindtagelse

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Uforklarligt udslæt

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

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

Krampeanfald ved seponering

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

Sulfonamidreaktioner

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

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

Akut myopi og sekundær glaucoma angulo clauso

Et syndrom, der består af akut myopi og sekundær glaucoma angulo clauso, er rapporteret hos voksne patienter og pædiatriske patienter, som får zonisamid. Symptomer omfatter akut forringelse af synsstyrken og/eller smerter i øjet. Oftalmologiske symptomer kan omfatte myopi, hulning af forreste

øjekammer, okulær hyperæmi (rødme) og øget tryk i øjet. Dette syndrom kan være associeret med superciliær effusion, som kan medføre en forskydning af linsen og iris med sekundær glaucoma angulo clauso. Symptomerne kan opstå inden for få timer eller i ugerne efter behandlingens start. Behandling omfatter ophør af behandlingen med zonisamid, hurtigst muligt efter den behandlende læges skøn, og relevante foranstaltninger med henblik på en reduktion af trykket i øjet. Et øget tryk i øjet kan, uanset sygdomsårsag, have alvorlige følgevirkninger, hvis det ikke behandles, herunder permanent synstab. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter, som har en historik med øjensygdomme, med zonisamid.

Suicidale tanker og adfærd

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

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

Nyresten

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

Metabolisk acidose

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

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

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

Metabolisk acidose kan føre til hyperammoniæmi, som er rapporteret med eller uden encefalopati under zonisamid-behandling. Risikoen for hyperammoniæmi kan være øget hos patienter, der samtidig tager andre lægemidler, som kan forårsage hyperammoniæmi (f.eks. valproat), eller der har en

underliggende urinstofcykluslidelse eller reduceret hepatisk mitokondriel aktivitet. Hos patienter, der udvikler uforklarlig letargi eller ændringer i mentaltilstanden under behandling med zonisamid, anbefales det at tage højde for hyperammoniæmisk encefalopati og måle ammoniakniveauer.

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

Hedeslag

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

Pancreatitis

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

Rabdomyolyse

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

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraktion under behandling med zonisamid og i en måned efter seponering (se pkt. 4.6). Zonisamid må ikke bruges hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraktion, medmindre det er klart nødvendigt, og kun hvis den potentielle fordel anses for at opveje risikoen for fosteret. Kvinder i den fertile alder skal rådgives af en specialist vedrørende zonisamids mulige bivirkninger på fosteret, og disse risici bør drøftes med patienten i forhold til fordelene inden behandlingsstart. Kvinder, der planlægger at blive gravide, skal konsultere deres specialister med henblik på genvurdering af behandlingen med zonisamid og for at overveje andre behandlingsmuligheder. Læger, der behandler patienter med zonisamid, skal sikre, at patienterne er grundigt informeret om behovet for brug af passende, sikker kontraktion og bør anvende klinisk skøn ved vurderingen af, hvorvidt orale kontrceptiva eller doseringen af bestanddelene i orale kontrceptiva er passende, baseret på den enkelte patients kliniske situation.

Legemsvægt

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

Pædiatrisk population

De advarsler og sikkerhedsforskrifter, der er nævnt herover, gælder også for unge og børn. De advarsler og sikkerhedsforskrifter, der er nævnt herunder, er mest relevante for børn og unge.

Hedeslag og dehydrering

Forebyggelse af overophedning og dehydrering hos børn

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

Når et barn tager zonisamid:

- Barnet skal have det køligt, navnlig i varmt vejr
- Barnet skal undgå voldsom fysisk udfoldelse, navnlig i varmt vejr
- Barnet skal drikke masser af koldt vand
- Barnet må ikke tage nogen af følgende lægemidler: kulsyreanhydrasehæmmere (såsom topiramat og acetazolamid) og antikolinergika (såsom clomipramin, hydroxyzin, diphenhydramin, haloperidol, imipramin og oxybutynin).

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

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

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

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

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

Legemsvægt

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

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

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

Metabolisk acidose

Risikoen for zonisamidinduceret metabolisk acidose synes at være hyppigere og mere alvorlig hos pædiatriske og unge patienter. Passende evaluering og monitorering af serum-hydrogencarbonat skal

udføres hos denne population (se hele advarslen i pkt. 4.4 – Metabolisk acidose og pkt. 4.8 vedrørende forekomsten af lav hydrogencarbonat). Langtidsvirkningen af lave hydrogencarbonatniveauer på vækst og udvikling er ukendt.

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

Nyresten

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

Nedsat leverfunktion

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

Kognition

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

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virkning af zonisamid på CYP (Cytokrom P450)-enzym

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

Zonisamids mulighed for at indvirke på andre lægemidler

Antiepileptika

Hos epilepsipatienter resulterede ligevægtsdosering med zonisamid ikke i klinisk relevante farmakokinetiske virkninger på carbamazepin, lamotrigin, phenytoin eller natriumvalproat.

Orale kontraktiva

I kliniske studier af raske forsøgspersoner påvirkede ligevægtsdosering med Zonisamid ikke serumkoncentrationen af ethinylestradiol eller norethisteron i et kombineret oralt kontraktivum.

Kulsyreanhydrasehæmmere

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

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

P-glykoprotein-substrat

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

Mulige lægemiddelinteraktioner, der kan påvirke zonisamid

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

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

- Enzyminduktion: Ekspositionen for zonisamid er mindre hos epilepsipatienter, der får CYP3A4-induktorer så som phenytoin, carbamazepin og phenobarbital. Det er usandsynligt, at disse virkninger kan have klinisk betydning, når zonisamid føjes til en eksisterende behandling. Ændringer i zonisamidkoncentrationen kan dog forekomme, hvis samtidig behandling med et CYP3A4 inducerende antiepileptikum eller andre lægemidler seponeres, får dosis justeret eller påbegyndes og justering af zonisamid-dosis kan blive nødvendig. Rifampicin er et potent CYP3A4-inducerende stof. Hvis samtidig indgift er nødvendig, skal patienten kontrolleres tæt og zonisamiddosis og andre CYP3A4-substrater justeres efter behov.
- CYP3A4-hæmning: Baseret på kliniske data synes kendte og ukendte uspecifikke CYP3A4-hæmmere ikke at have klinisk relevant virkning på zonisamids farmakokinetiske eksponeringsparametre. Vedligeholdelsesdosering af enten ketoconazol (400 mg dagligt) eller cimetidin (1200 mg dagligt) havde ingen kliniske relevante virkninger på enkelt dosisfarmakokinetikken for zonisamid givet til raske forsøgspersoner. Ændring af zonisamid-dosis skulle derfor ikke være nødvendig, når det gives samtidigt med kendte CYP3A4-hæmmere.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandling med zonisamid og i en måned efter seponering.

Zonisamid må ikke bruges hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception, medmindre det er klart nødvendigt, og kun hvis den potentielle fordel anses for at opveje risikoen for fosteret.

Der bør gives medicinsk specialrådgivning til kvinder i den fertile alder, der behandles med zonisamid. Kvinder, der planlægger at blive gravide, skal konsultere deres specialister med henblik på genvurdering af behandlingen med zonisamid og for at overveje andre behandlingsmuligheder. Som

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

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af zonisamid til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

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

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

Amning

Zonisamid udskilles i modermælk. Koncentrationen i modermælk er den samme som i moderens plasma. Der bør træffes beslutning om, hvorvidt amningen skal ophøre, eller man skal ophøre med/afstå fra behandling med zonisamid. På grund af lang retentionstid for zonisamid i organismen bør amning ikke genoptages før en måned efter, at behandlingen med zonisamid er afsluttet.

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

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

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

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

Skematisk oversigt over bivirkninger

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

Meget almindelig	≥ 1/10
Almindelig	≥ 1/100 til < 1/10
Ikke almindelig	≥ 1/1.000 til < 1/100
Sjælden	≥ 1/10.000 til < 1/1.000
Meget sjælden	< 1/10.000
Ikke kendt	kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

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

Systemorganklasser (MedDRA terminologi)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Meget sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme			Pneumoni Urinvejsinfektion	
Blod- og lymfesystem		Ekkymose		Agranulocytose Aplastisk anæmi Leucocytose Leukopeni Lymphadenopathi Pancytopeni Trombocytopeni
Immunsystemet		Overfølsomhed		Lægemedelinduceret overfølsomhedssyndrom Lægemedeludslæt med eosinofili og systemiske symptomer
Metabolisme og ernæring	Anoreksi		Hypokaliæmi	Metabolisk acidose Renal tubulær acidose
Psyriske forstyrrelser	Agitation Irritabilitet Konfusionstilstande Depression	Affekttilabilitet Angst Insomni Psykotisk tilstand	Vrede Aggression Suicidaltanker Selvmordsforsøg	Hallucinationer
Nervesystemet	Ataksi Svimmelhed Hukommelsesbesvær Døsighed	Bradyfreni Forstyrrelse af opmærksomhed Nystagmus Paræstesi Taleforstyrrelser Tremor	Krampeanfald	Amnesi Koma Grand mal anfald Myasthenisk syndrom Malignt neuroleptikumsyndrom Status epilepticus
Øjne	Dobbeltsyn			Glaucoma angulo clauso Smerter i øjet Myopi Sløret syn Reduceret synsstyrke

Systemorganklasser (MedDRA terminologi)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Meget sjælden
Luftveje, thorax og mediastinum				Dyspnø Aspirationspneumoni Respirations-problemer Pneumonitis af overfølsomhedstypen
Mave-tarmkanalen		Abdominalsmerter Obstipation Diaré Dyspepsi Kvalme	Opkastning	Pancreatitis
Lever og galdeveje			Cholecystitis Cholelithiasis	Levercelleskade
Hud og subkutane væv		Udslæt Pruritus Alopeci		Anhidrose Erythema multiforme Stevens-Johnsons syndrom Toksisk epidermal nekrolyse
Knogler, led, muskler og bindevæv				Rabdomyolyse
Nyre og urinveje		Nephrolithiasis	Sten i urinvejene	Hydronephrose Nyresvigt Abnorm urinsammensætning
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed Influenzalignende sygdom Fever Perifert ødem		
Undersøgelser	Nedsat hydrogen-carbonat	Vægttab		Øget kreatinkinase i blodet Øget kreatinin i blodet Øget carbamid i blodet Abnorme leverfunktionsprøver
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer				Hedeslag

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

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

Systemorganklasser (MedDRA-terminologi [†])	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme			Urinvejsinfektioner Pneumoni

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

[†] MedDRA version 13.1

Yderligere information om specielle populationer:

Ældre

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

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

Pædiatrisk population

Zonisamids bivirkningsprofil hos pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år var i placebo-kontrollerede kliniske studier i overensstemmelse med bivirkningsprofilen hos voksne. Blandt de 465 patienter i den pædiatriske sikkerhedsdatabase (inkl. yderligere 67 patienter fra det kontrollerede kliniske studies

forlængelsesfase) var der 7 dødsfald (1,5 %; 14,6/1.000 personår): 2 tilfælde af status epilepticus, hvoraf den ene var forbundet med kraftigt væggtab (10 % i løbet af 3 måneder) hos en undervægtig person og efterfølgende unladelse af at tage medicin, 1 tilfælde af hovedtraume/hæmatom og 4 dødsfald hos patienter med eksisterende svigt i neurologisk funktion af forskellige årsager (2 tilfælde af pneumoni-induceret sepsis/organsvigt, 1 tilfælde af pludselig og uventet død ved epilepsi og 1 hovedtraume). I alt 70,4 % af de pædiatriske patienter, som fik zonisamid i det kontrollerede studie eller dets åbne forlængelse, havde mindst én hydrogencarbonatmåling under 22 mmol/l udløst af behandlingen. De lave hydrogencarbonatmålinger varede også længe (median 188 dage).

En samlet analyse af sikkerhedsdata for 420 pædiatriske patienter (183 patienter i alderen 6 til 11 år og 237 patienter i alderen 12 til 16 år med en gennemsnitlig eksponeringsvarighed på ca. 12 måneder) har vist en forholdsvis højere indberetningshyppighed af pneumoni, dehydrering, nedsat svedproduktion, unormale leverfunktionsprøver, otitis media, faryngitis, sinusitis og infektion i de øvre luftveje, hoste, epistaxis og rhinitis, abdominalsmerter, opkastning, udslæt og eksem samt feber i forhold til den voksne population (navnlig hos patienter under 12 år) og en lav forekomst af amnesi, forhøjet kreatinin, lymfadenopati og trombocytopeni. Væggtab på 10 % eller derover forekom hos 10,7 % (se pkt. 4.4). I nogle tilfælde af væggtab var der en forsinkelse i overgangen til næste Tanner-stadie og i skeletmodningen.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

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

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamisk virkning

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Monoterapi til partielle anfald med eller uden sekundær generalisering

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

De vigtigste resultater fra dette studie vises i denne tabel:

Tabel 6. Resultater for virkning i Monoterapistudie 310

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

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

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

*Primært endepunkt

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

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

Pædiatrisk population

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

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

Zonisamid AUC og C_{max} værdierne steg næsten lineært efter en enkelt dosis i et doseringsområde på 100 – 800 mg én gang dagligt og efter multiple doser i et doseringsområde på 100 – 400 mg én gang dagligt. Stigningen ved ligevægt var en smule større end forventet på basis af doseringen, sandsynligvis på grund af den saturable binding af zonisamid til erythrocytterne. Ligevægt blev opnået i løbet af 13 dage. Akkumulering forekommer i lidt større omfang end forventet i forhold til enkeltdosering.

Fordeling

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

Biotransformation

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

Elimination

Zonisamids tilsyneladende clearance ved ligevægt efter oral indgift er ca. 0,70 l/t og den terminale eliminationshalveringstid er ca. 60 timer, når CYP3A4-induktorer ikke er til stede.

Eliminationshalveringstiden var uafhængig af dosis og upåvirket af gentagen indgift. Svingninger i serum- eller plasmakoncentrationer i løbet af et dosisinterval er små (< 30 %). Den vigtigste vej for udskillelse af zonisamidmetabolitter og uomdannet lægemiddel er gennem urinen. Den renale clearance af uomdannet zonisamid er forholdsvis lav (ca. 3,5 ml/min). Omkring 15 – 30 % af dosis elimineres uomdannet.

Linearitet/non-linearitet

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

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

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

Specielle patientgrupper

Nedsat nyrefunktion

Renal clearance af enkelt-doser af zonisamid var positivt korreleret med creatininclearance. Plasma AUC for zonisamid blev øget med 35 % hos patienter med creatininclearance < 20 ml/min (se også pkt. 4.2.).

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

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

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Fund, der ikke blev iagttaget i kliniske studier, men blev set hos hunde ved lignende eksponeringsniveauer svarende til klinisk anvendelse, var leverskader (forstørrelse, mørkebrun

misfarvning, let hepatocytforstørrelse med koncentriske lamellære legemer i cytoplasmaet og cytoplasmatisk vakuolisering) forbundet med øget metabolisme.

Zonisamid var ikke genotoksisk og har intet carcinogent potentiale.

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Zonisamide Mylan 25 mg og 100 mg, hård kapsel

Kapselindhold

Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumlaurylsulfat
Hydrogeneret vegetabilsk olie

Kapselskal

Titandioxid (E171)
Gelatine

Prægeblæk

Shellac
Sort jernoxid (E172)

Zonisamide Mylan 50 mg, hård kapsel

Kapselindhold

Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumlaurylsulfat
Hydrogeneret vegetabilsk olie

Kapselskal

Titandioxid (E171)
Gelatine

Prægeblæk
Shellac
Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

36 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Zonisamide Mylan 25 mg og 50 mg hårde kapsler

PVC/PVDC-aluminiumsfolie-enkeltdosisblisterpakning i æsker af karton, der indeholder 14, 25 og 56 kapsler.

Perforeret PVC/PVDC-aluminiumsfolie-enkeltdosisblisterpakning i æsker af karton, der indeholder 14 × 1 kapsler.

Zonisamide Mylan 100 mg hårde kapsler

PVC/PVDC-aluminiumsfolie-blisterpakning i æsker af karton, der indeholder 28, 56, 98 og 196 kapsler.

Perforeret PVC/PVDC-aluminiumsfolie-enkeltdosisblisterpakning i æsker af karton, der indeholder 56 × 1 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

Zonisamide Mylan 25 mg hårde kapsler

EU/1/16/1093/001

EU/1/16/1093/002

EU/1/16/1093/003
EU/1/16/1093/004

Zonisamide Mylan 50 mg hårde kapsler

EU/1/16/1093/005
EU/1/16/1093/006
EU/1/16/1093/007
EU/1/16/1093/008

Zonisamide Mylan 100 mg hårde kapsler

EU/1/16/1093/009
EU/1/16/1093/010
EU/1/16/1093/011
EU/1/16/1093/012
EU/1/16/1093/013

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 31. marts 2016
Dato for seneste fornyelse: 1. december 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

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

A FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

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

Noucor Health, S.A.
Av. Camí Reial, 51–57
ES-08184 – Palau-solità i Plegamans
Barcelona
Spanien

B BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene til indsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer og offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes

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

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zonisamide Mylan 25 mg kapsel, hård
zonisamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver hårde kapsel indeholder 25 mg zonisamid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hårde kapsler

Blisterpakninger:

14 hårde kapsler

28 hårde kapsler

56 hårde kapsler

Enkelt dosisblisterpakninger:

14 × 14 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/16/1093/001
EU/1/16/1093/002
EU/1/16/1093/003
EU/1/16/1093/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Zonisamide Mylan 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

2D-stregkode med det unikke id

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blisterpakning

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zonisamide Mylan 25 mg kapsel, hård
zonisamid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zonisamide Mylan 50 mg kapsel, hård
zonisamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver hårde kapsel indeholder 50 mg zonisamid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hårde kapsler

Blisterpakninger:

14 hårde kapsler

28 hårde kapsler

56 hårde kapsler

Enkelt dosisblisterpakninger:

14 × 14 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/16/1093/005
EU/1/16/1093/006
EU/1/16/1093/007
EU/1/16/1093/008

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Zonisamide Mylan 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

2D-stregkode med det unikke id

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blisterpakning

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zonisamide Mylan 50 mg kapsel, hård
zonisamid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zonisamide Mylan 100 mg kapsel, hård
zonisamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver hårde kapsel indeholder 100 mg zonisamid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hårde kapsler

Blisterpakninger:

28 hårde kapsler

56 hårde kapsler

98 hårde kapsler

196 hårde kapsler

Enkeltosisblisterpakninger:

56 × 1 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/16/1093/009
EU/1/16/1093/010
EU/1/16/1093/011
EU/1/16/1093/012
EU/1/16/1093/013

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Zonisamide Mylan 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

2D-stregkode med det unikke id

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blisterpakning

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zonisamide Mylan 100 mg kapsel, hård
zonisamid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Zonisamide Mylan 25 mg kapsel, hård
Zonisamide Mylan 50 mg kapsel, hård
Zonisamide Mylan 100 mg kapsel, hård
zonisamid

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

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

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

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

Zonisamide Mylan anvendes til behandling af anfald, der starter i en afgrænset del af hjernen (partielle anfald), og som eventuelt kan brede sig til hele hjernen (sekundær generalisering).

Zonisamide Mylan kan anvendes:

- Som eneste lægemiddel til behandling af partielle anfald hos voksne, der netop har fået stillet diagnosen epilepsi.
- Sammen med andre antiepileptika til behandling af partielle anfald hos voksne, unge og børn på 6 år og derover.

2. Det skal De vide, før du begynder at tage Zonisamide Mylan

Tag ikke Zonisamide Mylan

- hvis du er allergisk over for zonisamid eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis du er allergisk over for andre sulfonamid-lægemidler. Eksempler herpå er: sulfonamid-antibiotika, thiaziddiuretika og sulfonylurinstof-antidiabetika.

Advarsler og forsigtighedsregler

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

Et mindre antal patienter behandlet med antiepileptika såsom zonisamid har haft suicidale tanker eller tanker om at gøre skade på sig selv. Hvis du på noget tidspunkt har sådanne tanker, skal du straks søge læge.

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

Brugen af Zonisamide Mylan kan føre til høje ammoniakniveauer i blodet, hvilket kan føre til en ændring i hjernefunktionen, især hvis man også tager andre lægemidler, som kan øge ammoniakindholdet (f.eks. valproat), hvis man har en genetisk lidelse, der forårsager ophobning af for meget ammoniak i kroppen (urinstofcykluslidelse), eller hvis man har leverproblemer. Fortæl det straks til Deres læge, hvis De bliver usædvanligt døsigt eller forvirret.

Tal med lægen eller apotekspersonalet, før du tager Zonisamide Mylan, hvis

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

Hvis et af punkterne gælder for dig, skal du fortælle det til din læge, før du tager Zonisamide Mylan.

Børn og unge

Tal med lægen om følgende risici:

Forebyggelse af overophedning og dehydrering hos børn

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

Når barnet tager Zonisamide Mylan:

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

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

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

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

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

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

Brug af anden medicin sammen med Zonisamide Mylan

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

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

Brug af Zonisamide Mylan sammen med mad og drikke

Zonisamide Mylan kan tages sammen med eller uden mad.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er kvinde i den fødedygtige alder, skal du anvende passende svangerskabsforebyggelse, mens du tager Zonisamide Mylan og i en måned efter, du er holdt op med Zonisamide Mylan.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Du må ikke standse din behandling uden at drøfte det med din læge.

Du må kun tage Zonisamide Mylan under din graviditet, hvis din læge siger, at du skal gøre det. Forskning har vist en øget risiko for medfødte misdannelser hos børn af kvinder, der tager medicin mod epilepsi.

En undersøgelse har vist, at spædbørn, der er født af mødre, som har brugt zonisamid under graviditeten, var mindre end forventet for alderen ved fødslen sammenlignet med mødre, der kun blev behandlet med lamotrigin. Sørg for, at du har fået alle oplysninger om risici og fordele ved brug af zonisamid mod epilepsi under graviditet.

Du må ikke amme, mens du tager, eller i en måned efter, du er holdt op med Zonisamide Mylan.

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

Zonisamide Mylan kan påvirke din koncentration og din evne til at reagere/respondere og kan få dig til at blive søvnig, især i begyndelsen af behandlingen eller efter, at din dosis er øget. Vær særlig forsigtig, når du kører bil eller betjener maskiner, hvis Zonisamide Mylan påvirker dig på denne måde.

Zonisamide Mylan indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal De tage Zonisamide Mylan

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den anbefalede voksendosis

Når du tager Zonisamide Mylan alene:

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

Når du tager Zonisamide Mylan sammen med andre antiepileptika:

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

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

- Startdosis er 1 mg pr. kg legemsvægt én gang dagligt.
- Denne dosis kan øges med 1 mg pr. kg legemsvægt med intervaller på 1 – 2 uger.
- Den anbefalede dosis er 6 til 8 mg pr. kg for et barn, som vejer op til 55 kg, eller 300 mg til 500 mg for et barn, som vejer mere end 55 kg (den laveste dosis). Dosis tages én gang dagligt.

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

Hvis du mener, at virkningen af Zonisamide Mylan er for kraftig eller for svag, bør du tale med din læge eller apotek herom.

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

Hvis du har taget for meget Zonisamide Mylan

Hvis du har taget mere Zonisamide Mylan, end du skal, skal du omgående fortælle det til den, der tager sig af dig (slægtning eller ven), din læge eller apotek, eller du skal kontakte den nærmeste skadestue og tage din medicin med dig. Du bliver måske søvnig eller mister bevidstheden. Du kan også føle dig dårlig, have ondt i maven, få muskeltrækninger, øjenbevægelser, være ved at besvime, have en langsommere hjerterytme (puls) og en nedsat åndedræts- eller nyrefunktion. Du må ikke selv prøve at køre.

Hvis du har glemt at tage Zonisamide Mylan

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

Hvis du holder op med at tage Zonisamide Mylan

- Zonisamide Mylan er beregnet til at blive taget som langtidsbehandling. Du må ikke mindske din dosis eller ophøre med medicinen, medmindre din læge siger det til dig.
- Hvis din læge råder dig til at ophøre med at tage Zonisamide Mylan, vil din dosis gradvis blive reduceret for at mindske risikoen for flere anfald.

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

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

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

Tag omgående kontakt din læge, hvis du:

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

Du skal kontakte din læge snarest muligt, hvis du:

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

Din læge kan beslutte, at du skal holde op med at tage Zonisamide Mylan.

De hyppigste bivirkninger ved Zonisamide Mylan er lette. De forekommer i løbet af den første behandlingsmåned og bliver sædvanligvis mindre ved fortsat behandling. Hos børn i alderen 6 – 17 år var bivirkningerne de samme som beskrevet herunder, dog med følgende undtagelser: lungebetændelse, væskemangel (dehydrering), nedsat svedproduktion (almindelig) og unormale prøver for leverfunktion (ikke almindelig), mellemørebetændelse, ondt i halsen, bihule- eller lungebetændelse, huse, næseblod, dryppende næse, mavepine, opkast, kløe, eksem og feber.

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

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

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

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

- hævede fødder og ben
- opkastning
- humørsvingninger
- øget mængde kreatin i blodet (et affaldsstof, der normalt fjernes af nyrene)
- øget antal leverenzymmer i blodet.

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

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

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

- hukommelsestab, dyb bevidstløshed, neuroleptisk malignt syndrom (manglende evne til at bevæge sig, sved, feber, manglende evne til at holde på urin og afføring), status epilepticus (langvarige eller gentagne krampeanfald).
- stakåndethed, lungebetændelse.
- betændelse i bugspytkirtlen (stærke smerter i mave eller ryg).
- leverproblemer, nyresvigtalvorlige udslæt eller afskalning af huden (samtidig kan du føle utilpashed eller udvikle feber).
- unormal muskelnedbrydelse (Du kan have muskelsmerter eller muskelsvaghed), der kan medføre nyreproblemer.
- hævede lymfekirtler, blodsygdomme (nedsat antal blodceller, der kan øge sandsynligheden for, at du får en infektion og få dig til at se bleg ud, føle træthed og feberagtig og lettere få blå mærker).
- nedsat sved og hedeslag
- problemer med urinen
- øget mængde kreatinfosfokinase eller urinstoffer i blodet, der kan påvises i en blodprøve
- unormale resultater fra leverfunktionsprøver
- glaukom, som er en blokering af væske i øjet, der medfører øget tryk i øjet. Smerter i øjet, sløret syn eller nedsat syn kan opstå og kan være tegn på glaukom.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen [via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zonisamide Mylan indeholder:

Zonisamid 25 mg kapsler, hårde:

Det aktive stof er zonisamid. Hver kapsel indeholder 25 mg zonisamid.

Øvrige indholdsstoffer:

- indhold i kapslen: mikrokrystallinsk cellulose, hydrogeneret vegetabilsk olie og natriumlaurilsulfat
- indhold kapselskallen: gelatine, titandioxid (E171)
- prægeblæk indeholder: shellac, sort jernoxid (E172) og kaliumhydroxid.

Zonisamid 50 mg kapsler, hårde:

Det aktive stof er zonisamid. Hver kapsel indeholder 50 mg zonisamid.

Øvrige indholdsstoffer:

- indhold i kapslen: mikrokrystallinsk cellulose, hydrogeneret vegetabilsk olie og natriumlaurilsulfat
- indhold kapselskallen: gelatine, titandioxid (E171)
- prægeblæk indeholder: shellac og rød jernoxid (E172).

Zonisamid 100 mg kapsler, hårde:

Det aktive stof er zonisamid. Hver kapsel indeholder 100 mg zonisamid.

Øvrige indholdsstoffer:

- indhold i kapslen: mikrokrystallinsk cellulose, hydrogeneret vegetabilsk olie og natriumlaurilsulfat
- indhold kapselskallen: gelatine, titandioxid (E171)
- prægeblæk indeholder: shellac, sort jernoxid (E172) og kaliumhydroxid.

Udseende og pakningsstørrelser

Zonisamide Mylan 25 mg hårde kapsler har en lys overdel og en lys underdel, er markeret med "Z 25" i sort skrift og fyldt med lyst/næsten hvidt pulver.

Zonisamide Mylan 50 mg hårde kapsler har en lys overdel og en lys underdel, er markeret med "Z 50" i rød skrift og fyldt med lyst/næsten hvidt pulver.

Zonisamide Mylan 100 mg hårde kapsler har en lys overdel og en lys underdel, er markeret med "Z 100" i sort skrift og fyldt med lyst/næsten hvidt pulver.

Zonisamide Mylan 25 mg og 50 mg fås i blisterpakninger med 14, 28 eller 56 kapsler, og i perforerede blisterpakninger, der indeholder 14 × 1 kapsler.

Zonisamide Mylan 100 mg fås i blisterpakninger med 28, 56, 98 eller 196 kapsler, og i perforerede blisterpakninger, der indeholder 56 × 1 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

Fremstiller

Noucor Health, S.A.
Av. Cami Reial 51–57
08184 Palau-Solita i Plegamans – Barcelona
Spanien
w

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Zonisamide Mylan, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: + 359 2 44 55 400

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: + 30 210 993 6410

España

Viatrix Pharmaceuticals S.L.U
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatrix Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: + 353 1 8711600

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: + 370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: + 43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf
Sími: + 354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: + 371 676 055 80

Slovenská republika

Viartis Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viartis OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viartis AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: + 353 1871 1600

Denne indlægsseddel blev senest ændret den

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