See dokument on ravimi Zonegran heakskiidetud ravimiteave, milles kuvatakse märgituna pärast eelmist menetlust (EMEA/H/C/PSUSA/00003152/202203) tehtud muudatused, mis mõjutavad ravimiteavet.

Lisateave on Euroopa Ravimiameti veebilehel:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/Zonegran>

**I LISA**

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zonegran 25 mg kõvakapslid

**2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Üks kõvakapsel sisaldab 25 mg zonisamiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

**3. RAVIMVorm**

Kõvakapsel.

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

**4. KLIINILISED ANDMED**

**4.1 Näidustused**

Zonegran on näidustatud

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

**4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Annustamine – täiskasvanud

*Annuse eskaleerimine ja säilitav ravi*

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

*Ravi lõpetamine*

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

**Tabel 1 Täiskasvanud – annuse eskaleerimise ja säilitava ravi soovitatav raviskeem**

| **Raviskeem** | **Tiitrimisetapp** | **Tavaline säilitava ravi annus** |
| --- | --- | --- |
| **Monoteraapia** – esmakordselt diagnoositud täiskasvanud patsiendid | **1. + 2. nädal** | **3. + 4. nädal** | **5. + 6. nädal** | 300 mg ööpäevas(üks kord ööpäevas).Kui vajatakse suuremat annust: suurendada kahenädalaste intervallidega 100 mg võrra kuni maksimaalselt 500 mg‑ni. |
| 100 mg ööpäevas(üks kord ööpäevas) | 200 mg ööpäevas(üks kord ööpäevas) | 300 mg ööpäevas(üks kord ööpäevas) |
| **Lisaravi** - CYP3A4 indutseerivate ainetega(vt lõik 4.5) | **1. nädal** | **2. nädal** | **3. kuni 5. nädal** | 300 kuni 500 mg ööpäevas(üks kord ööpäevas või jagatuna kaheks annuseks). |
| 50 mg ööpäevas(jagatuna kaheks annuseks)  | 100 mg ööpäevas(jagatuna kaheks annuseks)  | Suurendada ühenädalaste intervallidega100 mg võrra |
| - ilma CYP3A4 indutseerivate aineteta; või neeru- või maksafunktsiooni puudulikkuse korral  | **1. + 2. nädal** | **3. + 4. nädal** | **5. kuni 10. nädal** | 300 kuni 500 mg ööpäevas(üks kord ööpäevas või jagatuna kaheks annuseks).Mõnel patsiendil võib ravivastus tekkida väiksemate annustega. |
| 50 mg ööpäevas(jagatuna kaheks annuseks) | 100 mg ööpäevas(jagatuna kaheks annuseks) | Suurendada kahenädalaste intervallidegakuni 100 mg võrra |

Zonegran'i üldised annustamissoovitused patsientide erirühmades

*Lapsed (6‑aastased ja vanemad)*

*Annuse eskaleerimine ja säilitusannus*

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

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

**Tabel 2 Lapsed (6‑aastased ja vanemad) – soovitused annuse eskaleerimiseks ja säilitavaks raviskeemiks**

| **Raviskeem** | **Tiitrimisfaas** | **Tavaline säilitusannus** |
| --- | --- | --- |
| **Lisaravi**- CYP3A4-indutseerivate ainetega (vt lõik 4.5) | **1. nädal** | **2. kuni 8. nädal** | **Patsiendid kehakaaluga20 kuni 55 kga** | **Patsiendid kehakaaluga > 55 kg** |
| 1 mg/kg ööpäevas(üks kord ööpäevas) | Suurendada **nädalase intervalliga** 1 mg/kg kaupa | 6 kuni 8 mg/kg ööpäevas(üks kord ööpäevas) | 300...500 mg ööpäevas(üks kord ööpäevas) |
| - ilma CYP3A4-indutseerivate aineteta | **1. + 2. nädal** | **≥ 3. nädal** | 6 kuni 8 mg/kg ööpäevas(üks kord ööpäevas) | 300...500 mg ööpäevas(üks kord ööpäevas) |
| 1 mg/kg ööpäevas(üks kord ööpäevas) | Suurendada **kahenädalase intervalliga** 1 mg/kg kaupa  |

**Märkus:**

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

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

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

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

*Ravi lõpetamine*

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

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

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

Märkus:

\* Kõik annused võetakse üks kord ööpäevas.

*Eakad*

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

*Neerukahjustusega patsiendid*

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

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

*Maksakahjustusega patsiendid*

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

Manustamisviis

Zonegran'i kõvakapslid on suukaudsed.

*Toidu mõju*

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

**4.3 Vastunäidustused**

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

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

**4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Seletamatu lööve

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

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

Epilepsiahood ravi lõpetamisel

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

Reaktsioonid sulfoonamiididele

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

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

Age müoopia ja sekundaarne kinnise nurga glaukoom

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

Enesetapuga seotud mõtted ja käitumine

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

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

Neerukivid

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

Metaboolne atsidoos

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

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

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

Metaboolne atsidoos võib viia hüperammoneemia tekkeni, mille esinemisest, nii entsefalopaatiaga kui ka ilma, on zonisamiidravi ajal teatatud. Hüperammoneemia tekkeoht on suurem patsientidel, kes võtavad samaaegselt teisi hüperammoneemiat põhjustavaid ravimeid (nt valproaat) või kellel esineb kaasuv uureatsükli häire või mitokondrite aktiivsuse vähenemine maksas. Patsientidel, kellel tekib zonisamiidravi ajal seletamatu letargia või vaimse seisundi muutus, tuleks kaaluda hüperammoneemilise entsefalopaatia võimalust ja mõõta vere ammooniumisisaldust.

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

Kuumarabandus

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

Pankreatiit

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

Rabdomüolüüs

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

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad kasutama ravi ajal Zonegran'iga ja ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6). Fertiilses eas naised, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, ei tohi Zonegran’i kasutada, välja arvatud, kui see on hädavajalik, ning vaid sel juhul, kui risk lootele on põhjendatav ravist saadava potentsiaalse kasuga.

Fertiilses eas naisi, keda ravitakse zonisamiidiga, peab arst nõustama. Naine peab olema täielikult informeeritud Zonegrani võimalikest mõjudest lootele ja mõistma seda ning enne ravi alustamist tuleb patsiendiga arutada neid riske ja ravist oodatavat kasu. Enne Zonegran-ravi alustamist fertiilses eas naisel tuleb kaaluda rasedustesti tegemist. Naised, kes planeerivad rasedust, peavad enne rasestumist ja enne rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist võtma oma arstiga ühendust, et hinnata uuesti ravi Zonegraniga ja kaaluda muid ravivõimalusi . Fertiilses eas naist tuleb nõustada, et ta võtaks koheselt ühendust oma arstiga, kui ta rasestub või arvab, et võib olla rase ja võtab Zonegrani.

Zonegran'iga patsiente raviv arst peab tagama patsientide täieliku teadlikkuse vajadusest kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ning otsustama kliinilise hindamise teel, kas suukaudsed rasestumisvastased vahendid või suukaudsete rasestumisvastaste vahendite komponentide annused on konkreetse patsiendi kliinilist seisundit arvestades piisavad.

Kehakaal

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

Lapsed

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

*Kuumarabandus ja dehüdratsioon*

Ülekuumenemise ja dehüdratsiooni vältimine lastel

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

Zonegran'i manustamisel lapsele:

• hoidke lapse keha jahedana, eriti kuuma ilmaga

• peab laps hoiduma rasketest kehalistest pingutustest, eriti kuuma ilmaga

• peab laps jooma palju külma vett

• ei tohi laps võtta järgmisi ravimeid:

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

**JÄRGMISTEL JUHTUDEL VAJAB LAPS KIIRESTI ARSTIABI**

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

• viige laps jahedasse, varjulisse kohta

• hoidke lapse nahk veega jahedana

• andke lapsele juua külma vett

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

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

*Kehakaal*

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

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

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

*Metaboolne atsidoos*

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

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

*Neerukivid*

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

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

*Maksa funktsioonihäire*

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

*Kognitiivsed häired*

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

**4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

*Zonegran'i toime tsütokroom P450 ensüümidele*

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

*Zonegran'i võimalik mõju teistele ravimitele*

*Epilepsiaravimid*

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

*Suukaudsed rasestumisvastased vahendid*

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

*Süsiniku anhüdraasi inhibiitorid*

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

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

*P-gp substraat*

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

*Ravimite võimalikud koostoimed Zonegran'iga*

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

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

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

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

**4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Rasestuda võivad naised

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

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

Fertiilses eas naisi, keda ravitakse zonisamiidiga, peab arst nõustama. Naine peab olema täielikult informeeritud Zonegrani võimalikest mõjudest lootele ja mõistma seda ning enne ravi alustamist tuleb patsiendiga arutada neid riske võrreldes ravist oodatava kasuga. Enne ravi alustamist zonisamiidiga tuleb fertiilses eas naistel kaaluda rasedustesti tegemist. Naised, kes planeerivad rasedust, peaksid enne rasestumist ja enne rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist võtma oma arstiga ühendust, et hinnata uuesti ravi zonisamiidiga ja kaaluda muid ravivõimalusi.

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

Rasedus

Zonegran'i kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Suurte kaasasündinud väärarengute ja närvisüsteemi arenguhäirete potentsiaalne risk inimestel on teadmata.

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

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

Imetamine

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

Fertiilsus

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

**4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Mõnel patsiendil võivad siiski tekkida uimasus või kontsentratsioonihäired, eriti ravi algul või pärast annuse suurendamist, mistõttu tuleb patsientidel soovitada olla ettevaatlik suurt tähelepanelikkust nõudvates tegevustes, nt autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel.

**4.8 Kõrvaltoimed**

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

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

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

Kõrvaltoimete tabel

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

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

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

| **Organsüsteemi klass**(MedDRA terminoloogia) | **Väga sage** | **Sage** | **Aeg-ajalt** | **Väga harv** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Infektsioonid ja infestatsioonid** |  |  | KopsupõletikKuseteede infektsioon |  |
| **Vere ja lümfisüsteemi häired** |  | Ekhümoos |  | AgranulotsütoosAplastiline aneemiaLeukotsütoosLeukopeeniaLümfadenopaatiaPantsütopeeniaTrombotsütopeenia |
| **Immuunsüstee­mi häired** |  | Ülitundlikkus |  | Ravimtekkene ülitundlikkussündroom Ravimist põhjustatud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega |
| **Ainevahetus- ja toitumishäired** | Anoreksia |  | Hüpokaleemia | Metaboolne atsidoosRenaalne atsidoos |
| **Psühhiaatrili­sed häired** | Rahutus ÄrrituvusSegasussei­sundDepressioon | Afektne labiilsusÄrevusUnetusPsühhootilised häired | VihaAgressiivsusEnesetapumõt­tedEnesetapukatsed | Hallutsinatsioonid |
| **Närvisüsteemi häired** | AtaksiaPearinglusMälu halvenemineUnisus | BradüfreeniaTähelepanuhäi­redNüstagmidParesteesiadKõnehäiredTreemor | Krambid | AmneesiaKooma*Grand mal* epilepsiahoodMüasteeniline sündroomPahaloomuline neuroleptiline sündroom*Status epilepticus* |
| **Silma kahjustused** | Diploopia |  |  | Kinnise nurga glaukoomSilmavaluMüoopiaNägemise hägustumineNägemisteravuse vähenemine |
| **Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired**  |  |  |  | DüspnoeAspiratsioonipneu­mooniaRespiratoorsed häiredAllergiline alveoliit |
| **Seedetrakti häired** |  | KõhuvaluKõhukinnisusDiarröaDüspepsiaIiveldus | Oksendamine | Pankreatiit |
| **Maksa ja sapiteede häired** |  |  | SapipõiepõletikSapikivitõbi | Hepatotsellulaarne kahjustus |
| **Naha ja nahaaluskoe kahjustused** |  | LööveKihelusAlopeetsia |  | HigitusMultiformne erüteemStevensi-Johnsoni sündroomEpidermise toksiline nekrolüüs |
| **Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused** |  |  |  | Rabdomüolüüs |
| **Neerude ja kuseteede häired** |  | Neerukivid | Kuseteede kivid | HüdronefroosNeerupuudulikkusUriini ebanormaalsus |
| **Üldised häired ja manustamisko­ha reaktsioonid** |  | VäsimusGripisarnane haigusPüreksiaPerifeerne turse |  |  |
| **Uuringud** | Bikarbonaadi sisalduse langus veres | Kehakaalu alanemine |  | Vere kreatiinfosfokinaasi taseme tõusVere kreatiniinitaseme tõusVere uureataseme tõusMaksafunktsiooni analüüside ebanormaalsus |
| **Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused**  |  |  |  | Kuumarabandus |

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

**Tabel 5 Kõrvaltoimed randomiseeritud, kontrollrühmaga monoteraapiauuringus, milles zonisamiidi võrreldi toimeainet prolongeeritult vabastatava karbamasepiiniga**

| **Organsüsteemi klass**(MedDRA terminoloogia†) | **Väga sage** | **Sage** | **Aeg-ajalt** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Infektsioonid ja infestatsioonid** |  |  | Kuseteede infektsioonKopsupõletik |
| **Vere ja lümfisüsteemi häired** |  |   | LeukopeeniaTrombotsütopeenia |
| **Ainevahetus- ja toitumishäired** |   | Isu halvenemine | Hüpokaleemia |
| **Psühhiaatrili­sed häired** |  | AgitatsioonDepressioonUnetusMeeleolu kõikumisedÄrevus | SegasusseisundÄge psühhoosAgressiivsusEnesetapumõttedHallutsinatsioonid |
| **Närvisüsteemi häired** |  | AtaksiaPearinglusMälu halvenemineUnisusBradüfreeniaTähelepanuhäi­redParesteesiad | NüstagmidKõnehäiredTreemorKrambid |
| **Silma kahjustused** |  | Diploopia |  |
| **Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired**  |  |  | Respiratoorsed häired |
| **Seedetrakti häired** |  | KõhukinnisusDiarröaDüspepsiaIiveldusOksendamine | Kõhuvalu |
| **Maksa ja sapiteede häired** |  |  | Äge koletsüstiit |
| **Naha ja nahaaluskoe kahjustused** |  | Lööve | KihelusEkhümoos |
| **Üldised häired ja manustamisko­ha reaktsioonid** |  | VäsimusPüreksiaÄrrituvus |  |
| **Uuringud** | Bikarbonaadi sisalduse langus veres | Kehakaalu alanemineVere kreatiinfosfokinaasi taseme tõusVere alaniini aminotransferaasi taseme tõusVere aspartaadi aminotransferaasi taseme tõus  | Uriinianalüüside kõrvalekalded |

† MedDRA versioon 13.1

Lisateave eripopulatsioonide kohta

*Eakad*

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

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

*Lapsed*

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

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc), kaudu.

**4.9 Üleannustamine**

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

*Ravi*

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

**5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

**5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

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

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

*Monoteraapia partsiaalsete epilepsiahoogude korral sekundaarse generaliseerumisega või ilma*

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

**Tabel 6 Efektiivsusega seotud tulemused monoteraapiauuringus 310**

|   | **Zonisamiid** | **Karbamasepiin** |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Arv (ravikavatsuslik populatsioon) | 281 | 300 |   |   |
| **6 kuud krambihoogudeta**  |   |   | Vahe | Usaldusvahemik95%  |
| Uuringuplaanile vastav populatsioon\*  | 79,4% | 83,7% | -4,5% | -12,2%; 3,1% |
| Ravikavatsuslik populatsioon  | 69,4% | 74,7% | -6,1% | -13,6%; 1,4% |
| ≤ 4 krambihoogu 3‑kuulisel ravieelsel perioodil | 71,7% | 75,7% | -4,0% | -11,7%; 3,7% |
| > 4 krambihoogu 3‑kuulisel ravieelsel perioodil | 52,9% | 68,9% | -15,9% | -37,5%; 5,6% |
| **12 kuud krambihoogudeta**  |   |   |   |   |
| Uuringuplaanile vastav populatsioon  | 67,6% | 74,7% | -7,9% | -17,2%; 1,5% |
| Ravikavatsuslik populatsioon  | 55,9% | 62,3% | -7,7%  | -16,1%; 0,7% |
| ≤ 4 krambihoogu 3‑kuulisel ravieelsel perioodil | 57,4% | 64,7% | -7,2% | -15,7%; 1,3% |
| > 4 krambihoogu 3‑kuulisel ravieelsel perioodil | 44,1% | 48,9% | -4,8% | -26,9%; 17,4% |
| **Krambihoogude alatüüp (6 kuud krambihoogudeta – uuringuplaanile vastav populatsioon)**  |  |  |  |  |
| Kõik partsiaalsed  | 76,4% | 86,0% | -9,6% | -19,2%; 0,0% |
| Lihtsad partsiaalsed  | 72,3% | 75,0% | -2,7% | -20,0%; 14,7% |
| Komplekssed partsiaalsed  | 76,9% | 93,0% | -16,1% | -26,3%; -5,9% |
| Kõik generaliseerunud toonilis-kloonilised | 78,9% | 81,6% |  -2,8% | -11,5%; 6,0% |
| Sekundaarsed toonilis-kloonilised | 77,4% | 80,0% | -2,6% | -12,4%; 7,1% |
| Generaliseerunud toonilis-kloonilised  | 85,7% | 92,0% | -6,3% | -23,1%; 10,5% |

\*Esmane tulemusnäitaja

*Lisaravi täiskasvanutel partsiaalsete epilepsiahoogude korral sekundaarse generaliseerumisega või ilma*

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

Lapsed

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

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

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

**5.2 Farmakokineetilised omadused**

*Imendumine*

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

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

*Jaotumine*

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

*Biotransformatsioon*

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

*Eritumine*

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

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

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

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

*Patsientide erirühmad*

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

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

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

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

**5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

Zonisamiid ei olnud genotoksiline ja sellel puudub kantserogeenne potentsiaal.

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

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

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

**6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

**6.1 Abiainete loetelu**

Kapsli sisu

mikrokristalliline tselluloos

hüdrogeenitud taimeõli (sojaoast)

naatriumlaurüülsulfaat

Kapsli kest

želatiin

titaandioksiid (E171)

šellak

propüleenglükool

kaaliumhüdroksiid

must raudoksiid (E172)

**6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

**6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

**6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Amdipharm Limited

Unit 17, Northwood House,

Northwood Crescent, Northwood,

Dublin 9, D09 V504,

Iirimaa

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/04/307/001

EU/1/04/307/005

EU/1/04/307/002

EU/1/04/307/013

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10/03/2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21/12/2009

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zonegran 50 mg kõvakapslid

**2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg zonisamiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

**3. RAVIMVorm**

Kõvakapsel.

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

**4. KLIINILISED ANDMED**

**4.1 Näidustused**

Zonegran on näidustatud

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

**4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Annustamine – täiskasvanud

*Annuse eskaleerimine ja säilitav ravi*

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

*Ravi lõpetamine*

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

**Tabel 1 Täiskasvanud – annuse eskaleerimise ja säilitava ravi soovitatav raviskeem**

| **Raviskeem** | **Tiitrimisetapp** | **Tavaline säilitava ravi annus** |
| --- | --- | --- |
| **Monoteraapia** – esmakordselt diagnoositud täiskasvanud patsiendid | **1. + 2. nädal** | **3. + 4. Nädal** | **5. + 6. nädal** | 300 mg ööpäevas(üks kord ööpäevas).Kui vajatakse suuremat annust: suurendada kahenädalaste intervallidega 100 mg võrra kuni maksimaalselt 500 mg‑ni. |
| 100 mg ööpäevas(üks kord ööpäevas) | 200 mg ööpäevas(üks kord ööpäevas) | 300 mg ööpäevas(üks kord ööpäevas) |
| **Lisaravi** - CYP3A4 indutseerivate ainetega(vt lõik 4.5) | **1. nädal** | **2. nädal** | **3. kuni 5. nädal** | 300 kuni 500 mg ööpäevas(üks kord ööpäevas või jagatuna kaheks annuseks). |
| 50 mg ööpäevas(jagatuna kaheks annuseks)  | 100 mg ööpäevas(jagatuna kaheks annuseks)  | Suurendada ühenädalaste intervallidega100 mg võrra |
| - ilma CYP3A4 indutseerivate aineteta; või neeru- või maksafunktsiooni puudulikkuse korral  | **1. + 2. nädal** | **3. + 4. Nädal** | **5. kuni 10. nädal** | 300 kuni 500 mg ööpäevas(üks kord ööpäevas või jagatuna kaheks annuseks).Mõnel patsiendil võib ravivastus tekkida väiksemate annustega. |
| 50 mg ööpäevas(jagatuna kaheks annuseks) | 100 mg ööpäevas(jagatuna kaheks annuseks) | Suurendada kahenädalaste intervallidegakuni 100 mg võrra |

Zonegran'i üldised annustamissoovitused patsientide erirühmades

*Lapsed (6‑aastased ja vanemad)*

*Annuse eskaleerimine ja säilitusannus*

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

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

**Tabel 2 Lapsed (6‑aastased ja vanemad) – soovitused annuse eskaleerimiseks ja säilitavaks raviskeemiks**

| **Raviskeem** | **Tiitrimisfaas** | **Tavaline säilitusannus** |
| --- | --- | --- |
| **Lisaravi**- CYP3A4-indutseerivate ainetega (vt lõik 4.5) | **1. nädal** | **2. kuni 8. nädal** | **Patsiendid kehakaaluga20 kuni 55 kga** | **Patsiendid kehakaaluga > 55 kg** |
| 1 mg/kg ööpäevas(üks kord ööpäevas) | Suurendada **nädalase intervalliga** 1 mg/kg kaupa | 6 kuni 8 mg/kg ööpäevas(üks kord ööpäevas) | 300...500 mg ööpäevas(üks kord ööpäevas) |
| - ilma CYP3A4-indutseerivate aineteta | **1. + 2. nädal** | **≥ 3. Nädal** | 6 kuni 8 mg/kg ööpäevas(üks kord ööpäevas) | 300...500 mg ööpäevas(üks kord ööpäevas) |
| 1 mg/kg ööpäevas(üks kord ööpäevas) | Suurendada **kahenädalase intervalliga** 1 mg/kg kaupa  |

**Märkus:**

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

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

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

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

*Ravi lõpetamine*

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

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

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

Märkus:

\* Kõik annused võetakse üks kord ööpäevas.

*Eakad*

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

*Neerukahjustusega patsiendid*

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

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

*Maksakahjustusega patsiendid*

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

Manustamisviis

Zonegran'i kõvakapslid on suukaudsed.

*Toidu mõju*

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

**4.3 Vastunäidustused**

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

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

**4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Seletamatu lööve

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

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

Epilepsiahood ravi lõpetamisel

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

Reaktsioonid sulfoonamiididele

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

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

Age müoopia ja sekundaarne kinnise nurga glaukoom

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

Enesetapuga seotud mõtted ja käitumine

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

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

Neerukivid

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

Metaboolne atsidoos

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

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

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

Metaboolne atsidoos võib viia hüperammoneemia tekkeni, mille esinemisest, nii entsefalopaatiaga kui ka ilma, on zonisamiidravi ajal teatatud. Hüperammoneemia tekkeoht on suurem patsientidel, kes võtavad samaaegselt teisi hüperammoneemiat põhjustavaid ravimeid (nt valproaat) või kellel esineb kaasuv uureatsükli häire või mitokondrite aktiivsuse vähenemine maksas. Patsientidel, kellel tekib zonisamiidravi ajal seletamatu letargia või vaimse seisundi muutus, tuleks kaaluda hüperammoneemilise entsefalopaatia võimalust ja mõõta vere ammooniumisisaldust.

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

Kuumarabandus

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

Pankreatiit

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

Rabdomüolüüs

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

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad kasutama ravi ajal Zonegran'iga ja ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6). Fertiilses eas naised, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, ei tohi Zonegran’i kasutada, välja arvatud, kui see on hädavajalik, ning vaid sel juhul, kui risk lootele on põhjendatav ravist saadava potentsiaalse kasuga.

Fertiilses eas naisi, keda ravitakse zonisamiidiga, peab arst nõustama. Naine peab olema täielikult informeeritud Zonegrani võimalikest mõjudest lootele ja mõistma seda ning enne ravi alustamist tuleb patsiendiga arutada neid riske ja ravist oodatavat kasu. Enne Zonegran-ravi alustamist fertiilses eas naisel tuleb kaaluda rasedustesti tegemist. Naised, kes planeerivad rasedust, peavad enne rasestumist ja enne rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist võtma oma arstiga ühendust, et hinnata uuesti ravi Zonegraniga ja kaaluda muid ravivõimalusi . Fertiilses eas naist tuleb nõustada, et ta võtaks koheselt ühendust oma arstiga, kui ta rasestub või arvab, et võib olla rase ja võtab Zonegrani.

 Zonegran'iga patsiente raviv arst peab tagama patsientide täieliku teadlikkuse vajadusest kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ning otsustama kliinilise hindamise teel, kas suukaudsed rasestumisvastased vahendid või suukaudsete rasestumisvastaste vahendite komponentide annused on konkreetse patsiendi kliinilist seisundit arvestades piisavad.

Kehakaal

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

Lapsed

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

*Kuumarabandus ja dehüdratsioon*

Ülekuumenemise ja dehüdratsiooni vältimine lastel

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

Zonegran'i manustamisel lapsele:

• hoidke lapse keha jahedana, eriti kuuma ilmaga

• peab laps hoiduma rasketest kehalistest pingutustest, eriti kuuma ilmaga

• peab laps jooma palju külma vett

• ei tohi laps võtta järgmisi ravimeid:

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

**JÄRGMISTEL JUHTUDEL VAJAB LAPS KIIRESTI ARSTIABI**

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

• viige laps jahedasse, varjulisse kohta

• hoidke lapse nahk veega jahedana

• andke lapsele juua külma vett

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

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

*Kehakaal*

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

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

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

*Metaboolne atsidoos*

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

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

*Neerukivid*

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

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

*Maksa funktsioonihäire*

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

*Kognitiivsed häired*

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

**4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

*Zonegran'i toime tsütokroom P450 ensüümidele*

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

*Zonegran'i võimalik mõju teistele ravimitele*

*Epilepsiaravimid*

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

*Suukaudsed rasestumisvastased vahendid*

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

*Süsiniku anhüdraasi inhibiitorid*

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

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

*P-gp substraat*

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

*Ravimite võimalikud koostoimed Zonegran'iga*

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

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

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

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

**4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Rasestuda võivad naised

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

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

Fertiilses eas naisi, keda ravitakse zonisamiidiga, peab arst nõustama. Naine peab olema täielikult informeeritud Zonegrani võimalikest mõjudest lootele ja mõistma seda ning enne ravi alustamist tuleb patsiendiga arutada neid riske võrreldes ravist oodatava kasuga. Enne ravi alustamist zonisamiidiga tuleb fertiilses eas naistel kaaluda rasedustesti tegemist. Naised, kes planeerivad rasedust, peaksid enne rasestumist ja enne rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist võtma oma arstiga ühendust, et hinnata uuesti ravi zonisamiidiga ja kaaluda muid ravivõimalusi.

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

Rasedus

Zonegran'i kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Suurte kaasasündinud väärarengute ja närvisüsteemi arenguhäirete potentsiaalne risk inimestel on teadmata.

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

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

Imetamine

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

Fertiilsus

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

**4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Mõnel patsiendil võivad siiski tekkida uimasus või kontsentratsioonihäired, eriti ravi algul või pärast annuse suurendamist, mistõttu tuleb patsientidel soovitada olla ettevaatlik suurt tähelepanelikkust nõudvates tegevustes, nt autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel.

**4.8 Kõrvaltoimed**

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

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

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

Kõrvaltoimete tabel

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

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

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

| **Organsüsteemi klass**(MedDRA terminoloogia) | **Väga sage** | **Sage** | **Aeg-ajalt** | **Väga harv** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Infektsioonid ja infestatsioonid** |  |  | KopsupõletikKuseteede infektsioon |  |
| **Vere ja lümfisüsteemi häired** |  | Ekhümoos |  | AgranulotsütoosAplastiline aneemiaLeukotsütoosLeukopeeniaLümfadenopaatiaPantsütopeeniaTrombotsütopeenia |
| **Immuunsüstee­mi häired** |  | Ülitundlikkus |  | Ravimtekkene ülitundlikkussündroom Ravimist põhjustatud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega |
| **Ainevahetus- ja toitumishäired** | Anoreksia |  | Hüpokaleemia | Metaboolne atsidoosRenaalne atsidoos |
| **Psühhiaatrili­sed häired** | Rahutus ÄrrituvusSegasussei­sundDepressioon | Afektne labiilsusÄrevusUnetusPsühhootilised häired | VihaAgressiivsusEnesetapumõt­tedEnesetapukatsed | Hallutsinatsioonid |
| **Närvisüsteemi häired** | AtaksiaPearinglusMälu halvenemineUnisus | BradüfreeniaTähelepanuhäi­redNüstagmidParesteesiadKõnehäiredTreemor | Krambid | AmneesiaKooma*Grand mal* epilepsiahoodMüasteeniline sündroomPahaloomuline neuroleptiline sündroom*Status epilepticus* |
| **Silma kahjustused** | Diploopia |  |  | Kinnise nurga glaukoomSilmavaluMüoopiaNägemise hägustumineNägemisteravuse vähenemine |
| **Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired**  |  |  |  | DüspnoeAspiratsioonipneu­mooniaRespiratoorsed häiredAllergiline alveoliit |
| **Seedetrakti häired** |  | KõhuvaluKõhukinnisusDiarröaDüspepsiaIiveldus | Oksendamine | Pankreatiit |
| **Maksa ja sapiteede häired** |  |  | SapipõiepõletikSapikivitõbi | Hepatotsellulaarne kahjustus |
| **Naha ja nahaaluskoe kahjustused** |  | LööveKihelusAlopeetsia |  | HigitusMultiformne erüteemStevensi-Johnsoni sündroomEpidermise toksiline nekrolüüs |
| **Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused** |  |  |  | Rabdomüolüüs |
| **Neerude ja kuseteede häired** |  | Neerukivid | Kuseteede kivid | HüdronefroosNeerupuudulikkusUriini ebanormaalsus |
| **Üldised häired ja manustamisko­ha reaktsioonid** |  | VäsimusGripisarnane haigusPüreksiaPerifeerne turse |  |  |
| **Uuringud** | Bikarbonaadi sisalduse langus veres | Kehakaalu alanemine |  | Vere kreatiinfosfokinaasi taseme tõusVere kreatiniinitaseme tõusVere uureataseme tõusMaksafunktsiooni analüüside ebanormaalsus |
| **Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused**  |  |  |  | Kuumarabandus |

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

**Tabel 5 Kõrvaltoimed randomiseeritud, kontrollrühmaga monoteraapiauuringus, milles zonisamiidi võrreldi toimeainet prolongeeritult vabastatava karbamasepiiniga**

| **Organsüsteemi klass**(MedDRA terminoloogia†) | **Väga sage** | **Sage** | **Aeg-ajalt** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Infektsioonid ja infestatsioonid** |  |  | Kuseteede infektsioonKopsupõletik |
| **Vere ja lümfisüsteemi häired** |  |   | LeukopeeniaTrombotsütopeenia |
| **Ainevahetus- ja toitumishäired** |   | Isu halvenemine | Hüpokaleemia |
| **Psühhiaatrili­sed häired** |  | AgitatsioonDepressioonUnetusMeeleolu kõikumisedÄrevus | SegasusseisundÄge psühhoosAgressiivsusEnesetapumõttedHallutsinatsioonid |
| **Närvisüsteemi häired** |  | AtaksiaPearinglusMälu halvenemineUnisusBradüfreeniaTähelepanuhäi­redParesteesiad | NüstagmidKõnehäiredTreemorKrambid |
| **Silma kahjustused** |  | Diploopia |  |
| **Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired**  |  |  | Respiratoorsed häired |
| **Seedetrakti häired** |  | KõhukinnisusDiarröaDüspepsiaIiveldusOksendamine | Kõhuvalu |
| **Maksa ja sapiteede häired** |  |  | Äge koletsüstiit |
| **Naha ja nahaaluskoe kahjustused** |  | Lööve | KihelusEkhümoos |
| **Üldised häired ja manustamisko­ha reaktsioonid** |  | VäsimusPüreksiaÄrrituvus |  |
| **Uuringud** | Bikarbonaadi sisalduse langus veres | Kehakaalu alanemineVere kreatiinfosfokinaasi taseme tõusVere alaniini aminotransferaasi taseme tõusVere aspartaadi aminotransferaasi taseme tõus  | Uriinianalüüside kõrvalekalded |

† MedDRA versioon 13.1

Lisateave eripopulatsioonide kohta

*Eakad*

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

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

*Lapsed*

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

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc), kaudu.

**4.9 Üleannustamine**

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

*Ravi*

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

**5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

**5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

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

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

*Monoteraapia partsiaalsete epilepsiahoogude korral sekundaarse generaliseerumisega või ilma*

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

**Tabel 6 Efektiivsusega seotud tulemused monoteraapiauuringus 310**

|   | **Zonisamiid** | **Karbamasepiin** |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Arv (ravikavatsuslik populatsioon) | 281 | 300 |   |   |
| **6 kuud krambihoogudeta**  |   |   | Vahe | Usaldusvahemik95%  |
| Uuringuplaanile vastav populatsioon\*  | 79,4% | 83,7% | -4,5% | -12,2%; 3,1% |
| Ravikavatsuslik populatsioon  | 69,4% | 74,7% | -6,1% | -13,6%; 1,4% |
| ≤ 4 krambihoogu 3‑kuulisel ravieelsel perioodil | 71,7% | 75,7% | -4,0% | -11,7%; 3,7% |
| > 4 krambihoogu 3‑kuulisel ravieelsel perioodil | 52,9% | 68,9% | -15,9% | -37,5%; 5,6% |
| **12 kuud krambihoogudeta**  |   |   |   |   |
| Uuringuplaanile vastav populatsioon  | 67,6% | 74,7% | -7,9% | -17,2%; 1,5% |
| Ravikavatsuslik populatsioon  | 55,9% | 62,3% | -7,7%  | -16,1%; 0,7% |
| ≤ 4 krambihoogu 3‑kuulisel ravieelsel perioodil | 57,4% | 64,7% | -7,2% | -15,7%; 1,3% |
| > 4 krambihoogu 3‑kuulisel ravieelsel perioodil | 44,1% | 48,9% | -4,8% | -26,9%; 17,4% |
| **Krambihoogude alatüüp (6 kuud krambihoogudeta – uuringuplaanile vastav populatsioon)**  |  |  |  |  |
| Kõik partsiaalsed  | 76,4% | 86,0% | -9,6% | -19,2%; 0,0% |
| Lihtsad partsiaalsed  | 72,3% | 75,0% | -2,7% | -20,0%; 14,7% |
| Komplekssed partsiaalsed  | 76,9% | 93,0% | -16,1% | -26,3%; -5,9% |
| Kõik generaliseerunud toonilis-kloonilised | 78,9% | 81,6% |  -2,8% | -11,5%; 6,0% |
| Sekundaarsed toonilis-kloonilised | 77,4% | 80,0% | -2,6% | -12,4%; 7,1% |
| Generaliseerunud toonilis-kloonilised  | 85,7% | 92,0% | -6,3% | -23,1%; 10,5% |

\*Esmane tulemusnäitaja

*Lisaravi täiskasvanutel partsiaalsete epilepsiahoogude korral sekundaarse generaliseerumisega või ilma*

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

Lapsed

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

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

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

**5.2 Farmakokineetilised omadused**

*Imendumine*

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

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

*Jaotumine*

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

*Biotransformatsioon*

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

*Eritumine*

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

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

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

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

*Patsientide erirühmad*

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

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

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

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

**5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

Zonisamiid ei olnud genotoksiline ja sellel puudub kantserogeenne potentsiaal.

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

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

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

**6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

**6.1 Abiainete loetelu**

Kapsli sisu

mikrokristalliline tselluloos

hüdrogeenitud taimeõli (sojaoast)

naatriumlaurüülsulfaat

Kapsli kest

želatiin

titaandioksiid (E171)

šellak

propüleenglükool

kaaliumhüdroksiid

must raudoksiid (E172)

**6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

**6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

**6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Amdipharm Limited

Unit 17, Northwood House,

Northwood Crescent, Northwood,

Dublin 9, D09 V504,

Iirimaa

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/04/307/010

EU/1/04/307/009

EU/1/04/307/003

EU/1/04/307/012

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10/03/2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21/12/2009

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zonegran 100 mg kõvakapslid

**2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg zonisamiidi.

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

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks kõvakapsel sisaldab 3 mg hüdrogeenitud taimeõli (sojaoast)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

**3. RAVIMVorm**

Kõvakapsel.

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

**4. KLIINILISED ANDMED**

**4.1 Näidustused**

Zonegran on näidustatud

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

**4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Annustamine – täiskasvanud

*Annuse eskaleerimine ja säilitav ravi*

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

*Ravi lõpetamine*

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

**Tabel 1 Täiskasvanud – annuse eskaleerimise ja säilitava ravi soovitatav raviskeem**

| **Raviskeem** | **Tiitrimisetapp** | **Tavaline säilitava ravi annus** |
| --- | --- | --- |
| **Monoteraapia** – esmakordselt diagnoositud täiskasvanud patsiendid | **1. + 2. nädal** | **3. + 4. nädal** | **5. + 6. nädal** | 300 mg ööpäevas(üks kord ööpäevas).Kui vajatakse suuremat annust: suurendada kahenädalaste intervallidega 100 mg võrra kuni maksimaalselt 500 mg‑ni. |
| 100 mg ööpäevas(üks kord ööpäevas) | 200 mg ööpäevas(üks kord ööpäevas) | 300 mg ööpäevas(üks kord ööpäevas) |
| **Lisaravi** - CYP3A4 indutseerivate ainetega(vt lõik 4.5) | **1. nädal** | **2. nädal** | **3. kuni 5. nädal** | 300 kuni 500 mg ööpäevas(üks kord ööpäevas või jagatuna kaheks annuseks). |
| 50 mg ööpäevas(jagatuna kaheks annuseks)  | 100 mg ööpäevas(jagatuna kaheks annuseks)  | Suurendada ühenädalaste intervallidega100 mg võrra |
| - ilma CYP3A4 indutseerivate aineteta; või neeru- või maksafunktsiooni puudulikkuse korral  | **1. + 2. nädal** | **3. + 4. nädal** | **5. kuni 10. nädal** | 300 kuni 500 mg ööpäevas(üks kord ööpäevas või jagatuna kaheks annuseks).Mõnel patsiendil võib ravivastus tekkida väiksemate annustega. |
| 50 mg ööpäevas(jagatuna kaheks annuseks) | 100 mg ööpäevas(jagatuna kaheks annuseks) | Suurendada kahenädalaste intervallidegakuni 100 mg võrra |

Zonegran'i üldised annustamissoovitused patsientide erirühmades

*Lapsed (6‑aastased ja vanemad)*

*Annuse eskaleerimine ja säilitusannus*

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

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

**Tabel 2 Lapsed (6‑aastased ja vanemad) – soovitused annuse eskaleerimiseks ja säilitavaks raviskeemiks**

| **Raviskeem** | **Tiitrimisfaas** | **Tavaline säilitusannus** |
| --- | --- | --- |
| **Lisaravi**- CYP3A4-indutseerivate ainetega (vt lõik 4.5) | **1. nädal** | **2. kuni 8. nädal** | **Patsiendid kehakaaluga20 kuni 55 kga** | **Patsiendid kehakaaluga > 55 kg** |
| 1 mg/kg ööpäevas(üks kord ööpäevas) | Suurendada **nädalase intervalliga** 1 mg/kg kaupa | 6 kuni 8 mg/kg ööpäevas(üks kord ööpäevas) | 300...500 mg ööpäevas(üks kord ööpäevas) |
| - ilma CYP3A4-indutseerivate aineteta | **1. + 2. nädal** | **≥ 3. nädal** | 6 kuni 8 mg/kg ööpäevas(üks kord ööpäevas) | 300...500 mg ööpäevas(üks kord ööpäevas) |
| 1 mg/kg ööpäevas(üks kord ööpäevas) | Suurendada **kahenädalase intervalliga** 1 mg/kg kaupa  |

**Märkus:**

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

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

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

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

*Ravi lõpetamine*

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

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

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

Märkus:

\* Kõik annused võetakse üks kord ööpäevas.

*Eakad*

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

*Neerukahjustusega patsiendid*

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

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

*Maksakahjustusega patsiendid*

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

Manustamisviis

Zonegran'i kõvakapslid on suukaudsed.

*Toidu mõju*

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

**4.3 Vastunäidustused**

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

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

**4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Seletamatu lööve

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

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

Epilepsiahood ravi lõpetamisel

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

Reaktsioonid sulfoonamiididele

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

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

Age müoopia ja sekundaarne kinnise nurga glaukoom

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

Enesetapuga seotud mõtted ja käitumine

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

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

Neerukivid

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

Metaboolne atsidoos

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

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

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

Metaboolne atsidoos võib viia hüperammoneemia tekkeni, mille esinemisest, nii entsefalopaatiaga kui ka ilma, on zonisamiidravi ajal teatatud. Hüperammoneemia tekkeoht on suurem patsientidel, kes võtavad samaaegselt teisi hüperammoneemiat põhjustavaid ravimeid (nt valproaat) või kellel esineb kaasuv uureatsükli häire või mitokondrite aktiivsuse vähenemine maksas. Patsientidel, kellel tekib zonisamiidravi ajal seletamatu letargia või vaimse seisundi muutus, tuleks kaaluda hüperammoneemilise entsefalopaatia võimalust ja mõõta vere ammooniumisisaldust.

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

Kuumarabandus

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

Pankreatiit

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

Rabdomüolüüs

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

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad kasutama ravi ajal Zonegran'iga ja ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6). Fertiilses eas naised, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, ei tohi Zonegran’i kasutada, välja arvatud, kui see on hädavajalik, ning vaid sel juhul, kui risk lootele on põhjendatav ravist saadava potentsiaalse kasuga.

Fertiilses eas naisi, keda ravitakse zonisamiidiga, peab arst nõustama. Naine peab olema täielikult informeeritud Zonegrani võimalikest mõjudest lootele ja mõistma seda ning enne ravi alustamist tuleb patsiendiga arutada neid riske ja ravist oodatavat kasu. Enne Zonegran-ravi alustamist fertiilses eas naisel tuleb kaaluda rasedustesti tegemist. Naised, kes planeerivad rasedust, peavad enne rasestumist ja enne rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist võtma oma arstiga ühendust, et hinnata uuesti ravi Zonegraniga ja kaaluda muid ravivõimalusi . Fertiilses eas naist tuleb nõustada, et ta võtaks koheselt ühendust oma arstiga, kui ta rasestub või arvab, et võib olla rase ja võtab Zonegrani.

 Zonegran'iga patsiente raviv arst peab tagama patsientide täieliku teadlikkuse vajadusest kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ning otsustama kliinilise hindamise teel, kas suukaudsed rasestumisvastased vahendid või suukaudsete rasestumisvastaste vahendite komponentide annused on konkreetse patsiendi kliinilist seisundit arvestades piisavad.

Kehakaal

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

Lapsed

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

*Kuumarabandus ja dehüdratsioon*

Ülekuumenemise ja dehüdratsiooni vältimine lastel

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

Zonegran'i manustamisel lapsele:

• hoidke lapse keha jahedana, eriti kuuma ilmaga

• peab laps hoiduma rasketest kehalistest pingutustest, eriti kuuma ilmaga

• peab laps jooma palju külma vett

• ei tohi laps võtta järgmisi ravimeid:

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

**JÄRGMISTEL JUHTUDEL VAJAB LAPS KIIRESTI ARSTIABI**

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

• viige laps jahedasse, varjulisse kohta

• hoidke lapse nahk veega jahedana

• andke lapsele juua külma vett

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

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

*Kehakaal*

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

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

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

*Metaboolne atsidoos*

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

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

*Neerukivid*

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

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

*Maksa funktsioonihäire*

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

*Kognitiivsed häired*

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

Abiained

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

**4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

*Zonegran'i toime tsütokroom P450 ensüümidele*

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

*Zonegran'i võimalik mõju teistele ravimitele*

*Epilepsiaravimid*

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

*Suukaudsed rasestumisvastased vahendid*

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

*Süsiniku anhüdraasi inhibiitorid*

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

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

*P-gp substraat*

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

*Ravimite võimalikud koostoimed Zonegran'iga*

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

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

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

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

**4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Rasestuda võivad naised

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

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

Fertiilses eas naisi, keda ravitakse zonisamiidiga, peab arst nõustama. Naine peab olema täielikult informeeritud Zonegrani võimalikest mõjudest lootele ja mõistma seda ning enne ravi alustamist tuleb patsiendiga arutada neid riske võrreldes ravist oodatava kasuga. Enne ravi alustamist zonisamiidiga tuleb fertiilses eas naistel kaaluda rasedustesti tegemist. Naised, kes planeerivad rasedust, peaksid enne rasestumist ja enne rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist võtma oma arstiga ühendust, et hinnata uuesti ravi zonisamiidiga ja kaaluda muid ravivõimalusi.

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

Rasedus

Zonegran'i kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Suurte kaasasündinud väärarengute ja närvisüsteemi arenguhäirete potentsiaalne risk inimestel on teadmata.

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

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

Imetamine

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

Fertiilsus

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

**4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Mõnel patsiendil võivad siiski tekkida uimasus või kontsentratsioonihäired, eriti ravi algul või pärast annuse suurendamist, mistõttu tuleb patsientidel soovitada olla ettevaatlik suurt tähelepanelikkust nõudvates tegevustes, nt autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel.

**4.8 Kõrvaltoimed**

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

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

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

Kõrvaltoimete tabel

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

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

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

| **Organsüsteemi klass**(MedDRA terminoloogia) | **Väga sage** | **Sage** | **Aeg-ajalt** | **Väga harv** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Infektsioonid ja infestatsioonid** |  |  | KopsupõletikKuseteede infektsioon |  |
| **Vere ja lümfisüsteemi häired** |  | Ekhümoos |  | AgranulotsütoosAplastiline aneemiaLeukotsütoosLeukopeeniaLümfadenopaatiaPantsütopeeniaTrombotsütopeenia |
| **Immuunsüstee­mi häired** |  | Ülitundlikkus |  | Ravimtekkene ülitundlikkussündroom Ravimist põhjustatud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega |
| **Ainevahetus- ja toitumishäired** | Anoreksia |  | Hüpokaleemia | Metaboolne atsidoosRenaalne atsidoos |
| **Psühhiaatrili­sed häired** | Rahutus ÄrrituvusSegasussei­sundDepressioon | Afektne labiilsusÄrevusUnetusPsühhootilised häired | VihaAgressiivsusEnesetapumõt­tedEnesetapukatsed | Hallutsinatsioonid |
| **Närvisüsteemi häired** | AtaksiaPearinglusMälu halvenemineUnisus | BradüfreeniaTähelepanuhäi­redNüstagmidParesteesiadKõnehäiredTreemor | Krambid | AmneesiaKooma*Grand mal* epilepsiahoodMüasteeniline sündroomPahaloomuline neuroleptiline sündroom*Status epilepticus* |
| **Silma kahjustused** | Diploopia |  |  | Kinnise nurga glaukoomSilmavaluMüoopiaNägemise hägustumineNägemisteravuse vähenemine |
| **Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired**  |  |  |  | DüspnoeAspiratsioonipneu­mooniaRespiratoorsed häiredAllergiline alveoliit |
| **Seedetrakti häired** |  | KõhuvaluKõhukinnisusDiarröaDüspepsiaIiveldus | Oksendamine | Pankreatiit |
| **Maksa ja sapiteede häired** |  |  | SapipõiepõletikSapikivitõbi | Hepatotsellulaarne kahjustus |
| **Naha ja nahaaluskoe kahjustused** |  | LööveKihelusAlopeetsia |  | HigitusMultiformne erüteemStevensi-Johnsoni sündroomEpidermise toksiline nekrolüüs |
| **Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused** |  |  |  | Rabdomüolüüs |
| **Neerude ja kuseteede häired** |  | Neerukivid | Kuseteede kivid | HüdronefroosNeerupuudulikkusUriini ebanormaalsus |
| **Üldised häired ja manustamisko­ha reaktsioonid** |  | VäsimusGripisarnane haigusPüreksiaPerifeerne turse |  |  |
| **Uuringud** | Bikarbonaadi sisalduse langus veres | Kehakaalu alanemine |  | Vere kreatiinfosfokinaasi taseme tõusVere kreatiniinitaseme tõusVere uureataseme tõusMaksafunktsiooni analüüside ebanormaalsus |
| **Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused**  |  |  |  | Kuumarabandus |

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

**Tabel 5 Kõrvaltoimed randomiseeritud, kontrollrühmaga monoteraapiauuringus, milles zonisamiidi võrreldi toimeainet prolongeeritult vabastatava karbamasepiiniga**

| **Organsüsteemi klass**(MedDRA terminoloogia†) | **Väga sage** | **Sage** | **Aeg-ajalt** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Infektsioonid ja infestatsioonid** |  |  | Kuseteede infektsioonKopsupõletik |
| **Vere ja lümfisüsteemi häired** |  |   | LeukopeeniaTrombotsütopeenia |
| **Ainevahetus- ja toitumishäired** |   | Isu halvenemine | Hüpokaleemia |
| **Psühhiaatrili­sed häired** |  | AgitatsioonDepressioonUnetusMeeleolu kõikumisedÄrevus | SegasusseisundÄge psühhoosAgressiivsusEnesetapumõttedHallutsinatsioonid |
| **Närvisüsteemi häired** |  | AtaksiaPearinglusMälu halvenemineUnisusBradüfreeniaTähelepanuhäi­redParesteesiad | NüstagmidKõnehäiredTreemorKrambid |
| **Silma kahjustused** |  | Diploopia |  |
| **Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired**  |  |  | Respiratoorsed häired |
| **Seedetrakti häired** |  | KõhukinnisusDiarröaDüspepsiaIiveldusOksendamine | Kõhuvalu |
| **Maksa ja sapiteede häired** |  |  | Äge koletsüstiit |
| **Naha ja nahaaluskoe kahjustused** |  | Lööve | KihelusEkhümoos |
| **Üldised häired ja manustamisko­ha reaktsioonid** |  | VäsimusPüreksiaÄrrituvus |  |
| **Uuringud** | Bikarbonaadi sisalduse langus veres | Kehakaalu alanemineVere kreatiinfosfokinaasi taseme tõusVere alaniini aminotransferaasi taseme tõusVere aspartaadi aminotransferaasi taseme tõus  | Uriinianalüüside kõrvalekalded |

† MedDRA versioon 13.1

Lisateave eripopulatsioonide kohta

*Eakad*

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

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

*Lapsed*

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

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc), kaudu.

**4.9 Üleannustamine**

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

*Ravi*

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

**5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

**5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

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

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

*Monoteraapia partsiaalsete epilepsiahoogude korral sekundaarse generaliseerumisega või ilma*

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

**Tabel 6 Efektiivsusega seotud tulemused monoteraapiauuringus 310**

|   | **Zonisamiid** | **Karbamasepiin** |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Arv (ravikavatsuslik populatsioon) | 281 | 300 |   |   |
| **6 kuud krambihoogudeta**  |   |   | Vahe | Usaldusvahemik95%  |
| Uuringuplaanile vastav populatsioon\*  | 79,4% | 83,7% | -4,5% | -12,2%; 3,1% |
| Ravikavatsuslik populatsioon  | 69,4% | 74,7% | -6,1% | -13,6%; 1,4% |
| ≤ 4 krambihoogu 3‑kuulisel ravieelsel perioodil | 71,7% | 75,7% | -4,0% | -11,7%; 3,7% |
| > 4 krambihoogu 3‑kuulisel ravieelsel perioodil | 52,9% | 68,9% | -15,9% | -37,5%; 5,6% |
| **12 kuud krambihoogudeta**  |   |   |   |   |
| Uuringuplaanile vastav populatsioon  | 67,6% | 74,7% | -7,9% | -17,2%; 1,5% |
| Ravikavatsuslik populatsioon  | 55,9% | 62,3% | -7,7%  | -16,1%; 0,7% |
| ≤ 4 krambihoogu 3‑kuulisel ravieelsel perioodil | 57,4% | 64,7% | -7,2% | -15,7%; 1,3% |
| > 4 krambihoogu 3‑kuulisel ravieelsel perioodil | 44,1% | 48,9% | -4,8% | -26,9%; 17,4% |
| **Krambihoogude alatüüp (6 kuud krambihoogudeta – uuringuplaanile vastav populatsioon)**  |  |  |  |  |
| Kõik partsiaalsed  | 76,4% | 86,0% | -9,6% | -19,2%; 0,0% |
| Lihtsad partsiaalsed  | 72,3% | 75,0% | -2,7% | -20,0%; 14,7% |
| Komplekssed partsiaalsed  | 76,9% | 93,0% | -16,1% | -26,3%; -5,9% |
| Kõik generaliseerunud toonilis-kloonilised | 78,9% | 81,6% |  -2,8% | -11,5%; 6,0% |
| Sekundaarsed toonilis-kloonilised | 77,4% | 80,0% | -2,6% | -12,4%; 7,1% |
| Generaliseerunud toonilis-kloonilised  | 85,7% | 92,0% | -6,3% | -23,1%; 10,5% |

\*Esmane tulemusnäitaja

*Lisaravi täiskasvanutel partsiaalsete epilepsiahoogude korral sekundaarse generaliseerumisega või ilma*

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

Lapsed

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

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

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

**5.2 Farmakokineetilised omadused**

*Imendumine*

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

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

*Jaotumine*

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

*Biotransformatsioon*

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

*Eritumine*

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

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

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

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

*Patsientide erirühmad*

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

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

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

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

**5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

Zonisamiid ei olnud genotoksiline ja sellel puudub kantserogeenne potentsiaal.

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

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

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

**6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

**6.1 Abiainete loetelu**

Kapsli sisu

mikrokristalliline tselluloos

hüdrogeenitud taimeõli (sojaoast)

naatriumlaurüülsulfaat

Kapsli kest

želatiin

titaandioksiid (E171)

alluurpunane AC (E129)

päikeseloojangukollane FCF (E110)

šellak

propüleenglükool

kaaliumhüdroksiid

must raudoksiid (E172)

**6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

**6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

**6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Amdipharm Limited

Unit 17, Northwood House,

Northwood Crescent, Northwood,

Dublin 9, D09 V504,

Iirimaa

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/04/307/006

EU/1/04/307/004

EU/1/04/307/011

EU/1/04/307/007

EU/1/04/307/008

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10/03/2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21/12/2009

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

**II LISA**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

# A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

SKYEPHARMA PRODUCTION S.A.S.

Zone Industrielle Chesnes Ouest,

55 rue du Montmurier,

SAINT QUENTIN FALLAVIER,

38070, PRANTSUSMAA

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Saksamaa

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

# B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

# C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

* **Perioodilised ohutusaruanded**

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

# D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

* **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

**III LISA**

**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

# A. PAKENDI MÄRGISTUS

|  |
| --- |
| **VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VÄLISPAKEND** |

|  |
| --- |
| **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS** |

Zonegran 25 mg kõvakapslid

zonisamiid

|  |
| --- |
| **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS** |

Üks kõvakapsel sisaldab 25 mg zonisamiidi

|  |
| --- |
| **3. ABIAINED** |

Hüdrogeenitud taimeõli (sojaoast)

|  |
| --- |
| **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS** |

14 kõvakapslit

28 kõvakapslit

56 kõvakapslit

84 kõvakapslit

|  |
| --- |
| **5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)** |

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

|  |
| --- |
| **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)** |

|  |
| --- |
| **8. KÕLBLIKKUSAEG** |

Kõlblik kuni:

|  |
| --- |
| **9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED** |

Hoida temperatuuril kuni 30 ºC.

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

|  |
| --- |
| **11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS** |

Amdipharm Limited

Unit 17, Northwood House,

Northwood Crescent, Northwood,

Dublin 9, D09 V504,

Iirimaa

|  |
| --- |
| **12. MÜÜGILOA NUMBER**  |

EU/1/04/307/001 14 kapslit

EU/1/04/307/005 28 kapslit

EU/1/04/307/002 56 kapslit

EU/1/04/307/013 84 kapslit

|  |
| --- |
| **13. PARTII NUMBER** |

Partii nr:

|  |
| --- |
| **14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED** |

Retseptiravim

|  |
| --- |
| **15. KASUTUSJUHEND** |

|  |
| --- |
| **16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)** |

Zonegran 25 mg

|  |
| --- |
| **17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood** |

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

|  |
| --- |
| **18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**  |

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL****Blisterpakend** |

|  |
| --- |
| **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS** |

Zonegran 25 mg kõvakapslid

zonisamiid

|  |
| --- |
| **2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**  |

Amdipharm

|  |
| --- |
| **3. KÕLBLIKKUSAEG** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. PARTII NUMBER** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. MUU** |

|  |
| --- |
| **VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VÄLISPAKEND**  |

|  |
| --- |
| **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS** |

Zonegran 50 mg kõvakapslid

zonisamiid

|  |
| --- |
| **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS** |

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg zonisamiidi

|  |
| --- |
| **3. ABIAINED** |

Hüdrogeenitud taimeõli (sojaoast)

|  |
| --- |
| **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS** |

14 kõvakapslit

28 kõvakapslit

56 kõvakapslit

84 kõvakapslit

|  |
| --- |
| **5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)** |

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

|  |
| --- |
| **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)** |

|  |
| --- |
| **8. KÕLBLIKKUSAEG** |

Kõlblik kuni:

|  |
| --- |
| **9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED** |

Hoida temperatuuril kuni 30 ºC.

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

|  |
| --- |
| **11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS** |

Amdipharm Limited

Unit 17, Northwood House,

Northwood Crescent, Northwood,

Dublin 9, D09 V504,

Iirimaa

|  |
| --- |
| **12. MÜÜGILOA NUMBER**  |

EU/1/04/307/010 14 kapslit

EU/1/04/307/009 28 kapslit

EU/1/04/307/003 56 kapslit

EU/1/04/307/012 84 kapslit

|  |
| --- |
| **13. PARTII NUMBER** |

Partii nr:

|  |
| --- |
| **14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED** |

Retseptiravim

|  |
| --- |
| **15. KASUTUSJUHEND** |

|  |
| --- |
| **16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)** |

Zonegran 50 mg

|  |
| --- |
| **17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood** |

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

|  |
| --- |
| **18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**  |

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL****Blisterpakend** |

|  |
| --- |
| **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS** |

Zonegran 50 mg kõvakapslid

zonisamiid

|  |
| --- |
| **2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**  |

Amdipharm

|  |
| --- |
| **3. KÕLBLIKKUSAEG** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. PARTII NUMBER** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. MUU** |

|  |
| --- |
| **VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VÄLISPAKEND**  |

|  |
| --- |
| **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS** |

Zonegran 100 mg kõvakapslid

zonisamiid

|  |
| --- |
| **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS** |

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg zonisamiidi

|  |
| --- |
| **3. ABIAINED** |

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

|  |
| --- |
| **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS** |

28 kõvakapslit

56 kõvakapslit

84 kõvakapslit

98 kõvakapslit

196 kõvakapslit

|  |
| --- |
| **5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)** |

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

|  |
| --- |
| **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)** |

|  |
| --- |
| **8. KÕLBLIKKUSAEG** |

Kõlblik kuni:

|  |
| --- |
| **9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED** |

Hoida temperatuuril kuni 30 ºC.

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

|  |
| --- |
| **11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS** |

Amdipharm Limited

Unit 17, Northwood House,

Northwood Crescent, Northwood,

Dublin 9, D09 V504,

Iirimaa

|  |
| --- |
| **12. MÜÜGILOA NUMBER**  |

EU/1/04/307/006 28 kapslit

EU/1/04/307/004 56 kapslit

EU/1/04/307/011 84 kapslit

EU/1/04/307/007 98 kapslit

EU/1/04/307/008 196 kapslit

|  |
| --- |
| **13. PARTII NUMBER** |

Partii nr:

|  |
| --- |
| **14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED** |

Retseptiravim

|  |
| --- |
| **15. KASUTUSJUHEND** |

|  |
| --- |
| **16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)** |

Zonegran 100 mg

|  |
| --- |
| **17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood** |

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

|  |
| --- |
| **18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**  |

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL****Blisterpakend** |

|  |
| --- |
| **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS** |

Zonegran 100 mg kõvakapslid

zonisamiid

|  |
| --- |
| **2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**  |

Amdipharm

|  |
| --- |
| **3. KÕLBLIKKUSAEG** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. PARTII NUMBER** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. MUU** |

# B. PAKENDI INFOLEHT

**Pakendi infoleht: teave kasutajale**

**Zonegran 25 mg kõvakapslid**

**Zonegran 50 mg kõvakapslid**

**Zonegran 100 mg kõvakapslid**

Zonisamiid

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

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

**Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Zonegran ja milleks seda kasutatakse

2. Mida on vaja teada enne Zonegran'i kasutamist

3. Kuidas Zonegran'i kasutada

4. Võimalikud kõrvaltoimed

5. Kuidas Zonegran'i säilitada

6. Pakendi sisu ja muu teave

**1. Mis ravim on Zonegran ja milleks seda kasutatakse**

Zonegran sisaldab toimeainena zonisamiidi ning seda kasutatakse epilepsiaravimina.

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

Zonegran'i võib kasutada

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

**2. Mida on vaja teada enne Zonegran'i kasutamist**

**Ärge kasutage Zonegran'i:**

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

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

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

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

Zonegran’i kasutamine võib põhjustada vere suurt ammooniumisisaldust, mis võib viia muutusteni aju talitluses, eriti juhul, kui te võtate ka teisi vere ammooniumisisaldust suurendavaid ravimeid (näiteks valproaati) või kui teil on pärilik haigus, mis põhjustab ammooniumi kuhjumist organismis (uureatsükli häire), või kui teil on maksatalitluse häire. Kui te tunnete end ebatavaliselt uimasena või olete segaduses, rääkige sellest kohe oma arstile.

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

* olete kuni 12‑aastane, sest teil võib olla suurem *higistamise vähenemise, kuumarabanduse, kopsupõletiku ja maksahäirete* tekkimise risk. Kui olete alla 6‑aastane, ei ole Zonegran'i kasutamine teile soovitatav;
* olete eakas, sest võib osutuda vajalikuks muuta teie Zonegran'i annust ning teil võivad Zonegran'i võtmisel suurema tõenäosusega tekkida allergilised reaktsioonid, raske nahalööve, säärte ja jalalabade turse ning kihelus (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“);
* teil on maksaga probleeme, sest võib osutuda vajalikuks muuta teie Zonegran'i annust;
* teil on silmadega probleeme, näiteks glaukoom;
* teil on neerudega probleeme, sest võib osutuda vajalikuks muuta teie Zonegran'i annust;
* teil on esinenud neerukive, sest teil võib olla suurenenud neerukivide tekkimise oht. **Neerukivide tekkimise riski vältimiseks jooge piisavalt vett**;
* elate või puhkate paigas, kus ilmad on soojad. Zonegran võib teil vähendada higistamist, mille tulemusena teie kehatemperatuur võib tõusta. **Ülekuumenemise ohu vältimiseks jooge piisavalt vett ja olge jahedas**;
* olete alakaaluline või olete kaalus palju alla võtnud, sest Zonegran'i kasutamine võib põhjustada täiendavat kehakaalu langust. Rääkige sellest arstile, sest võib osutuda vajalikuks kehakaalu jälgida;
* olete rase või võite rasestuda (lisateavet vt lõik „Rasedus, imetamine ja viljakus“).

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

**Lapsed ja noorukid**

Pidage nõu arstiga järgmiste riskide suhtes:

Ülekuumenemise ja dehüdratsiooni vältimine lastel

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

Zonegran'i manustamisel teie lapsele:

• hoidke oma lapse keha jahedana, eriti kuuma ilmaga

• peab teie laps hoiduma rasketest kehalistest pingutustest, eriti kuuma ilmaga

• peab teie laps jooma palju külma vett

• ei tohi teie laps võtta järgmisi ravimeid:

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

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

• viige laps jahedasse, varjulisse kohta

• tupsutage oma lapse nahka jaheda (mitte külma) veega käsnaga

• andke lapsele juua külma vett

• pöörduge kiiresti arsti poole

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

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

**Muud ravimid ja Zonegran**

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

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

**Zonegran koos toidu ja joogiga**

Zonegran'i võib võtta koos toiduga või ilma.

**Rasedus, imetamine ja viljakus**

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

Kui plaanite rasedust, pidage enne rasestumisvastaste vahendite lõpetamist ja enne rasestumist nõu oma arstiga võimalusest minna üle mõnele muule sobivale ravile. Kui te olete rase või arvate end olevat rase, rääkige sellest otsekohe oma arstile.

Ravi ei tohi lõpetada arstiga nõu pidamata.

Zonegran'i tohib kasutada raseduse ajal ainult arsti korraldusel. Uuringud on näidanud, et epilepsiaravimeid kasutavatel naistel on suurem oht lapse väärarengu tekkeks. Teie lapse sünnidefektide või närvisüsteemi arenguhäirete (aju arenguprobleemide) risk pärast Zonegrani võtmist raseduse ajal ei ole teada.

 Uuringu kohaselt on zonisamiidi kasutavatel emadel sündinud lastel raseduse kestust arvestades eeldatust väiksem sünnikaal võrreldes lamotrigiini monoteraapiat kasutanud emade lastega. Peate olema täielikult teadlik zonisamiidi kasutamisega epilepsia raviks raseduse ajal seotud ohtudest ja kasust.

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

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

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

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

**Oluline teave mõningate Zonegran'i koostisainete suhtes**

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

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

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

**3. Kuidas Zonegran'i kasutada**

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

**Soovitatav annus täiskasvanutel**

**Kui kasutate Zonegran'i ainsa ravimina:**

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

**Kui kasutate Zonegran'i koos teiste epilepsiaravimitega:**

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

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

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

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

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

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

**Kui te võtate Zonegran'i rohkem kui ette nähtud**

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

**Kui te unustate Zonegran'i võtta**

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

**Kui te lõpetate Zonegran'i võtmise**

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

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

**4. Võimalikud kõrvaltoimed**

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

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

**Pöörduge kohe arsti poole, kui teil tekivad:**

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

**Pöörduge arsti poole niipea kui võimalik järgmiste nähtude tekkimisel:**

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

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

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

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

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

**Sagedad kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st)

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

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

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

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

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

**Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

**5. Kuidas Zonegran'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

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

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

**6. Pakendi sisu ja muu teave**

**Mida Zonegran sisaldab**

Zonegran sisaldab toimeainena zonisamiidi.

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

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

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

**Kuidas Zonegran välja näeb ja pakendi sisu**

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

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil

**Müügiloa hoidja**

Amdipharm Limited

Unit 17, Northwood House,

Northwood Crescent, Northwood,

Dublin 9, D09 V504,

Iirimaa

e-post: medicalinformation@advanzpharma.com

**Tootja**

SKYEPHARMA PRODUCTION S.A.S.

Zone Industrielle Chesnes Ouest,

55 rue du Montmurier,

SAINT QUENTIN FALLAVIER,

38070, PRANTSUSMAA

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Saksamaa

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Amdipharm Limited Tél/Tel: +32 (0)28 088 620 | **Lietuva**Amdipharm Limited Tel: +44 (0) 208 588 9131 |
| **България**Amdipharm Limited Teл.: +44 (0) 208 588 9131 | **Luxembourg/Luxemburg**Amdipharm Limited Tél/Tel: +44 (0) 208 588 9131 |
| **Česká republika**Amdipharm Limited Tel: +44 (0) 208 588 9131 | **Magyarország**Amdipharm Limited Tel: +44 (0) 208 588 9131 |
| **Danmark**Amdipharm Limited Tlf: +44 (0) 208 588 9131 | **Malta**Amdipharm Limited +44 (0) 208 588 9131 |
| **Deutschland**Amdipharm Limited Tel: +49 (0) 800 1840 212 | **Nederland**Amdipharm Limited Tel: +31 (0) 208 08 3206 |
| **Eesti**Amdipharm Limited Tel: +44 (0) 208 588 9131 | **Norge**Amdipharm Limited Tlf: +44 (0) 208 588 9131 |
| **Ελλάδα**Amdipharm LimitedΤηλ: +44 (0) 208 588 9131 | **Österreich**Amdipharm Limited Tel: +43 (0) 800 298 022 |
| **España**Advanz Pharma Spain S.L.U.Tel: +34 900 834 889 | **Polska**Amdipharm Limited Tel: +44 (0) 208 588 9131 |
| **France**CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUESTél: 01.47.04.80.46 | **Portugal**Amdipharm Limited Tel: +44 (0) 208 588 9131 |
| **Hrvatska**Amdipharm Limited Tel: +44 (0) 208 588 9131 | **România**Amdipharm Limited Tel: +44 (0) 208 588 9131 |
| **Ireland**Amdipharm Limited Tel: +44 (0) 208 588 9131 | **Slovenija**Amdipharm Limited Tel: +44 (0) 208 588 9131 |
| **Ísland**Amdipharm Limited Sími: +44 (0) 208 588 9131 | **Slovenská republika**Amdipharm Limited Tel.: +44 (0) 208 588 9131 |
| **Italia**Amdipharm Limited Tel: +39 02 600 630 37 | **Suomi/Finland**Amdipharm Limited Puh/Tel: +44 (0) 208 588 9131 |
| **Κύπρος**Amdipharm Limited Τηλ: +44 (0) 208 588 9131 | **Sverige**Amdipharm Limited Tel: +46 (0)8 408 38 440 |
| **Latvija**Amdipharm Limited Tel: +44 (0) 208 588 9131 | **United Kingdom (Northern Ireland)**Amdipharm Limited Tel: +44 (0) 208 588 9131 |

**Infoleht on viimati uuendatud**

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