

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zonegran 25 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 25 mg tsonisamidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kova kapseli sisältää 0,75 mg hydrogenoitua kasviöljyä (soijapavusta).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kovat kapselit.

Valkoinen, läpinäkymätön runko-osa ja valkoinen, läpinäkymätön kansi, johon on mustalla painettu ”ZONEGRAN 25”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zonegran on tarkoitettu:

- monoterapiaksi aikuisille äskettäin diagnosoiduille epilepsiapotilaille sellaisten paikallisalkuisten kohtausten hoitoon, joihin liittyy tai ei liity toissijainen yleistyminen (ks. kohta 5.1),
- liitännäishoidoksi aikuisille ja nuorille potilaille sekä vähintään 6-vuotiaille lapsille sellaisten paikallisalkuisten kohtausten hoitoon, joihin liittyy tai ei liity toissijainen yleistyminen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus – Aikuiset

Annoksen asteittainen suurentaminen ja ylläpito

Zonegrania voidaan käyttää monoterapiana tai se voidaan liittää nykyiseen hoitoon aikuisille. Annos on titrattava kliinisen vasteen mukaan. Suositeltu annoksen asteittainen suurentaminen ja ylläpitoannos selostetaan taulukossa 1. Joillekin potilaille, erityisesti sellaisille potilaille, jotka eivät ota CYP3A4:ää indusoivia lääkkeitä, voidaan vaste saada aikaan alemmilla annoksilla.

Zonegran-hoidon lopettaminen

Kun Zonegran-hoito aiotaan lopettaa, sen tulee tapahtua vähitellen (ks. kohta 4.4). Aikuispotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa annosta on vähennetty 100 mg viikon välein, ja samalla muiden epilepsialääkkeiden annoksia on säädetty (tarpeen mukaan).

Taulukko 1 Aikuiset – suositeltu annoksen asteittainen suurentaminen ja ylläpitohoito

Hoito-ohjelma	Titrausvaihe			Tavallinen ylläpitoannos
	Viikko 1 + 2	Viikko 3 + 4	Viikko 5 + 6	
Monoterapia – Äskettäin diagnosoidut aikuispotilaat	100 mg/vrk (kerran vuorokaudessa)	200 mg/vrk (kerran vuorokaudessa)	300 mg/vrk (kerran vuorokaudessa)	300 mg/vrk (kerran vuorokaudessa). Jos suurempi annos on tarpeen, nosta annosta kahden viikon välein 100 mg kerrallaan korkeintaan 500 mg:aan asti.
Liitännäishoito - yhdessä CYP3A4- indusoidijien kanssa (ks. kohta 4.5)	Viikko 1 50 mg/vrk (jaettuna kahteen annoksena)	Viikko 2 100 mg/vrk (jaettuna kahteen annoksena)	Viikot 3–5 Nosta annosta viikon välein 100 mg kerrallaan	300–500 mg vuorokaudessa (kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen annoksena).
- ilman CYP3A4- indusoidijia tai munuaisten tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä	Viikko 1 + 2 50 mg/vrk (jaettuna kahteen annoksena)	Viikko 3 + 4 100 mg/vrk (jaettuna kahteen annoksena)	Viikot 5–10 Nosta annosta kahden viikon välein korkeintaan 100 mg kerrallaan	300–500 mg vuorokaudessa (kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen annoksena). Joillakin potilailla hoitovaste voidaan saada aikaan pienemmillä annoksilla.

Zonegranin yleiset annostussuosituksot erityisryhmillePediatriset potilaat (vähintään 6-vuotiaat)Annoksen asteittainen suurentaminen ja ylläpito

Zonegran on lisättävä nykyiseen hoitoon vähintään 6-vuotiaille pediatrialle potilaille. Annos on titrattava kliinisen vasteen mukaan. Suositeltu annoksen asteittainen suurentaminen ja ylläpitoannos selostetaan taulukossa 2. Joillekin potilaille, erityisesti sellaisille potilaille, jotka eivät ota CYP3A4:ää indusoivia lääkkeitä, voidaan vaste saada aikaan pienemmillä annoksilla.

Lääkärien on kiinnitettävä pediatrien potilaiden ja näiden vanhempien/hoitajien huomio (pakkausselosteessa annettuihin) ohjeisiin lämpöhalvauksen ehkäisemisestä (ks. kohta 4.4 Pediatriset potilaat).

Taulukko 2 Pediatriset (vähintään 6-vuotiaat) potilaat – annoksen asteittainen suurentaminen ja ylläpitoannos

Hoito-ohjelma	Titrausvaihe		Tavallinen ylläpitoannos	
	Viikko 1	Viikot 2–8	Potilaat, jotka painavat 20–55 kg ^a	Potilaat, jotka painavat >55 kg
Liitännäishoito - yhdessä CYP3A4-indusioijien kanssa (ks. kohta 4.5)	1 mg/kg/vrk (kerran vuorokaudessa)	Nosta annosta viikon välein 1 mg/kg kerrallaan	6–8 mg/kg/vrk (kerran vuorokaudessa)	300–500 mg/vrk (kerran vuorokaudessa)
- ilman CYP3A4-indusioijia	Viikot 1 + 2 1 mg/kg/vrk (kerran vuorokaudessa)	Viikot ≥3 Nosta annosta kahden viikon välein 1 mg/kg kerrallaan	6–8 mg/kg/vrk (kerran vuorokaudessa)	300–500 mg/vrk (kerran vuorokaudessa)

Huom:

- a. Terapeuttisen annoksen ylläpidon varmistamiseksi lapsen painoa on tarkkailtava ja annos tarkistettava painon muuttuessa aina 55 kg:aan asti. Annos on 6–8 mg/kg/vrk ja korkeintaan 500 mg/vrk.

Zonegranin turvallisuutta ja tehoa alle 6-vuotiaiden ja alle 20 kg painavien lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Kliinisistä tutkimuksista on niukasti tietoa alle 20 kg painavista potilaista. Sen vuoksi vähintään 6-vuotiaita lapsia, jotka painavat alle 20 kg, on hoidettava varoen.

Tarkan lasketun annoksen saavuttaminen Zonegranin myytävänä olevien kapselivahvuuksien avulla ei aina ole mahdollista. Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa pyöristää Zonegranin kokonaisannos ylöspäin tai alaspäin lähimpään myytävänä olevien kapselivahvuuksien (25 mg, 50 mg ja 100 mg) avulla saavutettavaan annokseen.

Zonegran-hoidon lopettaminen

Kun Zonegran-hoito aiotaan lopettaa, sen tulee tapahtua vähitellen (ks. kohta 4.4). Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui pediatria potilaita, annosta pienennettiin kerrallaan noin 2 mg/kg viikon välein (so. taulukossa 3 esitetyn ohjelman mukaisesti).

Taulukko 3 Pediatriset (vähintään 6-vuotiaat) potilaat – annoksen suositeltu pienentäminen titraamalla

Paino	Pienennä annosta kerrallaan viikon välein:
20–28 kg	25–50 mg/vrk*
29–41 kg	50–75 mg/vrk*
42–55 kg	100 mg/vrk*
>55 kg	100 mg/vrk*

Huom.:

* Annokset annetaan kerran vuorokaudessa.

Iäkkäät potilaat

Varovaisuutta tulee noudattaa, kun hoito aloitetaan iäkkäillä potilailla, sillä tietoa Zonegranin käytöstä näillä potilailla on vähän. Lääkettä määräävien lääkärin tulee myös ottaa huomioon Zonegranin turvallisuusprofiili (ks. kohta 4.8).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita tulee hoitaa varoen, sillä Zonegranin käytöstä näillä potilailla on vain vähän tietoa ja Zonegranin tavallista hitaampi titraaminen voi olla välttämätöntä. Koska tsonisamidi ja sen metaboliitit erittyvät munuaisten kautta, lääkkeen antaminen tulee lopettaa potilailla, joille kehittyy akuutti munuaisten vajaatoiminta tai joilla seerumin kreatiniinin nousun havaitaan olevan kliinisesti merkittävää ja pysyvää.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimushenkilöillä tsonisamidin kerta-annosten munuaispuhdistuma korreloi positiivisesti kreatiniinin puhdistuman kanssa. Tsonisamidin plasman AUC-arvo nousi 35 % niillä potilailla, joilla kreatiniinin puhdistuma oli <20 ml/min.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla Zonegranin käyttöä ei ole tutkittu. Siksi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla käyttöä ei suositella. Varovaisuutta tulee noudattaa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, ja Zonegranin tavallista hitaampi titraus voi olla välttämätöntä.

Antotapa

Zonegran kovat kapselit otetaan suun kautta.

Ruuan vaikutus

Zonegrania voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai sulfonamideille.

Zonegran sisältää hydrogenoitua kasviöljyä (soijapavusta). Maapähkinälle tai soijalle allergiset potilaat eivät saa ottaa tätä lääkevalmistetta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Selittämätön ihottuma

Zonegran-hoidon yhteydessä esiintyy vakavia ihottumia, mukaan luettuna Stevens-Johnsonin oireyhtymä -tapauksia.

Zonegranin antamisen lopettamista tulee harkita sellaisilla potilailla, joille kehittyy muutoin selittämätön ihottuma. Kaikkia potilaita, joille kehittyy ihottuma Zonegranin käytön aikana, täytyy tarkkailla tiiviisti, ja erityisen huolellisesti on tarkkailtava potilaita, jotka saavat samanaikaisesti epilepsialääkkeitä, jotka yksinään käytettyinäkin saattavat aiheuttaa ihottumia.

Lopettamiseen liittyvät kohtaukset

Nykyisen kliinisen käytännön mukaisesti Zonegran-hoidon lopettamisen epilepsiapotilailla tulee kohtauksien välttämiseksi tapahtua annosta lopetuksen yhteydessä vähitellen pienentämällä. Zonegranin kanssa samanaikaisesti annettavien epilepsialääkkeiden lopettamisesta sen jälkeen, kun kohtaukset on liittänyt hoitoon annettavan Zonegranin avulla saatu hallintaan, ei ole riittävästi tietoa, jotta voitaisiin siirtyä Zonegranin antamiseen ainoana lääkkeenä. Samanaikaisesti annettavien epilepsialääkevalmisteiden anto tulee sen takia lopettaa varovaisuutta noudattaen.

Sulfonamidiin liittyvät reaktiot

Zonegran on bentsisoksatsolijohdannainen, joka sisältää sulfonamidiryhmän. Vakavia immuuniperäisiä haittavaikutuksia, joita liittyy sulfonamidiryhmän sisältäviin lääkevalmisteisiin, ovat esim. ihottuma, allerginen reaktio ja vakavat hematologiset häiriötilat, mukaan lukien aplastinen anemia, jotka hyvin harvoin voivat johtaa kuolemaan.

Agranulosytoosi-, trombosytopenia-, leukopenia-, aplastinen anemia-, pansytopenia- ja leukosytoositapauksia on raportoitu. Saatavissa ei ole riittävästi tietoa näiden tapausten sekä hoidon annoksen ja keston välisen yhteyden arvioimiseksi.

Akuutti myopia ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma

Oireyhtymää, johon kuuluvat akuutti myopia ja siihen liittyvä sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma, on raportoitu tsonisamidia saavilla potilailla. Oireita voivat olla äkillinen näöntarkkuuden heikkeneminen ja/tai silmäkipu. Silmälöydöksiä voivat olla myopia, etukammion madaltuminen, silmän verekyys (punoitus) ja kohonnut silmänpaine. Oireyhtymään saattaa liittyä suprasiliaarinen nestekertymä, mikä johtaa linssin ja iiriksen anterioriseen siirtymään sekundaarisen ahdaskulmaglaukooman yhteydessä. Oireet voivat ilmetä jo tuntien tai vasta viikkojen kuluessa tsonisamidihoidon aloittamisesta. Hoitona on tsonisamidilääkityksen keskeyttäminen mahdollisimman nopeasti hoitavan lääkärin harkinnan mukaan ja asianmukaiset toimenpiteet silmänpaineen alentamiseksi. Mistä tahansa syystä johtuva kohonnut silmänpaine voi hoitamattomana johtaa vakaviin jälkiseurauksiin mukaan lukien pysyvään näönmenetykseen. Varovaisuutta on noudatettava, kun tsonisamidihoitoa annetaan potilaille, joilla on aiemmin ollut silmäsairauksia.

Itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen

Epilepsialääkkeillä hoidetuilla potilailla on raportoitu itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä useissa käyttöaiheissa. Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen epilepsialääketutkimusten meta-analyysi osoitti myös itsemurha-ajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismia ei tunneta, eikä lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois Zonegranin käyttäjillä.

Siksi potilaita tulee seurata itsemurha-ajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaista hoitoa tulee harkita. Potilaita (ja potilasta hoitavia henkilöitä) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä esiintyy.

Munuaiskivet

Joillakin, erityisesti munuaiskivitautiin taipuvaisilla potilailla, saattaa olla lisääntynyt munuaiskivien muodostumisen vaara siihen liittyvine merkkeineen ja oireineen, kuten munuaiskoliikki, munuaiskipu tai kylkikipu. Munuaiskivitauti saattaa aiheuttaa kroonisen munuaisvaurion. Munuaiskivitaudin riskitekijöitä ovat aikaisemmin esiintynyt munuaiskivien muodostuminen, suvussa aikaisemmin esiintynyt munuaiskivitauti ja hyperkalsiuria. Mikään näistä riskitekijöistä ei luotettavasti ennakoisi munuaiskivien muodostumista tsonisamidihoidon aikana. Lisäksi vaara saattaa olla suurentunut potilailla, jotka ottavat muita munuaiskivitautiin liitettyjä lääkkeitä. Nesteen nauttimisen ja virtsantuoton lisääminen voi auttaa pienentämään kivien muodostumisen vaaraa, erityisesti potilailla, joilla on altistavia riskitekijöitä.

Metabolinen asidoosi

Zonegran-hoitoon on liitetty hyperkloreemista metabolista asidoosia ilman anionivajetta (eli seerumin bikarbonaatin vähenemistä alle normaalin viitearvon, kun kroonista respiratorista alkaloosia ei ole). Tämän metabolisen asidoosin aiheuttaa munuaisten bikarbonaattihukka, joka johtuu tsonisamidin hiilianhydraasiin kohdistuvasta estovaikutuksesta. Tällaista elektrolyyttien epätasapainoa on havaittu, kun Zonegrania on käytetty lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeisenä kautena. Tsonisamidin aiheuttamaa metabolista asidoosia esiintyy yleensä hoidon varhaisessa vaiheessa, vaikkakin tapauksia voi esiintyä milloin tahansa hoidon aikana. Bikarbonaatin

vähentäminen on tavallisesti pientä/kohtalaista (keskimääräinen vähenemä noin 3,5 mEq/l aikuisten 300 mg:n vuorokausiannoksilla); voimakkaampaa vähenemistä voi potilailla esiintyä harvoin. Asidoosille altistavat sairauksat tai hoidot (esim. munuaissairaus, vaikeat hengitystiesairaudet, status epilepticus, ripuli, leikkaus, ketogeeninen ruokavalio tai lääkevalmisteet) saattavat summuttaa tsonisamidin bikarbonaattia vähentävien vaikutusten kanssa.

Tsonisamidin aiheuttama metabolinen asidoosi näyttää olevan yleisempi ja vaikeampi nuorilla potilailla. Seerumin bikarbonaattitasoja täytyy asianmukaisesti mitata ja tarkkailla tsonisamidihoitoa saavilla potilailla, joilla on jo entuudestaan sairauksia, jotka lisäävät asidoosin riskiä, potilailla, joilla on metabolisen asidoosin aiheuttamien haittavaikutusten lisääntynyt riski, ja potilailla, joilla on metaboliseen asidoosiin viittaavia oireita. Jos metabolinen asidoosi kehittyy ja on pitkäkestoinen, tulee harkita Zonegranin annoksen pienentämistä tai annon lopettamista (asteittain lopettamalla tai hoitoannosta pienentämällä), sillä osteopenian kehittyminen on mahdollista. Jos potilaan Zonegran-hoitoa päätetään jatkaa pitkäkestoisesta asidoosista huolimatta, tulee harkita emäksen antamista.

Metabolinen asidoosi voi mahdollisesti aiheuttaa hyperammonemiaa. Hyperammonemiaa, johon on saattanut liittyä enkefalopatiaa, on raportoitu tsonisamidihoidon aikana. Hyperammonemian riski saattaa olla suurempi potilailla, jotka ottavat samanaikaisesti myös muita hyperammonemiaa mahdollisesti aiheuttavia lääkkeitä (esimerkiksi valproaattia) tai joilla on taustalla ureakierron häiriö tai maksan mitokondrioiden aktiivisuus on heikentynyt. Jos potilaalle kehittyy selittämätöntä letargiaa tai mielentilan muutoksia tsonisamidihoidon aikana, on syytä harkita hyperammonemian enkefalopatian mahdollisuutta ja määrittää veren ammoniakkipitoisuus.

Zonegrania tulee käyttää varoen aikuispotilaille, joita hoidetaan samanaikaisesti hiilihappoanhydraasin estäjillä, kuten topiramaatilla tai asetatsolamidilla, sillä tietoa ei ole riittävästi jotta farmakodynaaminen interaktio voitaisiin poissulkea (ks. myös kohta 4.4 Pediatriiset potilaat ja kohta 4.5).

Lämpöhalvaus

Hikoilun vähentymistä ja kehonlämmön nousua on raportoitu pääasiassa lapsipotilailla (ks. täydellinen varoitus kohdasta 4.4 Pediatriiset potilaat). Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa aikuisia, kun Zonegrania määrätään yhdessä muiden sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka altistavat potilaan lämmönsäätelyhäiriöille – näitä ovat mm. hiilihappoanhydraasin estäjät ja lääkevalmisteet, joilla on antikolinergista vaikutusta (ks. myös kohta 4.4 Pediatriiset potilaat).

Haimatulehdus

Zonegran-hoitoa saavilla potilailla, joille kehittyy pankreatiitin kliinisiä merkkejä ja oireita, suositetaan haiman lipaasi- ja amylaasitasojen monitorointia. Jos pankreatiitti on osoitettavissa eikä siihen ole muuta ilmeistä syytä, suositetaan harkittavaksi Zonegran-hoidon lopettamista ja asianmukaisen hoidon aloittamista.

Rabdomyolyyysi

Zonegran-hoitoa saavilla potilailla, joille kehittyy vakavaa lihaskipua ja/tai lihasheikkoutta kuumeeseen liittyen tai kuumeettomana, suositetaan lihasvauriomarkkerien tutkimista, mukaan lukien seerumin kreatiinifosfokinaasi- ja aldolaasitasot. Jos tasot ovat nousseet eikä muita selviä syitä, kuten trauma tai grand mal -kohtauksia, ole, suositetaan Zonegran-hoidon lopettamista ja tarkoituksenmukaisen hoidon aloittamista.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Zonegran-hoidon aikana ja yhden kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.6). Zonegran-hoitoa ei tule antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä, ellei se ole selkeästi

tarpeellista, ja vain, jos mahdollisen hyödyn katsotaan oikeuttavan riskin sikiölle. Tsonisamidihoitoa saaville naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee antaa erikoislääkärin neuvontaa. Naisten on saatava täydelliset tiedot Zonegranin mahdollisista sikiöön kohdistuvista vaikutuksista ja ymmärrettävä ne, ja riski/hyötysuhteesta tulee keskustella potilaan kanssa ennen hoidon aloittamista. Ennen kuin Zonegran-hoito aloitetaan naiselle, joka voi tulla raskaaksi, raskaustestiä on harkittava. Naisten, jotka suunnittelevat raskautta, on käytävä asiantuntijan vastaanotolla, jotta Zonegran-hoidon tarve voidaan arvioida uudelleen ja jotta muita hoitovaihtoehtoja voidaan harkita ennen raskaaksi tuloa ja ennen ehkäisyn lopettamista. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi, jos hän tulee raskaaksi tai epäilee olevansa raskaana ja käyttää Zonegrania. Zonegranilla potilaitaan hoitavien lääkäreiden tulee varmistaa, että potilaille on annettu tietoa asianmukaisen, tehokkaan ehkäisyn tarpeesta, ja lääkärin tulee oman kliinisen arvionsa mukaan päättää, ovatko potilaan käyttämät oraaliset ehkäisyvalmisteet tai niiden annokset riittäviä potilaan kliininen tila huomioiden.

Paino

Zonegran saattaa aiheuttaa painonlaskua. Ravintolisää tai ruoka-annosten suurentamista/lisäämistä voidaan harkita jos potilaan paino laskee tai potilas on alipainoinen tämän lääkehoidon aikana. Jos huomattavaa epätoivottavaa painonlaskua tapahtuu, Zonegranin annon lopettamista tulee harkita. Painon lasku on potentiaalisesti vakavampaa lapsilla (ks. kohta 4.4 Pediatriset potilaat).

Pediatriset potilaat

Yllä mainitut varoitukset ja varotoimenpiteet koskevat myös nuoria ja pediatria potilaita. Alla mainitut varoitukset ja varotoimenpiteet koskevat etenkin pediatria ja nuoria potilaita.

Lämpöhalvaus ja kuivuminen

Lasten ylikuumentumisen ja kuivumisen estäminen

Zonegran voi saada lapset hikoilemaan vähemmän ja ylikuumentumaan. Jos lasta ei hoideta, tämä voi johtaa aivovaurioon ja kuolemaan. Lasten riski on suurin erityisesti kuumalla ilmalla.

Kun lapsi ottaa Zonegran-valmistetta:

- lapsen pitää pysyä viileänä, erityisesti kuumalla ilmalla
- lapsen täytyy välttää raskasta liikuntaa, erityisesti kuumalla ilmalla
- lapsen täytyy juoda paljon kylmää vettä
- lapsi ei saa ottaa seuraavia lääkkeitä:

hiilihappoanhydraasin estäjät (kuten topiramaatti ja asetatsolamidi), tai antikolinergiset aineet (kuten klomipramiini, hydroksitsiini, difenhydramiini, haloperidoli, imipramiini ja oksibutyryniini).

MIKÄLI SEURAAVIA ILMENEE, LAPSI TARVITSEE KIIREELLISTÄ LÄÄKÄRINHOITOJA:

Iho tuntuu erittäin kuumalta, mutta lapsi hikoilee hyvin vähän tai ei ollenkaan, lapsi vaikuttaa sekavalta tai hänellä on lihaskramppeja tai lapsen sykkeestä tai hengityksestä tulee nopeaa.

- Vie lapsi viileään, varjoisaan paikkaan.
- Pidä lapsen iho viileänä veden avulla.
- Anna lapselle juotavaksi kylmää vettä.

Hikoilun lisääntymistä ja kehonlämmön nousua on raportoitu pääasiassa pediatria potilailla. Joitakin sairaalahoitoa vaativia lämpöhalvaustapauksia on diagnosoitu. Sairaalahoitoa vaativia ja kuolemaan johtavia lämpöhalvaustapauksia on raportoitu. Useimmat ilmoitukset tehtiin lämpimällä ilmalla. Lääkäreiden on keskusteltava potilaiden ja näiden huoltajien kanssa lämpöhalvauksen mahdollisesta vakavuudesta, tilanteista, joissa se voi syntyä, sekä tarvittavista toimenpiteistä merkkien tai oireiden ilmaantuessa. Potilaita tai näiden huoltajia on kehoitettava huolehtimaan nesteytyksestä ja välttämään altistusta liian korkeille lämpötiloille ja rasittavaa fyysistä liikuntaa potilaan tilan mukaan.

Lääkkeen määrääjien on kiinnitettävä pediatrien potilaiden ja näiden vanhempien/huoltajien huomio pakkauselosteessa annettuihin ohjeisiin lasten lämpöhalvauksen ja ylikuumenemisen ehkäisemisestä. Kuivumiseen, hikirauhasten vajaatoimintaan tai kehonlämmön kohoamiseen liittyvien oireiden ilmaantua Zonegranin käytön lopettamista on harkittava.

Zonegrania ei pidä käyttää pediatrialle potilaille samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, jotka altistavat potilaat kuumuuteen liittyville sairauksille. Näitä lääkkeitä ovat mm. hiilihappoanhydraasin estäjät ja antikolinergistä aktiviteettia aiheuttavat lääkevalmisteet.

Kehon paino

Painon laskuun, joka johtaa yleisen terveydentilan huonontumiseen ja epilepsialääkityksen pois jättämiseen, on liittynyt kuolemantapaus (ks. kohta 4.8). Zonegrania ei suositella pediatrialle potilaille, jotka ovat alipainoisia (WHO:n iän mukaisten painoindeksiluokkien määrittämisen mukaan) tai joiden ruokahalu on vähentynyt.

Kehon painon lasku on yhdenmukaista kaikissa ikäryhmissä (ks. kohta 4.8); ottaen kuitenkin huomioon painon laskun mahdollinen vakavuus lapsilla, painoa on tarkkailtava tässä väestöryhmässä. Ravintolisää tai ruoan lisäämistä on harkittava, jos potilaan paino ei nouse kasvutaulukkojen mukaisesti. Muussa tapauksessa Zonegranin anto on lopetettava.

Kliinisistä tutkimuksista on niukasti tietoa alle 20 kg painavista potilaista. Sen vuoksi vähintään 6-vuotiaita lapsia, jotka painavat alle 20 kg, on hoidettava varoen. Kehon painon laskun pitkäaikaista vaikutusta pediatrien potilaiden kasvuun ja kehitykseen ei tiedetä.

Metabolinen asidoosi

Tsonisamidin aiheuttama metabolinen asidoosi näyttää olevan yleisempi ja vaikeampi pediatrialla ja nuorilla potilailla. Seerumin bikarbonaattitasoja on arvioitava ja tarkkailtava tässä väestöryhmässä (ks. täydellinen varoitus kohdasta 4.4 Metabolinen asidoosi, ks. matalan bikarbonaatin ilmaantuvuus kohdasta 4.8). Matalien bikarbonaattitasojen pitkäaikaista vaikutusta kasvuun ja kehitykseen ei tunneta.

Zonegrania ei pidä käyttää pediatrialle potilaille samanaikaisesti muiden hiilihappoanhydraasin estäjien, esim. topiramaatin ja asetatsolamidin kanssa (ks. kohta 4.5).

Munuaiskivet

Munuaiskiviä on esiintynyt pediatrialla potilailla (ks. täydellinen varoitus kohdasta 4.4 Munuaiskivet).

Joillakin potilailla, erityisesti munuaiskivitautein taipuvaisilla potilailla, voi olla suurentunut munuaiskivien muodostumisen vaara siihen liittyvine merkkeineen ja oireineen, kuten munuaiskoliikki, munuaiskipu tai kylkikipu. Munuaiskivitauti saattaa aiheuttaa kroonisen munuaisvaurion. Munuaiskivitaudin riskitekijöitä ovat aikaisemmin esiintynyt munuaiskivien muodostuminen, suvussa aikaisemmin esiintynyt munuaiskivitauti ja hyperkalsiuria. Mikään näistä riskitekijöistä ei luotettavasti ennakoivasti munuaiskivien muodostumista tsonisamidihoidon aikana. Lisääntynyt nesteen nauttiminen ja virtsantuotto voi auttaa pienentämään kivien muodostumisen vaaraa, erityisesti potilailla, joilla on altistavia riskitekijöitä. Munuaisten tilaa on seurattava lääkärin harkinnan mukaan ultraäänin avulla. Jos munuaiskiviä todetaan, Zonegran-hoito on lopetettava.

Maksan vajaatoiminta

Hepatobiliaaristen parametrien, esim. alaniiniaminotransferaasin (ALT), aspartaattiaminotransferaasin (AST), gamma-glutamyyli transferaasin (GGT) ja bilirubiinin tasojen nousua on esiintynyt pediatrialla ja nuorilla potilailla ilman yhdenmukaista havaituissa normaalin ylärajan ylittävissä arvoissa. Jos maksaan liittyvää tapahtumaa kuitenkin epäillään, maksan toiminta on arvioitava ja Zonegran-hoidon lopettamista on harkittava.

Kognitio

Epilepsiaa sairastavien potilaiden kognitiivisten toimintojen huononeminen on liitetty taustalla olevaan patologiaan ja/tai annettavaan epilepsiahoitoon. Tsonisamidia koskevassa lumekontrollidussa

tutkimuksessa pediatriasilla ja nuorilla potilailla niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi kognition heikentymistä, oli lukumääräisesti suurempi tsonisamidiryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Zonegranin vaikutus sytokromi P450 -entsyymeihin

In vitro -tutkimukset, joissa käytettiin ihmisen maksamikrosomeja, osoittavat olematonta tai vähäistä (<25 %) sytokromi P450 -isotsyymien, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 tai 3A4 inhibitiota tsonisamiditasoilla, jotka ovat noin kaksinkertaiset tai sitä korkeammat kuin kliinisesti merkitykselliset vapaat seerumipitoisuudet. Zonegranin ei sen takia oleteta vaikuttavan muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan sytokromi P450-välitteisten mekanismien kautta, kuten on osoitettu karbamatsepiiniin, fenytoiiniin, etinyyliestradiolin ja desipramiiniin kohdalla *in vivo*.

Zonegranin mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Epilepsialääkkeet

Epilepsiapotilailla vakaan tilan Zonegran-annostus ei aiheuttanut kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä vaikutuksia karbamatsepiiniin, lamotrigiiniin, fenytoiiniin tai natriumvalproaattiin.

Oraaliset ehkäisy tuotteet

Kliinisissä tutkimuksissa terveillä koehenkilöillä vakaan tilan Zonegran-annostus ei vaikuttanut etinyyliestradiolin tai noretisteronin seerumipitoisuuksiin oraalisisessa yhdistelmätablettiehkäisyssä.

Hiilihappoanhydraasin estäjät

Zonegrania tulee käyttää varoen aikuispotilailla, jotka saavat samanaikaisesti hiilihappoanhydraasin estäjiä, kuten topiramaattia ja asetatsolamidia, koska farmakodynaamisten yhteisvaikutusten mahdollisuutta ei voida riittämättömien tietojen vuoksi sulkea kokonaan pois (ks. kohta 4.4).

Pediatriasille potilaille Zonegrania ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden hiilihappoanhydraasin estäjien, kuten topiramaatin tai asetatsolamidin, kanssa (ks. kohta 4.4 Pediatriaset potilaat).

P-gp-substraatti

In vitro -tutkimuksen mukaan tsonisamidi on P-gp:n (MDR1) heikko inhibiittori, jonka IC₅₀ on 267 µmol/l, ja on olemassa teoreettinen mahdollisuus että tsonisamidi vaikuttaa sellaisten aineiden farmakokinetiikkaan, jotka ovat P-gp-substraatteja. Varovaisuutta suositellaan tsonisamidihoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa tai kun tsonisamidiannosta muutetaan potilailla, jotka saavat myös lääkevalmisteita, jotka ovat P-gp-substraatteja (esim. digoksiini, kinidiini).

Lääkevalmisteiden mahdolliset Zonegraniin vaikuttavat yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa lamotrigiinin samanaikainen anto ei aiheuttanut ilmeisiä vaikutuksia tsonisamidin farmakokinetiikkaan. Zonegranin yhdistäminen muihin lääkevalmisteisiin, joiden käyttö saattaa aiheuttaa virtsatiekiviä, saattaa lisätä munuaiskivien kehittymisen vaaraa, joten tällaisten lääkevalmisteiden samanaikaista antoa tulee välttää.

Tsonisamidi metaboloituu osaksi CYP3A4:n kautta (pelkistävä pilkkoutuminen) sekä myös N-asetyyli-transferaasien ja glukuronihappokongaation kautta. Sen takia aineet, jotka voivat indusoida tai inhiboida näitä entsyymejä, voivat vaikuttaa tsonisamidin farmakokinetiikkaan:

- Entsyymi-induktio: Altistuminen tsonisamidille on vähäisempää epilepsiapotilailla, jotka saavat CYP3A4:ää indusoivia lääkeaineita, kuten fenytoiinia, karbamatsepiinia ja fenobarbitonia. Näiden vaikutusten kliininen merkittävyys on epätodennäköistä, kun Zonegran lisätään käytössä olevaan hoitoon. Tsonisamidin pitoisuuksissa voi kuitenkin tapahtua muutoksia, jos samanaikaisesti annettavien CYP3A4:ää indusoivien epilepsialääkkeiden tai muiden lääkevalmisteiden käyttö lopetetaan, annosta säädetään tai käyttö aloitetaan; Zonegran-annoksen säätäminen voi tällöin olla välttämätöntä. Rifampisiini on voimakas CYP3A4:n induktori. Jos

samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilasta on tarkkailtava huolellisesti ja Zonegranin ja muiden CYP3A4-substraattien annokset on säädettävä tarpeen mukaan.

- CYP3A4:n inhibiitio: Kliinisten tietojen perusteella tunnetuilla spesifisillä ja ei-spesifisillä CYP3A4-inhibiittoreilla ei näytä olevan mitään kliinisesti merkittävää vaikutusta tsonisamidin farmakokineettisiin altistusparametreihin. Ketokonatsolin (400 mg/vuorokausi) tai simetidiinin (1200 mg/vuorokausi) vakaan tilan annolla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta terveille koehenkilöille annetun tsonisamidikerta-annoksen farmakokinetiikkaan. Zonegranin annostuksen säätämisen ei sen takia oleteta olevan välttämätöntä samanaikaisessa annossa tunnettujen CYP3A4-inhibiittorien kanssa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Zonegran-hoidon aikana ja yhden kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Zonegran-hoitoa ei tule antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä, ellei se ole selkeästi tarpeellista, ja vain, jos mahdollisen hyödyn katsotaan oikeuttavan riskin sikiölle. Tsonisamidihoitoa saaville naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee antaa erikoislääkärin neuvontaa. Naisten on saatava täydelliset tiedot Zonegranin mahdollisista sikiöön kohdistuvista vaikutuksista ja ymmärrettävä ne, ja riski/hyötysuhteesta tulee keskustella potilaan kanssa ennen hoidon aloittamista. Ennen kuin tsonisamidihoito aloitetaan naiselle, joka voi tulla raskaaksi, raskaustestiä on harkittava. Naisten, jotka suunnittelevat raskautta, on käytävä asiantuntijan vastaanotolla, jotta tsonisamidihoidon tarve voidaan arvioida uudelleen ja jotta muita hoitovaihtoehtoja voidaan harkita ennen raskaaksi tuloa ja ennen ehkäisyn lopettamista.

Kuten kaikkien epilepsialääkkeiden kohdalla, myös tsonisamidin äkillistä lopettamista on vältettävä, sillä se voi aiheuttaa epileptisiä kohtauksia, joilla voi olla vakavia seurauksia naiselle ja syntymättömälle lapselle. Syntymävaurioiden riski kaksin- tai kolminkertaistuu epilepsialääkitystä saaneiden äitien synnyttämillä lapsilla. Useimmin raportoituja vaurioita ovat huulihalkio, kardiovaskulaariset epämuodostumat ja hermostoputken vaurio. Monoterapiaan verrattuna synnynnäisten epämuodostumien riski on suurempi silloin, jos hoidossa käytetään useita epilepsialääkkeitä.

Raskaus

On vain vähän tietoja Zonegranin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Merkittävien synnynnäisten epämuodostumien ja hermoston kehitykseen liittyvien häiriöiden mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Tiedot rekisteritutkimuksesta viittaavat kasvuun sellaisten vauvojen osuudessa, joiden syntymäpaino on alhainen, jotka syntyvät ennenaikaisesti tai jotka ovat tilastollisesti alipainoisia (SGA). Näiden osuuksien kasvut ovat noin 5–8 % alhaiselle syntymäpainolle, noin 8–10 % ennenaikaiselle syntymälle ja noin 7–12 % tilastolliselle alipainoisuudelle (SGA), kaikki verrattuna tapauksiin, joissa äitejä hoidettiin pelkällä lamotrigiinilla.

Zonegrania ei tule käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä, ja silloinkin vain, jos siitä koituvan mahdollisen hyödyn katsotaan oikeuttavan riskin aiheuttamisen sikiölle. Jos Zonegrania määrätään raskauden aikana, potilaille on annettava kattavat tiedot sikiöön kohdistuvasta mahdollisesta haitasta, ja pienimmän tehokkaan annoksen käyttöä suositellaan. Lisäksi potilasta on tarkkailtava huolellisesti.

Imetys

Tsonisamidi erittyy ihmisen rintamaitoon; pitoisuus rintamaidossa on sama kuin äidin plasmassa. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Zonegran-hoito. Koska tsonisamidi säilyy kehossa pitkään, ei imettämistä tule jatkaa ennen kuin kuukauden kuluttua Zonegran-hoidon lopettamisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Kliinisiä tietoja tsonisamidin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavissa. Eläinkokeissa on havaittu muutoksia hedelmällisyysparametreissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ottaen huomioon, että joillakin potilailla voi esiintyä uneliaisuutta tai keskittymisvaikeuksia, erityisesti hoidon alussa tai annoksen suurentamisen jälkeen, potilaita tulee kuitenkin neuvoa varovaisuuteen suurta tarkkaavaisuutta vaativissa toiminnoissa, kuten autolla ajo tai koneiden käyttö.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Zonegrania on annettu kliinisissä tutkimuksissa yli 1 200 potilaalle, joista yli 400 sai Zonegrania vähintään 1 vuoden ajan. Lisäksi markkinoille tulon jälkeistä kokemusta tsonisamidin käytöstä on saatu paljon Japanissa vuodesta 1989 ja USA:ssa vuodesta 2000 lähtien.

On huomioitava, että Zonegran on bentsisoksatsolin johdannainen, joka sisältää sulfonamidien ryhmän. Vakavia immuuniperäisiä haittavaikutuksia, jotka liittyvät sulfonamidien ryhmän sisältäviin lääkevalmisteisiin, ovat ihottuma, allergiset reaktiot ja vakavat hematologiset häiriöt, mukaan lukien aplastinen anemia, jotka voivat hyvin harvoin johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Liitännäishoitoa koskevissa kontrolloiduissa tutkimuksissa tavallisimpia haittavaikutuksia olivat uneliaisuus, heitehuimaus ja ruokahaluttomuus. Yleisimpiä haittavaikutuksia satunnaistetussa kontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, jossa verrattiin tsonisamidia pitkävaikutteiseen karbamatsepiiniin, olivat veren matala bikarbonaattipitoisuus, ruokahalun heikentyminen ja painon lasku. Huomattavan epätavallisen matalien seerumin bikarbonaattipitoisuuksien ilmaantuvuus oli 3,8 % (alenema alle 17 mEq/l:n pitoisuuteen ja pitoisuuden pieneneminen yli 5 mEq/l). Huomattavaa, vähintään 20 %:n painon laskua ilmeni 0,7 %:lla potilaista.

Haittavaikutustaulukko

Zonegranin käyttöön liittyviä, kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisen tarkkailun aikana havaittuja haittavaikutuksia on taulukoitu alla. Yleisyys esitetään seuraavan kaavion mukaisesti:

hyvin yleinen	$\geq 1/10$
yleinen	$\geq 1/100$, $< 1/10$
melko harvinainen	$\geq 1/1\,000$, $< 1/100$
harvinainen	$\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$
hyvin harvinainen	$< 1/10\,000$
tuntematon	koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

**Taulukko 4 Zonegraniin yhdistetyt haittavaikutukset, joita on havaittu liittämissä käytössä
kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisen seurannan aikana**

Elinjärjestelmä- luokka (MedDRA:n terminologia)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
Infektiot			Keuhkokuume Virtsatie- infektio	
Veri ja imukudos		Mustelma		Agranulosytoosi Aplastinen anemia Leukosytoosi Leukopenia Lymfadenopatia Pansytopenia Trombosytopenia
Immuunijärjes- telmä		Yliherkkyys		Lääkkeen aiheuttama yliherkkyysoireyhtymä Lääkeihottuma, johon liittyy eosinofilia ja systeemisiä oireita
Aineenvaihdun- ta ja ravitsemus	Ruoka- haluttomuus		Hypokalemia	Metabolinen asidoosi, Renaalinen tubulaarinen asidoosi
Psyykkiset häiriöt	Agitaatio Ärtynisyys Sekavuus Masennus	Mielialan labiilius Ahdistuneisuus Unettomuus Psykoottinen häiriö	Vihaisuus Aggressio Itsemurha- ajatukset Itsemurha- yritys	Hallusinaatiot
Hermosto	Ataksia Heitehuimaus Muistin huononeminen Uneliaisuus	Hidastunut ajatuksen kulku Huomiokyvyn häiriintyminen Nystagmus Tuntohäiriöt Puhehäiriö Vapina	Kouristukset	Amnesia Kooma Grand mal -kohtaukset Myasteeninen oireyhtymä Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä Status epilepticus
Silmät	Diplopia			Ahdaskulmaglaukooma Silmäkipu Myopia Näön sumentuminen Näöntarkkuuden heikentyminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Dyspnea Aspiraatiopneumonia Hengitystiesairaus Allerginen pneumoniitti
Ruoansulatus- elimistö		Vatsakipu Ummetus Ripuli Ruoansulatus- häiriö Pahoinvointi	Oksentelu	Pankreatiitti

Elinjärjestelmä-luokka (MedDRA:n terminologia)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
Maksa ja sappi			Kolekystiitti Kolelitiaasi	Maksasoluvaurio
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma Kutina Kaljuus		Hikoilukyvyttömyys Erythema multiforme Stevens-Johnsonin oireyhtymä Toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos				Rabdomyolyysi
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaiskivitauti	Virtsatiekivet	Hydronefroosi Munuaisen vajaatoiminta Epänormaali virtsa
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus Influenssan kaltainen sairaus Kuume Perifeerinen turvotus		
Tutkimukset	Alentunut bikarbo-naattitaso	Painonlasku		Kohonnut veren kreatiinifosfokinaasi Kohonnut veren kreatiniini Kohonnut veren urea Maksan toimintakokeiden epänormaali tulos
Vammat ja myrkytykset				Lämpöhalvaus

Lisäksi Zonegrania saaneilla epilepsiapotilailla on esiintynyt joitakin harvoja selittämättömiä äkkikuolemia (SUDEP).

Taulukko 5 Haittavaikutukset satunnaistetussa, kontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, jossa verrattiin tsonisamidia pitkävaikutteiseen karbamatsepiiniin

Elinjärjestelmäluokka (MedDRA:n terminologia†)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Infektiot			Virtsatieinfektio Keuhkokuume
Veri ja imukudos			Leukopenia Trombosytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalun heikentyminen	Hypokalemia
Psyykkiset häiriöt		Agitaatio Masennus Unettomuus Mielialan vaihtelut Ahdistuneisuus	Sekavuustila Akuutti psykoosi Aggressio Itsemurha-ajatukset Aistiharhat

Elinjärjestelmäluokka (MedDRA:n terminologia†)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Hermosto		Ataksia Heitehuimaus Muistin heikkeneminen Uneliaisuus Bradyfrenia Huomiokyvyn häiriöt Tuntohäiriöt	Nystagmus Puhehäiriö Vapina Kouristukset
Silmät		Diplopia	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengitystiesairaus
Ruoansulatuselimistö		Ummetus Ripuli Ruoansulatushäiriö Pahoinvointi Oksentelu	Vatsakipu
Maksa ja sappi			Akuutti kolekystiitti
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma	Kutina Mustelma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus Kuume Ärtyneisyys	
Tutkimukset	Bikarbonaattitason lasku	Painon lasku Kohonnut veren kreatiniini-fosfokinaasi Kohonnut alaniini-aminotransferaasi Kohonnut aspartaatti-aminotransferaasi	Virtsakokeen poikkeava tulos

† MedDRA:n versio 13.1

Lisätietoja erityisryhmistä

Iäkkäät

Turvallisuustietojen yhdistetty analyysi koskien 95 iästä tutkimushenkilöä on osoittanut perifeerisen turvotuksen ja kutinan suhteellisesti suurempaa ilmoitustiheyttä aikuisväestöön verrattuna.

Markkinoille tulon jälkeisen seurannan mukaan vähintään 65-vuotiailla potilailla ilmoitettiin seuraavien tapahtumien suurempaa esiintyvyyttä kuin yleisväestöllä: Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja lääkkeen aiheuttama yliherkkysoireyhtymä (Drug Induced Hypersensitivity syndrome, DIHS).

Pediatriset potilaat

Pediatristen, 6–17-vuotiaiden potilaiden tsonisamidin haittavaikutusprofiili lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa oli yhdenmukainen aikuisten profiilin kanssa. Pediatrisen turvallisuustietokannan 465:stä tutkimuspotilaan joukossa (johon kuului myös kontrolloidun kliinisen tutkimuksen jatkovaiheen 67 tutkimuspotilasta) oli 7 kuolemantapausta (1,5 %; 14,6 / 1000 henkilövuotta): 2 status epilepticus -tapausta, joista yhteen liittyi vakava painon lasku (10 % 3 kuukaudessa) alipainoisella tutkimuspotilaalla ja siitä seuraava lääkityksen laiminlyönti, 1 päävamma-/hematoomatapausta, ja 4:n potilaan kuolema, joihin liittyi taustalla oleva neurologisten toimintojen puutos vaihtelevine syineen (2 tapauksessa keuhkokuumeen aiheuttama sepsis / elimen vajaatoiminta, 1 selittämätön äkkikuolema (SUDEP) ja 1 päävamma). Yhteensä 70,4 %:lla pediatrisista tutkimuspotilaista, jotka saivat tsonisamidia kontrolloidussa tutkimuksessa tai avoimessa

jatkotutkimuksessa, oli hoidon aikana vähintään yksi hoidon aikana mitattu bikarbonaattiarvo, joka oli alle 22 mmol/l. Matalien bikarbonaattitasojen kesto oli myös pitkä (mediaani 188 vuorokautta). Turvallisuustietojen yhteisanalyysi 420:sta pediatriasta tutkimuspotilaasta (183 tutkimuspotilasta iältään 6–11 vuotta ja 237 tutkimuspotilasta iältään 12–16 vuotta, altistumisen keskimääräisen keston ollessa noin 12 kuukautta) osoitti keuhkokuumeen, kuivumisen, hikoilun vähenemisen, epänormaalien maksan toimintakokeiden tulosten, välikorvatulehduksen, nielutulehduksen, sinuiitin ja ylempien hengitysteiden infektion, yskän, nenäverenvuodon ja riniitin, vatsakivun, oksentelun, ihottuman ja ekseeman, sekä kuumeen suhteellisesti suurempaa raportointitiheyttä (erityisesti alle 12-vuotiailla tutkimuspotilailla) verrattuna aikuisväestöllä havaittuun. Lisäksi havaittiin ilmaantuvuudeltaan pientä amnesiaa, kreatiniiniarvon nousua, lymfadenopatiaa ja trombosytopeniaa. Vähintään 10 %:n painon laskun ilmaantuvuus oli 10,7 % (ks. kohta 4.4). Joissakin painon laskun tapauksissa siirtyminen seuraavaan Tannerin asteeseen ja luuston kehittyminen viivästyi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Vahingossa otettuja ja tarkoituksellisia yliannostuksia on esiintynyt aikuisilla ja lapsilla. Joissakin tapauksissa yliannostukset ovat olleet oireettomia, erityisesti silloin kun oksentaminen tai mahahuuhtelu tapahtuivat nopeasti. Muissa tapauksissa yliannostusta seuranneita oireita ovat olleet esim. uneliaisuus, pahoinvointi, gastriitti, nystagmus, myoklonus, kooma, bradykardia, munuaisten toiminnan heikkeneminen, hypotensio ja hengityslama. Tsonisamidin hyvin korkea plasmapitoisuus, 100,1 µg/ml, on rekisteröity noin 31 tunnin kuluttua sen jälkeen, kun potilas oli ottanut yliannoksen Zonegrania ja klonatsepaamia. Potilas vaipui koomaan ja hänellä oli hengityslama, mutta palasi tajuihinsa viiden päivän kuluttua ilman seuraamuksia.

Hoito

Zonegranin yliannostukseen ei ole saatavissa spesifisiä vastalääkkeitä. Oletetun, äskettäin tapahtuneen yliannostuksen jälkeen voidaan mahalaukku tyhjentää mahahuuhtelulla tai potilasta oksennuttamalla noudattaen tavanomaisia varotoimenpiteitä hengitysteiden avoimina pitämiseksi. Yleinen oireenmukainen hoito on aiheellista, mukaan lukien vitaalitoimintojen tiheä tarkkailu ja tiivis silmälläpito. Tsonisamidilla on pitkä eliminaation puoliintumisaika, ja sen vaikutukset voivat sen takia jatkua pitkään. Vaikka yliannostuksen hoitamista hemodialyysillä ei ole muodollisesti tutkittu, eräissä tapauksissa hemodialyysi laski tsonisamidin plasmapitoisuuksia potilaalla, joka sairasti munuaisten vajaatoimintaa. Hemodialyysia voidaan harkita yliannostuksen hoitona, jos se on kliinisesti aiheellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialääkkeet, muut epilepsialääkkeet, ATC-koodi: N03AX15

Tsonisamidi on bentsisoksatsolijohdannainen. Se on epilepsialääke, jolla on heikko hiilihappoanhydraasiaktiiviteetti *in vitro*. Se ei ole kemiallisesti sukua muille epilepsialääkkeille.

Vaikutusmekanismi

Tsonisamidin vaikutusmekanismia ei täysin tunneta, mutta se näyttää vaikuttavan jänniteherkkiin natrium- ja kalsiumkanaviin, siten katkaisten neuronien samatahtisen laukeamisen, hilliten

kohtauspurkausten leviämistä ja katkaisten sitä seuraavan epileptisen aktiviteetin. Tsonisamidilla on myös modulatorinen vaikutus GABA-välitteiseen neuronaaliseen inhibitioon.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tsonisamidin antikonvulsivista vaikutusta on arvioitu monissa eri tutkimusmalleissa useilla lajeilla, joilla esiintyi indusoituja tai synnynnäisiä kohtauksia, ja tsonisamidi näyttää toimivan laajakirjoisena epilepsialääkkeenä näissä malleissa. Tsonisamidi estää maksimaalisen sähkösoikin aiheuttamia kohtauksia ja rajoittaa kohtausten leviämistä, mukaan lukien kohtausten leviäminen aivokuoresta aivokuoren subkortikaalisiin osiin, ja estää epitoleptogeenisten fokusten toimintaa. Fenytoiinista ja karbamatsepiinista poiketen tsonisamidi vaikuttaa ensisijaisesti aivokuoresta alkaviin kohtauksiin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Monoterapia paikallisalkuisissa kohtauksissa, joihin liittyy tai ei liity toissijainen yleistymisen

Tsonisamidin teho monoterapiana osoitettiin kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa vertailukelpoisuustutkimuksessa pitkävaikutteiseen karbamatsepiiniin verrattuna. Tutkimukseen osallistui 583 aikuista, joilla oli äskettäin diagnosoitu paikallisalkuisia kohtauksia, joihin liittyy tai ei liittynyt toissijaisesti yleistyneitä tooniskloonisia kohtauksia. Tutkimushenkilöt satunnaistettiin saamaan karbamatsepiinia ja tsonisamidia enintään 24 kuukauden ajan hoitovasteesta riippuen. Tutkimushenkilöiden annokset titrattiin aluksi lähtötilanteen tavoiteannokseen, joka oli joko 600 mg karbamatsepiinia tai 300 mg tsonisamidia. Kohtauksia saaneiden tutkimushenkilöiden annokset titrattiin seuraavaan tavoiteannokseen, joka oli joko 800 mg karbamatsepiinia tai 400 mg tsonisamidia. Tämänkin jälkeen kohtauksia saaneiden tutkimushenkilöiden annokset titrattiin suurimpaan tavoiteannokseen, joka oli joko 1200 mg karbamatsepiinia tai 500 mg tsonisamidia. Tavoiteannostasolla 26 viikon ajan kohtauksettominä pysyneet tutkimushenkilöt jatkoivat saamallaan annoksella vielä toiset 26 viikkoa.

Tutkimuksen pääasialliset tulokset on esitetty tässä taulukossa:

Taulukko 6 Monoterapiatutkimus 310:n tehoa koskevat tulokset

	tsonisamidi	karbamatsepiini		
n (ITT-ryhmä)	281	300		
6 kk:n kohtauksettomuus			Ero	CI ₉₅ %
PP-ryhmä*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 %, 3,1 %
ITT-ryhmä	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 %, 1,4 %
≤4 kohtausta 3 kk:n lähtötilannejakson aikana	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 %, 3,7 %
>4 kohtausta 3 kk:n lähtötilannejakson aikana	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 %, 5,6 %
12 kk:n kohtauksettomuus				
PP-ryhmä	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	- 17,2 %, 1,5 %
ITT-ryhmä	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	- 16,1 %, 0,7 %
≤4 kohtausta 3 kk:n lähtötilannejakson aikana	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 %, 1,3 %
>4 kohtausta 3 kk:n lähtötilannejakson aikana	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 %, 17,4 %

	tsonisamidi	karbamatsepiini		
n (ITT-ryhmä)	281	300		
Kohtausten alatyypit (6 kk:n kohtauksettomuus, PP-ryhmä)				
Kaikki paikallisalkuiset	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 %, 0,0 %
Yksinkertaiset paikallisalkuiset	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 %, 14,7 %
Kompleksit paikallisalkuiset	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 %, -5,9 %
Kaikki yleistyneet toonisklooniset	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 %, 6,0 %
Sekundaariset toonisklooniset	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 %, 7,1 %
Yleistyneet toonisklooniset	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 %, 10,5 %

PP = tutkimussuunnitelman mukainen (Per Protocol) -ryhmä; ITT = hoitoaikeen mukainen (Intent-to-treat) -ryhmä

*Primaarinen päätetapahtuma

Liitännäishoito aikuisten paikallisalkuisissa kohtauksissa, joihin liittyy tai ei liity toissijainen yleistyminen

Aikuisilla Zonegranin teho on osoitettu neljässä, enintään 24 viikkoa kestäneessä Zonegrania lumelääkkeeseen vertailevassa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, joissa anto tapahtui joko kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa. Nämä tutkimukset osoittavat, että paikallisalkuisten kohtausten esiintymistiheyden aleneman mediaani on suhteessa Zonegranin annokseen ja että teho on pitkäkestoinen 300–500 mg:n vuorokausiannoksilla.

Pediatriset potilaat

Liitännäishoito nuorten ja (vähintään 6-vuotiaiden) pediatristen potilaiden paikallisalkuisissa kohtauksissa, joihin liittyy tai ei liity toissijainen yleistyminen

Tsonisamidin teho (vähintään 6-vuotiailla) pediatriassa potilailla on osoitettu kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joka käsitti 207 tutkimuspotilasta ja jossa hoidon kesto oli korkeintaan 24 viikkoa. 12 viikon pituisella vakaan annoksen jaksolla kohtauksien esiintymistiheys laski vähintään 50 % lähtötilanteeseen verrattuna 50 %:lla tsonisamidia saaneista potilaista ja 31 %:lla lumelääkettä saaneista.

Pediatristen potilaiden tutkimuksissa havaittuja erityisiä turvallisuuteen liittyviä seikkoja olivat: ruokahalun väheneminen ja painon lasku, bikarbonaattitasojen lasku, munuaiskivien lisääntynyt riski ja kuivuminen. Kaikilla näillä ja erityisesti painon laskulla saattaa olla haitallisia vaikutuksia kasvuun ja kehitykseen, ja ne saattavat yleisesti huonontaa terveyttä. Tiedot pitkäaikaisista vaikutuksista kasvuun ja kehitykseen ovat kaiken kaikkiaan niukkoja.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Tsonisamidi imeytyy peroraalisen annon jälkeen lähes täysin, ja seerumin ja plasman huippupitoisuudet saavutetaan yleensä 2–5 tunnin kuluessa annosta. Ensikierron metabolian oletetaan olevan hyvin vähäistä. Absoluuttisen hyötyosuuden arvioidaan olevan noin 100 %. Ruoka ei vaikuta oraalisesta hyötyosuuteen, vaikka plasman ja seerumin huippupitoisuuksien saavuttaminen voi hidastua.

Tsonisamidin AUC- ja $C_{\max}$ -arvot nousivat lähes lineaarisesti 100–800 mg kerta-annoksen tai päivittäin toistuvien 100–400 mg annosten jälkeen. Vakaan tilan nousu oli annoksen perusteella hieman odotettua korkeampi, minkä oletetaan johtuvan tsonisamidin kyllästyvästä sitoutumisesta erytrosyytteihin. Vakaan tila saavutettiin 13 vuorokauden kuluessa. Kumuloituminen oli hieman odotettua suurempaa kerta-annokseen verrattuna.

Jakautuminen

Tsonisamidi sitoutuu 40–50-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin, ja *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että eri epilepsialäkkeillä (esim. fenytoiini, fenobarbitoni, karbamatsepiini ja natriumvalproaatti) ei ole tähän vaikutusta. Ilmeinen jakautumistilavuus aikuisilla on noin 1,1–1,7 l/kg, mikä osoittaa tsonisamidin laajaa jakautumista kudoksiin. Erytrosyyttien ja plasman suhde on alhaisilla pitoisuuksilla noin 15 ja korkeilla pitoisuuksilla noin 3.

Biotransformaatio

Tsonisamidi metaboloituu pääasiassa kantäläkkeen bentsisoksatsolirenkään pelkistävän pilkkoutumisen kautta CYP3A4:n avulla, jolloin muodostuu 2-sulfamoyyliasetyyliifenolia (SMAP), sekä myös N-asetylaation kautta. Kantäläke ja SMAP voivat sen lisäksi glukuronidoida. Metaboliiteilla, joita ei voitu todeta plasmassa, ei ole antikonvulsivista vaikutusta. Tsonisamidin ei ole osoitettu indusoivan omaa metaboliaansa.

Eliminaatio

Tsonisamidin ilmeinen puhdistuma vakaassa tilassa oraalisen annon jälkeen on noin 0,70 l/h, ja eliminoitumisen lopullinen puoliintumisaika on noin 60 tuntia CYP3A4-induktorien puuttuessa. Eliminoitumisen puoliintumisaika oli annoksesta riippumaton, eikä siihen vaikuttanut toistuva anto. Seerumi- tai plasmapitoisuuksien vaihtelu annosvälillä on pieni (<30 %). Tsonisamidin metaboliitit ja muuttumaton lääke erittyvät pääasiassa virtsaan. Muuttumattoman tsonisamidin munuaispuhdistuma on suhteellisen pieni (noin 3,5 ml/min), ja noin 15–30 % annoksesta poistuu muuttumattomana.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Tsonisamidialtistus lisääntyy ajan myötä, kunnes vakaa taso on saavutettu noin 8 viikon kuluttua. Samaa annostasoa verrattaessa painavammilla henkilöillä näyttää olevan matalammat seerumin vakaan tilan pitoisuudet, mutta tämä vaikutus näyttää olevan suhteellisen pieni. Iällä (≥ 12 vuotta) ja sukupuolella, kehon painosta aiheutuvat vaikutukset huomioon ottaen, ei ole selvää vaikutusta epilepsiapotilaiden altistumiseen tsonisamidille vakaan tilan annon aikana. Minkään epilepsialäkkeen annosta ei tarvitse muuttaa, CYP3A4-indusioijat mukaan lukien.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Tsonisamidi vähentää 28 vuorokauden keskimääräistä kohtaustiheyttä, ja väheneminen on suhteessa (log-lineaarinen) tsonisamidin keskimääräiseen pitoisuuteen.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tsonisamidin kerta-annosten munuaispuhdistuma korreloi positiivisesti kreatiniinin puhdistuman kanssa. Tsonisamidin plasman AUC-arvo nousi 35 % potilailla, joiden kreatiniinin puhdistuma oli <20 ml/min (ks. myös kohta 4.2.).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat: Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tsonisamidin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu riittävästi.

Iäkkäät potilaat: Kliinisesti merkittäviä farmakokinetiikkaan liittyviä eroja ei havaittu nuorten (21–40-vuotiaat) ja iäkkäiden (65–75-vuotiaat) välillä.

Pediatriset ja nuoret potilaat (5–18-vuotiaat): Niukan käytettävissä olevan tiedon perusteella farmakokinetiikka pediatriassa ja nuorilla potilailla, joilla vakaa tila saavutettiin annoksilla 1, 7 tai 12 mg/kg/vrk jaetuina annoksina, on painoon suhteutettuna samanlainen kuin aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Löydöksiä, joita ei todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita todettiin koirilla samankaltaisella altistuksella kuin kliinisessä käytössä, olivat lisääntyneeseen metaboliaan liittyvät maksamuutokset (maksan suurentuminen, värjäytyminen tummanruskeaksi, maksasolujen lievä laajeneminen, johon liittyi sytoplasmassa esiintyneitä Haversin lamelleja, sekä sytoplasman vakuolisaatiota).

Tsonisamidi ei ollut genotoksinen eikä karsinogeeninen.

Tsonisamidi aiheutti kehityshäiriöitä hiirillä, rotilla ja koirilla sekä alkiokuolemaa apinoilla, kun sitä annettiin organogeenisvaiheen aikana siten, että tsonisamidiannot ja emon plasmatasot olivat samankaltaisia tai alhaisempia kuin ihmisten hoitotasot.

Toistuvien oraalistien annosten toksisuutta koskevassa tutkimuksessa nuorilla rotilla, jossa altistustasot olivat samat kuin pediatriassa potilailla havaitut käytettäessä suurinta suositeltua annosta, havaittiin kehon painon laskua ja munuaisten histopatologian ja kliinisten patologiaparametrien sekä käyttäytymisen muutoksia. Munuaisten histopatologian ja kliinisten patologiaparametrien muutosten katsottiin liittyvän tsonisamidin aiheuttamaan hiilihappoanhydraasin estoon. Vaikutukset tällä annostasolla olivat palautuvia toipumisvaiheessa. Korkeammalla annostasolla (2–3-kertainen systeeminen altistus verrattuna terapeuttiseen altistukseen) munuaisten histopatologiset vaikutukset olivat vaikeampia ja vain osittain palautuvia. Useimmat nuorilla rotilla havaitut haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin aikuisten rottien tsonisamidin toistuvien annosten toksisuutta koskevissa tutkimuksissa havaitut, mutta munuaisten tubulaarisia hyaliinilieriöitä ja transitionaalista hyperplasiaa havaittiin vain nuoria rottia koskevassa tutkimuksessa. Tällä suuremmalla annostasolla nuorilla rotilla todettiin kasvun, oppimisen ja kehittymisen parametrien laskua. Näiden vaikutusten katsottiin todennäköisesti liittyvän kehon painon laskuun ja tsonisamidin liiallisiin farmakologisiin vaikutuksiin suurimmalla siedetyllä annoksella.

Rotilla havaittiin keltarauhasten ja implantaatiokohtien lukumäärän vähenemistä altistustasoilla, jotka vastasivat suurinta ihmisellä käytettävää terapeuttista annosta. Kolme kertaa suuremmilla altistustasoilla havaittiin epäsäännöllisiä estrussyklejä ja elävien sikiöiden lukumäärän vähentymistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa
Hydrogenoitu kasviöljy (soijapavusta)
Natriumlauryylisulfaatti

Kapselin kuori

Gelatiini
Titaanidioksidi (E171)
Sellakka
Propeeniglykoli
Kaliumhydroksidi
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaukset: 14, 28, 56 ja 84 kovaa kapselia sisältävät pakkaukset.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:	10.03.2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:	21/12/2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zonegran 50 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 50 mg tsonisamidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kova kapseli sisältää 1,5 mg hydrogenoitua kasviöljyä (soijapavusta).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kovat kapselit.

Valkoinen, läpinäkymätön runko-osa ja harmaa, läpinäkymätön kansi, johon on mustalla painettu ”ZONEGRAN 50”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zonegran on tarkoitettu:

- monoterapiaksi aikuisille äskettäin diagnosoiduille epilepsiapotilaille sellaisten paikallisalkuisten kohtausten hoitoon, joihin liittyy tai ei liity toissijainen yleistyminen (ks. kohta 5.1),
- liitännäishoidoksi aikuisille ja nuorille potilaille sekä vähintään 6-vuotiaille lapsille sellaisten paikallisalkuisten kohtausten hoitoon, joihin liittyy tai ei liity toissijainen yleistyminen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus – Aikuiset

Annoksen asteittainen suurentaminen ja ylläpito

Zonegrania voidaan käyttää monoterapiana tai se voidaan liittää nykyiseen hoitoon aikuisille. Annos on titrattava kliinisen vasteen mukaan. Suositeltu annoksen asteittainen suurentaminen ja ylläpitoannos selostetaan taulukossa 1. Joillekin potilaille, erityisesti sellaisille potilaille, jotka eivät ota CYP3A4:ää indusoivia lääkkeitä, voidaan vaste saada aikaan alemmilla annoksilla.

Zonegran-hoidon lopettaminen

Kun Zonegran-hoito aiotaan lopettaa, sen tulee tapahtua vähitellen (ks. kohta 4.4). Aikuispotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa annosta on vähennetty 100 mg viikon välein, ja samalla muiden epilepsialääkkeiden annoksia on säädetty (tarpeen mukaan).

Taulukko 1 Aikuiset – suositeltu annoksen asteittainen suurentaminen ja ylläpitohoito

Hoito-ohjelma	Titrausvaihe			Tavallinen ylläpitoannos
	Viikko 1 + 2	Viikko 3 + 4	Viikko 5 + 6	
Monoterapia – Äskettäin diagnosoidut aikuispotilaat	100 mg/vrk (kerran vuorokaudessa)	200 mg/vrk (kerran vuorokaudessa)	300 mg/vrk (kerran vuorokaudessa)	300 mg/vrk (kerran vuorokaudessa). Jos suurempi annos on tarpeen, nosta annosta kahden viikon välein 100 mg kerrallaan korkeintaan 500 mg:aan asti.
Liitännäishoito - yhdessä CYP3A4- indusoidijien kanssa (ks. kohta 4.5)	Viikko 1 50 mg/vrk (jaettuna kahteen annokseltaan)	Viikko 2 100 mg/vrk (jaettuna kahteen annokseltaan)	Viikot 3–5 Nosta annosta viikon välein 100 mg kerrallaan	300–500 mg vuorokaudessa (kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen annokseltaan).
- ilman CYP3A4- indusoidijia tai munuaisten tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä	Viikko 1 + 2 50 mg/vrk (jaettuna kahteen annokseltaan)	Viikko 3 + 4 100 mg/vrk (jaettuna kahteen annokseltaan)	Viikot 5–10 Nosta annosta kahden viikon välein korkeintaan 100 mg kerrallaan	300–500 mg vuorokaudessa (kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen annokseltaan). Joillakin potilailla hoitovaste voidaan saada aikaan pienemmillä annoksilla.

Zonegranin yleiset annostussuosituksot erityisryhmillePediatriset potilaat (vähintään 6-vuotiaat)Annoksen asteittainen suurentaminen ja ylläpito

Zonegran on lisättävä nykyiseen hoitoon vähintään 6-vuotiaille pediatrialle potilaille. Annos on titrattava kliinisen vasteen mukaan. Suositeltu annoksen asteittainen suurentaminen ja ylläpitoannos selostetaan taulukossa 2. Joillekin potilaille, erityisesti sellaisille potilaille, jotka eivät ota CYP3A4:ää indusoivia lääkkeitä, voidaan vaste saada aikaan pienemmillä annoksilla.

Lääkärien on kiinnitettävä pediatrien potilaiden ja näiden vanhempien/hoitajien huomio (pakkausselosteessa annettuihin) ohjeisiin lämpöhalvauksen ehkäisemisestä (ks. kohta 4.4 Pediatriset potilaat).

Taulukko 2 Pediatriiset (vähintään 6-vuotiaat) potilaat – annoksen asteittainen suurentaminen ja ylläpitoannos

Hoito-ohjelma	Titrausvaihe		Tavallinen ylläpitoannos	
	Viikko 1	Viikot 2–8	Potilaat, jotka painavat 20–55 kg ^a	Potilaat, jotka painavat >55 kg
Liitännäishoito - yhdessä CYP3A4-indusoiden kanssa (ks. kohta 4.5)	1 mg/kg/vrk (kerran vuorokaudessa)	Nosta annosta viikon välein 1 mg/kg kerrallaan	6–8 mg/kg/vrk (kerran vuorokaudessa)	300–500 mg/vrk (kerran vuorokaudessa)
- ilman CYP3A4-indusoidia	Viikot 1 + 2 1 mg/kg/vrk (kerran vuorokaudessa)	Viikot ≥3 Nosta annosta kahden viikon välein 1 mg/kg kerrallaan	6–8 mg/kg/vrk (kerran vuorokaudessa)	300–500 mg/vrk (kerran vuorokaudessa)

Huom:

- a. Terapeuttisen annoksen ylläpidon varmistamiseksi lapsen painoa on tarkkailtava ja annos tarkistettava painon muuttuessa aina 55 kg:aan asti. Annos on 6–8 mg/kg/vrk ja korkeintaan 500 mg/vrk.

Zonegranin turvallisuutta ja tehoa alle 6-vuotiaiden ja alle 20 kg painavien lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Kliinisistä tutkimuksista on niukasti tietoa alle 20 kg painavista potilaista. Sen vuoksi vähintään 6-vuotiaita lapsia, jotka painavat alle 20 kg, on hoidettava varoen.

Tarkan lasketun annoksen saavuttaminen Zonegranin myytävänä olevien kapselivahvuuksien avulla ei aina ole mahdollista. Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa pyöristää Zonegranin kokonaisannos ylöspäin tai alaspäin lähimpään myytävänä olevien kapselivahvuuksien (25 mg, 50 mg ja 100 mg) avulla saavutettavaan annokseen.

Zonegran-hoidon lopettaminen

Kun Zonegran-hoito aiotaan lopettaa, sen tulee tapahtua vähitellen (ks. kohta 4.4). Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui pediatria potilaita, annosta pienennettiin kerrallaan noin 2 mg/kg viikon välein (so. taulukossa 3 esitetyn ohjelman mukaisesti).

Taulukko 3 Pediatriiset (vähintään 6-vuotiaat) potilaat – annoksen suositeltu pienentäminen titraamalla

Paino	Pienennä annosta kerrallaan viikon välein:
20–28 kg	25–50 mg/vrk*
29–41 kg	50–75 mg/vrk*
42–55 kg	100 mg/vrk*
>55 kg	100 mg/vrk*

Huom.:

* Annokset annetaan kerran vuorokaudessa.

Iäkkäät potilaat

Varovaisuutta tulee noudattaa, kun hoito aloitetaan iäkkäillä potilailla, sillä tietoa Zonegranin käytöstä näillä potilailla on vähän. Lääkettä määräävien lääkärin tulee myös ottaa huomioon Zonegranin turvallisuusprofiili (ks. kohta 4.8).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita tulee hoitaa varoen, sillä Zonegranin käytöstä näillä potilailla on vain vähän tietoa ja Zonegranin tavallista hitaampi titraaminen voi olla välttämätöntä. Koska tsonisamidi ja sen metaboliitit erittyvät munuaisten kautta, lääkkeen antaminen tulee lopettaa potilailla, joille kehittyy akuutti munuaisten vajaatoiminta tai joilla seerumin kreatiniinin nousun havaitaan olevan kliinisesti merkittävää ja pysyvää.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimushenkilöillä tsonisamidin kerta-annosten munuaispuhdistuma korreloi positiivisesti kreatiniinin puhdistuman kanssa. Tsonisamidin plasman AUC-arvo nousi 35 % niillä potilailla, joilla kreatiniinin puhdistuma oli <20 ml/min.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla Zonegranin käyttöä ei ole tutkittu. Siksi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla käyttöä ei suositella. Varovaisuutta tulee noudattaa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, ja Zonegranin tavallista hitaampi titraus voi olla välttämätöntä.

Antotapa

Zonegran kovat kapselit otetaan suun kautta.

Ruuan vaikutus

Zonegrania voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai sulfonamideille.

Zonegran sisältää hydrogenoitua kasviöljyä (soijapavusta). Maapähkinälle tai soijalle allergiset potilaat eivät saa ottaa tätä lääkevalmistetta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Selittämätön ihottuma

Zonegran-hoidon yhteydessä esiintyy vakavia ihottumia, mukaan luettuna Stevens-Johnsonin oireyhtymä -tapauksia.

Zonegranin antamisen lopettamista tulee harkita sellaisilla potilailla, joille kehittyy muutoin selittämätön ihottuma. Kaikkia potilaita, joille kehittyy ihottuma Zonegranin käytön aikana, täytyy tarkkailla tiiviisti, ja erityisen huolellisesti on tarkkailtava potilaita, jotka saavat samanaikaisesti epilepsialääkkeitä, jotka yksinään käytettyinäkin saattavat aiheuttaa ihottumia.

Lopettamiseen liittyvät kohtaukset

Nykyisen kliinisen käytännön mukaisesti Zonegran-hoidon lopettamisen epilepsiapotilailla tulee kohtauksien välttämiseksi tapahtua annosta lopetuksen yhteydessä vähitellen pienentämällä. Zonegranin kanssa samanaikaisesti annettavien epilepsialääkkeiden lopettamisesta sen jälkeen, kun kohtaukset on liittänyt hoitoon annettavan Zonegranin avulla saatu hallintaan, ei ole riittävästi tietoa, jotta voitaisiin siirtyä Zonegranin antamiseen ainoana lääkkeenä. Samanaikaisesti annettavien epilepsialääkevalmisteiden anto tulee sen takia lopettaa varovaisuutta noudattaen.

Sulfonamidiin liittyvät reaktiot

Zonegran on bentsisoksatsolijohdannainen, joka sisältää sulfonamidiryhmän. Vakavia immuuniperäisiä haittavaikutuksia, joita liittyy sulfonamidiryhmän sisältäviin lääkevalmisteisiin, ovat esim. ihottuma, allerginen reaktio ja vakavat hematologiset häiriötilat, mukaan lukien aplastinen anemia, jotka hyvin harvoin voivat johtaa kuolemaan.

Agranulosytoosi-, trombosytopenia-, leukopenia-, aplastinen anemia-, pansytopenia- ja leukosytoositapauksia on raportoitu. Saatavissa ei ole riittävästi tietoa näiden tapausten sekä hoidon annoksen ja keston välisen yhteyden arvioimiseksi.

Akuutti myopia ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma

Oireyhtymää, johon kuuluvat akuutti myopia ja siihen liittyvä sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma, on raportoitu tsonisamidia saavilla potilailla. Oireita voivat olla äkillinen näöntarkkuuden heikkeneminen ja/tai silmäkipu. Silmälöydöksiä voivat olla myopia, etukammion madaltuminen, silmän verekyys (punoitus) ja kohonnut silmänpaine. Oireyhtymään saattaa liittyä suprasiliaarinen nestekertymä, mikä johtaa linssin ja iiriksen anterioriseen siirtymään sekundaarisen ahdaskulmaglaukooman yhteydessä. Oireet voivat ilmetä jo tuntien tai vasta viikkojen kuluessa tsonisamidihoidon aloittamisesta. Hoitona on tsonisamidilääkityksen keskeyttäminen mahdollisimman nopeasti hoitavan lääkärin harkinnan mukaan ja asianmukaiset toimenpiteet silmänpaineen alentamiseksi. Mistä tahansa syystä johtuva kohonnut silmänpaine voi hoitamattomana johtaa vakaviin jälkiseurauksiin mukaan lukien pysyvään näönmenetykseen. Varovaisuutta on noudatettava, kun tsonisamidihoitoa annetaan potilaille, joilla on aiemmin ollut silmäsairauksia.

Itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen

Epilepsialääkkeillä hoidetuilla potilailla on raportoitu itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä useissa käyttöaiheissa. Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen epilepsialääketutkimusten meta-analyysi osoitti myös itsemurha-ajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismia ei tunneta, eikä lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois Zonegranin käyttäjillä.

Siksi potilaita tulee seurata itsemurha-ajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaista hoitoa tulee harkita. Potilaita (ja potilasta hoitavia henkilöitä) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä esiintyy.

Munuaiskivet

Joillakin, erityisesti munuaiskivitautiin taipuvaisilla potilailla, saattaa olla lisääntynyt munuaiskivien muodostumisen vaara siihen liittyvine merkkeineen ja oireineen, kuten munuaiskoliikki, munuaiskipu tai kylkikipu. Munuaiskivitauti saattaa aiheuttaa kroonisen munuaisvaurion. Munuaiskivitaudin riskitekijöitä ovat aikaisemmin esiintynyt munuaiskivien muodostuminen, suvussa aikaisemmin esiintynyt munuaiskivitauti ja hyperkalsiuria. Mikään näistä riskitekijöistä ei luotettavasti ennakoisi munuaiskivien muodostumista tsonisamidihoidon aikana. Lisäksi vaara saattaa olla suurentunut potilailla, jotka ottavat muita munuaiskivitautiin liitettyjä lääkkeitä. Nesteen nauttimisen ja virtsantuoton lisääminen voi auttaa pienentämään kivien muodostumisen vaaraa, erityisesti potilailla, joilla on altistavia riskitekijöitä.

Metabolinen asidoosi

Zonegran-hoitoon on liitetty hyperkloreemista metabolista asidoosia ilman anionivajetta (eli seerumin bikarbonaatin vähenemistä alle normaalin viitearvon, kun kroonista respiratorista alkaloosia ei ole). Tämän metabolisen asidoosin aiheuttaa munuaisten bikarbonaattihukka, joka johtuu tsonisamidin hiilianhydraasiin kohdistuvasta estovaikutuksesta. Tällaista elektrolyyttien epätasapainoa on havaittu, kun Zonegrania on käytetty lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeisenä kautena. Tsonisamidin aiheuttamaa metabolista asidoosia esiintyy yleensä hoidon varhaisessa vaiheessa, vaikkakin tapauksia voi esiintyä milloin tahansa hoidon aikana. Bikarbonaatin

vähentäminen on tavallisesti pientä/kohtalaista (keskimääräinen vähenemä noin 3,5 mEq/l aikuisten 300 mg:n vuorokausiannoksilla); voimakkaampaa vähenemistä voi potilailla esiintyä harvoin. Asidoosille altistavat sairauksat tai hoidot (esim. munuaissairaus, vaikeat hengitystiesairaudet, status epilepticus, ripuli, leikkaus, ketogeeninen ruokavalio tai lääkevalmisteet) saattavat summuttaa tsonisamidin bikarbonaattia vähentävien vaikutusten kanssa.

Tsonisamidin aiheuttama metabolinen asidoosi näyttää olevan yleisempi ja vaikeampi nuorilla potilailla. Seerumin bikarbonaattitasoja täytyy asianmukaisesti mitata ja tarkkailla tsonisamidihoitoa saavilla potilailla, joilla on jo entuudestaan sairauksia, jotka lisäävät asidoosin riskiä, potilailla, joilla on metabolisen asidoosin aiheuttamien haittavaikutusten lisääntynyt riski, ja potilailla, joilla on metaboliseen asidoosiin viittaavia oireita. Jos metabolinen asidoosi kehittyy ja on pitkäkestoinen, tulee harkita Zonegranin annoksen pienentämistä tai annon lopettamista (asteittain lopettamalla tai hoitoannosta pienentämällä), sillä osteopenian kehittyminen on mahdollista. Jos potilaan Zonegran-hoitoa päätetään jatkaa pitkäkestoisesta asidoosista huolimatta, tulee harkita emäksen antamista.

Metabolinen asidoosi voi mahdollisesti aiheuttaa hyperammonemiaa. Hyperammonemiaa, johon on saattanut liittyä enkefalopatiaa, on raportoitu tsonisamidihoidon aikana. Hyperammonemian riski saattaa olla suurempi potilailla, jotka ottavat samanaikaisesti myös muita hyperammonemiaa mahdollisesti aiheuttavia lääkkeitä (esimerkiksi valproaattia) tai joilla on taustalla ureakierron häiriö tai maksan mitokondrioiden aktiivisuus on heikentynyt. Jos potilaalle kehittyy selittämätöntä letargiaa tai mielentilan muutoksia tsonisamidihoidon aikana, on syytä harkita hyperammonemian enkefalopatian mahdollisuutta ja määrittää veren ammoniakkipitoisuus.

Zonegrania tulee käyttää varoen aikuispotilaille, joita hoidetaan samanaikaisesti hiilihappoanhydraasin estäjillä, kuten topiramaatilla tai asetatsolamidilla, sillä tietoa ei ole riittävästi jotta farmakodynaaminen interaktio voitaisiin poissulkea (ks. myös kohta 4.4 Pediatriiset potilaat ja kohta 4.5).

Lämpöhalvaus

Hikoilun vähentymistä ja kehonlämmön nousua on raportoitu pääasiassa lapsipotilailla (ks. täydellinen varoitus kohdasta 4.4 Pediatriiset potilaat). Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa aikuisia, kun Zonegrania määrätään yhdessä muiden sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka altistavat potilaan lämmönsäätelyhäiriöille – näitä ovat mm. hiilihappoanhydraasin estäjät ja lääkevalmisteet, joilla on antikolinergista vaikutusta (ks. myös kohta 4.4 Pediatriiset potilaat).

Haimatulehdus

Zonegran-hoitoa saavilla potilailla, joille kehittyy pankreatiitin kliinisiä merkkejä ja oireita, suositetaan haiman lipaasi- ja amylaasitasojen monitorointia. Jos pankreatiitti on osoitettavissa eikä siihen ole muuta ilmeistä syytä, suositetaan harkittavaksi Zonegran-hoidon lopettamista ja asianmukaisen hoidon aloittamista.

Rabdomyolyyysi

Zonegran-hoitoa saavilla potilailla, joille kehittyy vakavaa lihaskipua ja/tai lihasheikkoutta kuumeeseen liittyen tai kuumeettomana, suositetaan lihasvauriomarkkerien tutkimista, mukaan lukien seerumin kreatiinifosfokinaasi- ja aldolaasitasot. Jos tasot ovat nousseet eikä muita selviä syitä, kuten trauma tai grand mal -kohtauksia, ole, suositetaan Zonegran-hoidon lopettamista ja tarkoituksenmukaisen hoidon aloittamista.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Zonegran-hoidon aikana ja yhden kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.6). Zonegran-hoitoa ei tule antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä, ellei se ole selkeästi

tarpeellista, ja vain, jos mahdollisen hyödyn katsotaan oikeuttavan riskin sikiölle. Tsonisamidihoitoa saaville aisille, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee antaa erikoislääkärin neuvontaa. Naisten on saatava täydelliset tiedot Zonegranin mahdollisista sikiöön kohdistuvista vaikutuksista ja ymmärrettävä ne, ja riski/hyötysuhteesta tulee keskustella potilaan kanssa ennen hoidon aloittamista. Ennen kuin Zonegran-hoito aloitetaan naiselle, joka voi tulla raskaaksi, raskaustestiä on harkittava. Naisten, jotka suunnittelevat raskautta, on käytävä asiantuntijan vastaanotolla, jotta Zonegran-hoidon tarve voidaan arvioida uudelleen ja jotta muita hoitovaihtoehtoja voidaan harkita ennen raskaaksi tuloa ja ennen ehkäisyn lopettamista. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi, jos hän tulee raskaaksi tai epäilee olevansa raskaana ja käyttää Zonegrania. Zonegranilla potilaitaan hoitavien lääkäreiden tulee varmistaa, että potilaille on annettu tietoa asianmukaisen, tehokkaan ehkäisyn tarpeesta, ja lääkärin tulee oman kliinisen arvionsa mukaan päättää, ovatko potilaan käyttämät oraaliset ehkäisyvalmisteet tai niiden annokset riittäviä potilaan kliininen tila huomioiden.

Paino

Zonegran saattaa aiheuttaa painonlaskua. Ravintolisää tai ruoka-annosten suurentamista/lisäämistä voidaan harkita jos potilaan paino laskee tai potilas on alipainoinen tämän lääkehoidon aikana. Jos huomattavaa epätoivottavaa painonlaskua tapahtuu, Zonegranin annon lopettamista tulee harkita. Painon lasku on potentiaalisesti vakavampaa lapsilla (ks. kohta 4.4 Pediatriset potilaat).

Pediatriset potilaat

Yllä mainitut varoitukset ja varotoimenpiteet koskevat myös nuoria ja pediatria potilaita. Alla mainitut varoitukset ja varotoimenpiteet koskevat etenkin pediatria ja nuoria potilaita.

Lämpöhalvaus ja kuivuminen

Lasten ylikuumentumisen ja kuivumisen estäminen

Zonegran voi saada lapset hikoilemaan vähemmän ja ylikuumentumaan. Jos lasta ei hoideta, tämä voi johtaa aivovaurioon ja kuolemaan. Lasten riski on suurin erityisesti kuumalla ilmalla.

Kun lapsi ottaa Zonegran-valmistetta:

- lapsen pitää pysyä viileänä, erityisesti kuumalla ilmalla
- lapsen täytyy välttää raskasta liikuntaa, erityisesti kuumalla ilmalla
- lapsen täytyy juoda paljon kylmää vettä
- lapsi ei saa ottaa seuraavia lääkkeitä:

hiilihappoanhydraasin estäjät (kuten topiramaatti ja asetatsolamidi), tai antikolinergiset aineet (kuten klomipramiini, hydroksitsiini, difenhydramiini, haloperidoli, imipramiini ja oksibutyryniini).

MIKÄLI SEURAAVIA ILMENEE, LAPSI TARVITSEE KIIREELLISTÄ LÄÄKÄRINHOITOJA:

Iho tuntuu erittäin kuumalta, mutta lapsi hikoilee hyvin vähän tai ei ollenkaan, lapsi vaikuttaa sekavalta tai hänellä on lihaskramppeja tai lapsen sykkeestä tai hengityksestä tulee nopeaa.

- Vie lapsi viileään, varjoisaan paikkaan.
- Pidä lapsen iho viileänä veden avulla.
- Anna lapselle juotavaksi kylmää vettä.

Hikoilun lisääntymistä ja kehonlämmön nousua on raportoitu pääasiassa pediatria potilailla. Joitakin sairaalahoitoa vaativia lämpöhalvaustapauksia on diagnosoitu. Sairaalahoitoa vaativia ja kuolemaan johtavia lämpöhalvaustapauksia on raportoitu. Useimmat ilmoitukset tehtiin lämpimällä ilmalla. Lääkäreiden on keskusteltava potilaiden ja näiden huoltajien kanssa lämpöhalvauksen mahdollisesta vakavuudesta, tilanteista, joissa se voi syntyä, sekä tarvittavista toimenpiteistä merkkien tai oireiden ilmaantuessa. Potilaita tai näiden huoltajia on kehoitettava huolehtimaan nesteytyksestä ja välttämään altistusta liian korkeille lämpötiloille ja rasittavaa fyysistä liikuntaa potilaan tilan mukaan.

Lääkkeen määrääjien on kiinnitettävä pediatrien potilaiden ja näiden vanhempien/huoltajien huomio pakkauselosteessa annettuihin ohjeisiin lasten lämpöhalvauksen ja ylikuumenemisen ehkäisemisestä. Kuivumiseen, hikirauhasten vajaatoimintaan tai kehonlämmön kohoamiseen liittyvien oireiden ilmaantua Zonegranin käytön lopettamista on harkittava.

Zonegrania ei pidä käyttää pediatrialle potilaille samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, jotka altistavat potilaat kuumuuteen liittyville sairauksille. Näitä lääkkeitä ovat mm. hiilihappoanhydraasin estäjät ja antikolinergistä aktiviteettia aiheuttavat lääkevalmisteet.

Kehon paino

Painon laskuun, joka johtaa yleisen terveydentilan huonontumiseen ja epilepsialääkityksen pois jättämiseen, on liittynyt kuolemantapaus (ks. kohta 4.8). Zonegrania ei suositella pediatrialle potilaille, jotka ovat alipainoisia (WHO:n iän mukaisten painoindeksiluokkien määrittämisen mukaan) tai joiden ruokahalu on vähentynyt.

Kehon painon lasku on yhdenmukaista kaikissa ikäryhmissä (ks. kohta 4.8); ottaen kuitenkin huomioon painon laskun mahdollinen vakavuus lapsilla, painoa on tarkkailtava tässä väestöryhmässä. Ravintolisää tai ruoan lisäämistä on harkittava, jos potilaan paino ei nouse kasvutaulukkojen mukaisesti. Muussa tapauksessa Zonegranin anto on lopetettava.

Kliinisistä tutkimuksista on niukasti tietoa alle 20 kg painavista potilaista. Sen vuoksi vähintään 6-vuotiaita lapsia, jotka painavat alle 20 kg, on hoidettava varoen. Kehon painon laskun pitkäaikaista vaikutusta pediatrien potilaiden kasvuun ja kehitykseen ei tiedetä.

Metabolinen asidoosi

Tsonisamidin aiheuttama metabolinen asidoosi näyttää olevan yleisempi ja vaikeampi pediatrialla ja nuorilla potilailla. Seerumin bikarbonaattitasoja on arvioitava ja tarkkailtava tässä väestöryhmässä (ks. täydellinen varoitus kohdasta 4.4 Metabolinen asidoosi, ks. matalan bikarbonaatin ilmaantuvuus kohdasta 4.8). Matalien bikarbonaattitasojen pitkäaikaista vaikutusta kasvuun ja kehitykseen ei tunneta.

Zonegrania ei pidä käyttää pediatrialle potilaille samanaikaisesti muiden hiilihappoanhydraasin estäjien, esim. topiramaatin ja asetatsolamidin kanssa (ks. kohta 4.5).

Munuaiskivet

Munuaiskiviä on esiintynyt pediatrialla potilailla (ks. täydellinen varoitus kohdasta 4.4 Munuaiskivet).

Joillakin potilailla, erityisesti munuaiskivitautein taipuvaisilla potilailla, voi olla suurentunut munuaiskivien muodostumisen vaara siihen liittyvine merkkeineen ja oireineen, kuten munuaiskoliikki, munuaiskipu tai kylkikipu. Munuaiskivitauti saattaa aiheuttaa kroonisen munuaisvaurion. Munuaiskivitaudin riskitekijöitä ovat aikaisemmin esiintynyt munuaiskivien muodostuminen, suvussa aikaisemmin esiintynyt munuaiskivitauti ja hyperkalsiuria. Mikään näistä riskitekijöistä ei luotettavasti ennakoivasti munuaiskivien muodostumista tsonisamidihoidon aikana. Lisääntynyt nesteen nauttiminen ja virtsantuotto voi auttaa pienentämään kivien muodostumisen vaaraa, erityisesti potilailla, joilla on altistavia riskitekijöitä. Munuaisten tilaa on seurattava lääkärin harkinnan mukaan ultraäänin avulla. Jos munuaiskiviä todetaan, Zonegran-hoito on lopetettava.

Maksan vajaatoiminta

Hepatobiliaaristen parametrien, esim. alaniiniaminotransferaasin (ALT), aspartaattiaminotransferaasin (AST), gamma-glutamyyli-transferaasin (GGT) ja bilirubiinin tasojen nousua on esiintynyt pediatrialla ja nuorilla potilailla ilman yhdenmukaista havaituissa normaalin ylärajan ylittävissä arvoissa. Jos maksaan liittyvää tapahtumaa kuitenkin epäillään, maksan toiminta on arvioitava ja Zonegran-hoidon lopettamista on harkittava.

Kognitio

Epilepsiaa sairastavien potilaiden kognitiivisten toimintojen huononeminen on liitetty taustalla olevaan patologiaan ja/tai annettavaan epilepsiahoitoon. Tsonisamidia koskevassa lumekontrollidussa

tutkimuksessa pediatriisilla ja nuorilla potilailla niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi kognition heikentymistä, oli lukumääräisesti suurempi tsonisamidiryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Zonegranin vaikutus sytokromi P450 -entsyymeihin

In vitro -tutkimukset, joissa käytettiin ihmisen maksamikrosomeja, osoittavat olematonta tai vähäistä (<25 %) sytokromi P450 -isotsyymien, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 tai 3A4 inhibitiota tsonisamiditasoilla, jotka ovat noin kaksinkertaiset tai sitä korkeammat kuin kliinisesti merkitykselliset vapaat seerumipitoisuudet. Zonegranin ei sen takia oleteta vaikuttavan muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan sytokromi P450-välitteisten mekanismien kautta, kuten on osoitettu karbamatsepiiniin, fenytoiiniin, etinyyliestradiolin ja desipramiiniin kohdalla *in vivo*.

Zonegranin mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Epilepsialääkkeet

Epilepsiapotilailla vakaan tilan Zonegran-annostus ei aiheuttanut kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä vaikutuksia karbamatsepiiniin, lamotrigiiniin, fenytoiiniin tai natriumvalproaattiin.

Oraaliset ehkäisy tuotteet

Kliinisissä tutkimuksissa terveillä koehenkilöillä vakaan tilan Zonegran-annostus ei vaikuttanut etinyyliestradiolin tai noretisteronin seerumipitoisuuksiin oraalisisessa yhdistelmätablettiehkäisyssä.

Hiilihappoanhydraasin estäjät

Zonegrania tulee käyttää varoen aikuispotilailla, jotka saavat samanaikaisesti hiilihappoanhydraasin estäjiä, kuten topiramaattia ja asetatsolamidia, koska farmakodynaamisten yhteisvaikutusten mahdollisuutta ei voida riittämättömien tietojen vuoksi sulkea kokonaan pois (ks. kohta 4.4).

Pediatriisille potilaille Zonegrania ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden hiilihappoanhydraasin estäjien, kuten topiramaatin tai asetatsolamidin, kanssa (ks. kohta 4.4 Pediatriiset potilaat).

P-gp-substraatti

In vitro -tutkimuksen mukaan tsonisamidi on P-gp:n (MDR1) heikko inhibiittori, jonka IC₅₀ on 267 µmol/l, ja on olemassa teoreettinen mahdollisuus että tsonisamidi vaikuttaa sellaisten aineiden farmakokinetiikkaan, jotka ovat P-gp-substraatteja. Varovaisuutta suositellaan tsonisamidihoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa tai kun tsonisamidiannosta muutetaan potilailla, jotka saavat myös lääkevalmisteita, jotka ovat P-gp-substraatteja (esim. digoksiini, kinidiini).

Lääkevalmisteiden mahdolliset Zonegraniin vaikuttavat yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa lamotrigiinin samanaikainen anto ei aiheuttanut ilmeisiä vaikutuksia tsonisamidin farmakokinetiikkaan. Zonegranin yhdistäminen muihin lääkevalmisteisiin, joiden käyttö saattaa aiheuttaa virtsatiekiviä, saattaa lisätä munuaiskivien kehittymisen vaaraa, joten tällaisten lääkevalmisteiden samanaikaista antoa tulee välttää.

Tsonisamidi metaboloituu osaksi CYP3A4:n kautta (pelkistävä pilkkoutuminen) sekä myös N-asetyyli-transferaasien ja glukuronihappokongaation kautta. Sen takia aineet, jotka voivat indusoida tai inhiboida näitä entsyymejä, voivat vaikuttaa tsonisamidin farmakokinetiikkaan:

- Entsyymi-induktio: Altistuminen tsonisamidille on vähäisempää epilepsiapotilailla, jotka saavat CYP3A4:ää indusoivia lääkeaineita, kuten fenytoiinia, karbamatsepiinia ja fenobarbitonia. Näiden vaikutusten kliininen merkittävyys on epätodennäköistä, kun Zonegran lisätään käytössä olevaan hoitoon. Tsonisamidin pitoisuuksissa voi kuitenkin tapahtua muutoksia, jos samanaikaisesti annettavien CYP3A4:ää indusoivien epilepsialääkkeiden tai muiden lääkevalmisteiden käyttö lopetetaan, annosta säädetään tai käyttö aloitetaan; Zonegran-annoksen säätäminen voi tällöin olla välttämätöntä. Rifampisiini on voimakas CYP3A4:n induktori. Jos

samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilasta on tarkkailtava huolellisesti ja Zonegranin ja muiden CYP3A4-substraattien annokset on säädettävä tarpeen mukaan.

- CYP3A4:n inhibiitio: Kliinisten tietojen perusteella tunnetuilla spesifisillä ja ei-spesifisillä CYP3A4-inhibiittoreilla ei näytä olevan mitään kliinisesti merkittävää vaikutusta tsonisamidin farmakokineettisiin altistusparametreihin. Ketokonatsolin (400 mg/vuorokausi) tai simetidiinin (1200 mg/vuorokausi) vakaan tilan annolla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta terveille koehenkilöille annetun tsonisamidikerta-annoksen farmakokinetiikkaan. Zonegranin annostuksen säätämisen ei sen takia oleteta olevan välttämätöntä samanaikaisessa annossa tunnettujen CYP3A4-inhibiittorien kanssa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Zonegran-hoidon aikana ja yhden kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Zonegran-hoitoa ei tule antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä, ellei se ole selkeästi tarpeellista, ja vain, jos mahdollisen hyödyn katsotaan oikeuttavan riskin sikiölle. Tsonisamidihoitoa saaville naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee antaa erikoislääkärin neuvontaa. Naisten on saatava täydelliset tiedot Zonegranin mahdollisista sikiöön kohdistuvista vaikutuksista ja ymmärrettävä ne, ja riski/hyötysuhteesta tulee keskustella potilaan kanssa ennen hoidon aloittamista. Ennen kuin tsonisamidihoito aloitetaan naiselle, joka voi tulla raskaaksi, raskaustestiä on harkittava. Naisten, jotka suunnittelevat raskautta, on käytävä asiantuntijan vastaanotolla, jotta tsonisamidihoidon tarve voidaan arvioida uudelleen ja jotta muita hoitovaihtoehtoja voidaan harkita ennen raskaaksi tuloa ja ennen ehkäisyn lopettamista.

Kuten kaikkien epilepsialääkkeiden kohdalla, myös tsonisamidin äkillistä lopettamista on vältettävä, sillä se voi aiheuttaa epileptisiä kohtauksia, joilla voi olla vakavia seurauksia naiselle ja syntymättömälle lapselle. Syntymävaurioiden riski kaksin- tai kolminkertaistuu epilepsialääkitystä saaneiden äitien synnyttämillä lapsilla. Useimmin raportoituja vaurioita ovat huulihalkio, kardiovaskulaariset epämuodostumat ja hermostoputken vaurio. Monoterapiaan verrattuna synnynnäisten epämuodostumien riski on suurempi silloin, jos hoidossa käytetään useita epilepsialääkkeitä.

Raskaus

On vain vähän tietoja Zonegranin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Merkittävien synnynnäisten epämuodostumien ja hermoston kehitykseen liittyvien häiriöiden mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Tiedot rekisteritutkimuksesta viittaavat kasvuun sellaisten vauvojen osuudessa, joiden syntymäpaino on alhainen, jotka syntyvät ennenaikaisesti tai jotka ovat tilastollisesti alipainoisia (SGA). Näiden osuuksien kasvut ovat noin 5–8 % alhaiselle syntymäpainolle, noin 8–10 % ennenaikaiselle syntymälle ja noin 7–12 % tilastolliselle alipainoisuudelle (SGA), kaikki verrattuna tapauksiin, joissa äitejä hoidettiin pelkällä lamotrigiinilla.

Zonegrania ei tule käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä, ja silloinkin vain, jos siitä koituvan mahdollisen hyödyn katsotaan oikeuttavan riskin aiheuttamisen sikiölle. Jos Zonegrania määrätään raskauden aikana, potilaille on annettava kattavat tiedot sikiöön kohdistuvasta mahdollisesta haitasta, ja pienimmän tehokkaan annoksen käyttöä suositellaan. Lisäksi potilasta on tarkkailtava huolellisesti.

Imetys

Tsonisamidi erittyy ihmisen rintamaitoon; pitoisuus rintamaidossa on sama kuin äidin plasmassa. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Zonegran-hoito. Koska tsonisamidi säilyy kehossa pitkään, ei imettämistä tule jatkaa ennen kuin kuukauden kuluttua Zonegran-hoidon lopettamisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Kliinisiä tietoja tsonisamidin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavissa. Eläinkokeissa on havaittu muutoksia hedelmällisyysparametreissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ottaen huomioon, että joillakin potilailla voi esiintyä uneliaisuutta tai keskittymisvaikeuksia, erityisesti hoidon alussa tai annoksen suurentamisen jälkeen, potilaita tulee kuitenkin neuvoa varovaisuuteen suurta tarkkaavaisuutta vaativissa toiminnoissa, kuten autolla ajo tai koneiden käyttö.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Zonegrania on annettu kliinisissä tutkimuksissa yli 1 200 potilaalle, joista yli 400 sai Zonegrania vähintään 1 vuoden ajan. Lisäksi markkinoille tulon jälkeistä kokemusta tsonisamidin käytöstä on saatu paljon Japanissa vuodesta 1989 ja USA:ssa vuodesta 2000 lähtien.

On huomioitava, että Zonegran on bentsisoksatsolin johdannainen, joka sisältää sulfonamidien ryhmän. Vakavia immuuniperäisiä haittavaikutuksia, jotka liittyvät sulfonamidien ryhmän sisältäviin lääkevalmisteisiin, ovat ihottuma, allergiset reaktiot ja vakavat hematologiset häiriöt, mukaan lukien aplastinen anemia, jotka voivat hyvin harvoin johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Liitännäishoitoa koskevissa kontrolloiduissa tutkimuksissa tavallisimpia haittavaikutuksia olivat uneliaisuus, heitehuimaus ja ruokahaluttomuus. Yleisimpiä haittavaikutuksia satunnaistetussa kontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, jossa verrattiin tsonisamidia pitkävaikutteiseen karbamatsepiiniin, olivat veren matala bikarbonaattipitoisuus, ruokahalun heikentyminen ja painon lasku. Huomattavan epätavallisen matalien seerumin bikarbonaattipitoisuuksien ilmaantuvuus oli 3,8 % (alenema alle 17 mEq/l:n pitoisuuteen ja pitoisuuden pieneneminen yli 5 mEq/l). Huomattavaa, vähintään 20 %:n painon laskua ilmeni 0,7 %:lla potilaista.

Haittavaikutustaulukko

Zonegranin käyttöön liittyviä, kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisen tarkkailun aikana havaittuja haittavaikutuksia on taulukoitu alla. Yleisyys esitetään seuraavan kaavion mukaisesti:

hyvin yleinen	$\geq 1/10$
yleinen	$\geq 1/100$, $< 1/10$
melko harvinainen	$\geq 1/1\,000$, $< 1/100$
harvinainen	$\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$
hyvin harvinainen	$< 1/10\,000$
tuntematon	koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

**Taulukko 4 Zonegraniin yhdistetyt haittavaikutukset, joita on havaittu liittämissä käytössä
kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisen seurannan aikana**

Elinjärjestelmä- luokka (MedDRA:n terminologia)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
Infektiot			Keuhkokuume Virtsatie- infektio	
Veri ja imukudos		Mustelma		Agranulosytoosi Aplastinen anemia Leukosytoosi Leukopenia Lymfadenopatia Pansytopenia Trombosytopenia
Immuunijärjes- telmä		Yliherkkyys		Lääkkeen aiheuttama yliherkkyysoireyhtymä Lääkeihottuma, johon liittyy eosinofilia ja systeemisiä oireita
Aineenvaihdun- ta ja ravitsemus	Ruoka- haluttomuus		Hypokalemia	Metabolinen asidoosi, Renaalinen tubulaarinen asidoosi
Psykykkiset häiriöt	Agitaatio Ärtynisyys Sekavuus Masennus	Mielialan labiilius Ahdistuneisuus Unettomuus Psykoottinen häiriö	Vihaisuus Aggressio Itsemurha- ajatukset Itsemurha- yritys	Hallusinaatiot
Hermosto	Ataksia Heitehuimaus Muistin huononeminen Uneliaisuus	Hidastunut ajatuksen kulku Huomiokyvyn häiriintyminen Nystagmus Tuntohäiriöt Puhehäiriö Vapina	Kouristukset	Amnesia Kooma Grand mal -kohtaukset Myasteeninen oireyhtymä Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä Status epilepticus
Silmät	Diplopia			Ahdaskulmaglaukooma Silmäkipu Myopia Näön sumentuminen Näöntarkkuuden heikentyminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Dyspnea Aspiraatiopneumonia Hengitystiesairaus Allerginen pneumoniitti
Ruoansulatus- elimistö		Vatsakipu Ummetus Ripuli Ruoansulatus- häiriö Pahoinvointi	Oksentelu	Pankreatiitti

Elinjärjestelmä-luokka (MedDRA:n terminologia)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
Maksa ja sappi			Kolekystiitti Kolelitiaasi	Maksasoluvaurio
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma Kutina Kaljuus		Hikoilukyvyttömyys Erythema multiforme Stevens-Johnsonin oireyhtymä Toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos				Rabdomyolyysi
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaiskivitauti	Virtsatiekivet	Hydronefroosi Munuaisen vajaatoiminta Epänormaali virtsa
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus Influenssan kaltainen sairaus Kuume Perifeerinen turvotus		
Tutkimukset	Alentunut bikarbo-naattitaso	Painonlasku		Kohonnut veren kreatiinifosfokinaasi Kohonnut veren kreatiniini Kohonnut veren urea Maksan toimintakokeiden epänormaali tulos
Vammat ja myrkytykset				Lämpöhalvaus

Lisäksi Zonegrania saaneilla epilepsiaapotilailla on esiintynyt joitakin harvoja selittämättömiä äkkikuolemia (SUDEP).

Taulukko 5 Haittavaikutukset satunnaistetussa, kontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, jossa verrattiin tsonisamidia pitkävaikutteiseen karbamatsepiiniin

Elinjärjestelmäluokka (MedDRA:n terminologia†)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Infektiot			Virtsatieinfektio Keuhkokuume
Veri ja imukudos			Leukopenia Trombosytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalun heikentyminen	Hypokalemia
Psyykkiset häiriöt		Agitaatio Masennus Unettomuus Mielialan vaihtelut Ahdistuneisuus	Sekavuustila Akuutti psykoosi Aggressio Itsemurha-ajatukset Aistiharhat

Elinjärjestelmäluokka (MedDRA:n terminologia†)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Hermosto		Ataksia Heitehuimaus Muistin heikkeneminen Uneliaisuus Bradyfrenia Huomiokyvyn häiriöt Tuntohäiriöt	Nystagmus Puhehäiriö Vapina Kouristukset
Silmät		Diplopia	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengitystiesairaus
Ruoansulatuselimistö		Ummetus Ripuli Ruoansulatushäiriö Pahoinvointi Oksentelu	Vatsakipu
Maksa ja sappi			Akuutti kolekystiitti
Iho ja ihonalainen kudος		Ihottuma	Kutina Mustelma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus Kuume Ärtyneisyys	
Tutkimukset	Bikarbonaattitason lasku	Painon lasku Kohonnut veren kreatiniini- fosfokinaasi Kohonnut alaniini- aminotransferaasi Kohonnut aspartaatti- aminotransferaasi	Virtsakokeen poikkeava tulos

† MedDRA:n versio 13.1

Lisätietoja erityisryhmistä

Iäkkäät

Turvallisuustietojen yhdistetty analyysi koskien 95 iästä tutkimushenkilöä on osoittanut perifeerisen turvotuksen ja kutinan suhteellisesti suurempaa ilmoitustiheyttä aikuisväestöön verrattuna.

Markkinoille tulon jälkeisen seurannan mukaan vähintään 65-vuotiailla potilailla ilmoitettiin seuraavien tapahtumien suurempaa esiintyvyyttä kuin yleisväestöllä: Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja lääkkeen aiheuttama yliherkkysoireyhtymä (Drug Induced Hypersensitivity syndrome, DIHS).

Pediatriset potilaat

Pediatristen, 6–17-vuotiaiden potilaiden tsonisamidin haittavaikutusprofiili lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa oli yhdenmukainen aikuisten profiilin kanssa. Pediatrisen turvallisuustietokannan 465:stä tutkimuspotilaan joukossa (johon kuului myös kontrolloidun kliinisen tutkimuksen jatkovaiheen 67 tutkimuspotilasta) oli 7 kuolemantapausta (1,5 %; 14,6 / 1000 henkilövuotta): 2 status epilepticus -tapausta, joista yhteen liittyi vakava painon lasku (10 % 3 kuukaudessa) alipainoisella tutkimuspotilaalla ja siitä seuraava lääkityksen laiminlyönti, 1 päävamma-/hematoomatapausta, ja 4:n potilaan kuolema, joihin liittyi taustalla oleva neurologisten toimintojen puutos vaihtelevine syineen (2 tapauksessa keuhkokuumeen aiheuttama sepsis / elimen vajaatoiminta, 1 selittämätön äkkikuolema (SUDEP) ja 1 päävamma). Yhteensä 70,4 %:lla pediatrisista tutkimuspotilaista, jotka saivat tsonisamidia kontrolloidussa tutkimuksessa tai avoimessa

jatkotutkimuksessa, oli hoidon aikana vähintään yksi hoidon aikana mitattu bikarbonaattiarvo, joka oli alle 22 mmol/l. Matalien bikarbonaattitasojen kesto oli myös pitkä (mediaani 188 vuorokautta). Turvallisuustietojen yhteisanalyysi 420:sta pediatriasta tutkimuspotilaasta (183 tutkimuspotilasta iältään 6–11 vuotta ja 237 tutkimuspotilasta iältään 12–16 vuotta, altistumisen keskimääräisen keston ollessa noin 12 kuukautta) osoitti keuhkokuumeen, kuivumisen, hikoilun vähenemisen, epänormaalien maksan toimintakokeiden tulosten, välikorvatulehduksen, nielutulehduksen, sinuiitin ja ylempien hengitysteiden infektion, yskän, nenäverenvuodon ja riniitin, vatsakivun, oksentelun, ihottuman ja ekseeman, sekä kuumeen suhteellisesti suurempaa raportointitiheyttä (erityisesti alle 12-vuotiailla tutkimuspotilailla) verrattuna aikuisväestöllä havaittuun. Lisäksi havaittiin ilmaantuvuudeltaan pientä amnesiaa, kreatiniiniarvon nousua, lymfadenopatiaa ja trombosytopeniaa. Vähintään 10 %:n painon laskun ilmaantuvuus oli 10,7 % (ks. kohta 4.4). Joissakin painon laskun tapauksissa siirtyminen seuraavaan Tannerin asteeseen ja luuston kehittyminen viivästyi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Vahingossa otettuja ja tarkoituksellisia yliannostuksia on esiintynyt aikuisilla ja lapsilla. Joissakin tapauksissa yliannostukset ovat olleet oireettomia, erityisesti silloin kun oksentaminen tai mahahuuhtelu tapahtuivat nopeasti. Muissa tapauksissa yliannostusta seuranneita oireita ovat olleet esim. uneliaisuus, pahoinvointi, gastriitti, nystagmus, myoklonus, kooma, bradykardia, munuaisten toiminnan heikkeneminen, hypotensio ja hengityslama. Tsonisamidin hyvin korkea plasmapitoisuus, 100,1 µg/ml, on rekisteröity noin 31 tunnin kuluttua sen jälkeen, kun potilas oli ottanut yliannoksen Zonegrania ja klonatsepaamia. Potilas vaipui koomaan ja hänellä oli hengityslama, mutta palasi tajuihinsa viiden päivän kuluttua ilman seuraamuksia.

Hoito

Zonegranin yliannostukseen ei ole saatavissa spesifisiä vastalääkkeitä. Oletetun, äskettäin tapahtuneen yliannostuksen jälkeen voidaan mahalaukku tyhjentää mahahuuhtelulla tai potilasta oksennuttamalla noudattaen tavanomaisia varotoimenpiteitä hengitysteiden avoimina pitämiseksi. Yleinen oireenmukainen hoito on aiheellista, mukaan lukien vitaalitoimintojen tiheä tarkkailu ja tiivis silmälläpito. Tsonisamidilla on pitkä eliminaation puoliintumisaika, ja sen vaikutukset voivat sen takia jatkua pitkään. Vaikka yliannostuksen hoitamista hemodialyysillä ei ole muodollisesti tutkittu, eräissä tapauksissa hemodialyysi laski tsonisamidin plasmapitoisuuksia potilaalla, joka sairasti munuaisten vajaatoimintaa. Hemodialyysia voidaan harkita yliannostuksen hoitona, jos se on kliinisesti aiheellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialääkkeet, muut epilepsialääkkeet, ATC-koodi: N03AX15

Tsonisamidi on bentsisoksatsolijohdannainen. Se on epilepsialääke, jolla on heikko hiilihappoanhydraasiaktiiviteetti *in vitro*. Se ei ole kemiallisesti sukua muille epilepsialääkkeille.

Vaikutusmekanismi

Tsonisamidin vaikutusmekanismia ei täysin tunneta, mutta se näyttää vaikuttavan jänniteherkkiin natrium- ja kalsiumkanaviin, siten katkaisten neuronien samatahtisen laukeamisen, hilliten

kohtauspurkausten leviämistä ja katkaisten sitä seuraavan epileptisen aktiviteetin. Tsonisamidilla on myös modulatorinen vaikutus GABA-välitteiseen neuronaaliseen inhibitioon.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tsonisamidin antikonvulsivista vaikutusta on arvioitu monissa eri tutkimusmalleissa useilla lajeilla, joilla esiintyi indusoituja tai synnynnäisiä kohtauksia, ja tsonisamidi näyttää toimivan laajakirjoisena epilepsialääkkeenä näissä malleissa. Tsonisamidi estää maksimaalisen sähkösoikin aiheuttamia kohtauksia ja rajoittaa kohtausten leviämistä, mukaan lukien kohtausten leviäminen aivokuoresta aivokuoren subkortikaalisiin osiin, ja estää epitoleptogeenisten fokusten toimintaa. Fenytoiinista ja karbamatsepiinista poiketen tsonisamidi vaikuttaa ensisijaisesti aivokuoresta alkaviin kohtauksiin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Monoterapia paikallisalkuisissa kohtauksissa, joihin liittyy tai ei liity toissijainen yleistymisen

Tsonisamidin teho monoterapiana osoitettiin kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa vertailukelpoisuustutkimuksessa pitkävaikutteiseen karbamatsepiiniin verrattuna. Tutkimukseen osallistui 583 aikuista, joilla oli äskettäin diagnosoitu paikallisalkuisia kohtauksia, joihin liittyy tai ei liittynyt toissijaisesti yleistyneitä tooniskloonisia kohtauksia. Tutkimushenkilöt satunnaistettiin saamaan karbamatsepiinia ja tsonisamidia enintään 24 kuukauden ajan hoitovasteesta riippuen. Tutkimushenkilöiden annokset titrattiin aluksi lähtötilanteen tavoiteannokseen, joka oli joko 600 mg karbamatsepiinia tai 300 mg tsonisamidia. Kohtauksia saaneiden tutkimushenkilöiden annokset titrattiin seuraavaan tavoiteannokseen, joka oli joko 800 mg karbamatsepiinia tai 400 mg tsonisamidia. Tämänkin jälkeen kohtauksia saaneiden tutkimushenkilöiden annokset titrattiin suurimpaan tavoiteannokseen, joka oli joko 1200 mg karbamatsepiinia tai 500 mg tsonisamidia. Tavoiteannostasolla 26 viikon ajan kohtauksettominä pysyneet tutkimushenkilöt jatkoivat saamallaan annoksella vielä toiset 26 viikkoa.

Tutkimuksen pääasialliset tulokset on esitetty tässä taulukossa:

Taulukko 6 Monoterapiatutkimus 310:n tehoa koskevat tulokset

	tsonisamidi	karbamatsepiini		
n (ITT-ryhmä)	281	300		
6 kk:n kohtauksettomuus			Ero	CI ₉₅ %
PP-ryhmä*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 %, 3,1 %
ITT-ryhmä	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 %, 1,4 %
≤4 kohtausta 3 kk:n lähtötilannejakson aikana	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 %, 3,7 %
>4 kohtausta 3 kk:n lähtötilannejakson aikana	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 %, 5,6 %
12 kk:n kohtauksettomuus				
PP-ryhmä	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	- 17,2 %, 1,5 %
ITT-ryhmä	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	- 16,1 %, 0,7 %
≤4 kohtausta 3 kk:n lähtötilannejakson aikana	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 %, 1,3 %
>4 kohtausta 3 kk:n lähtötilannejakson aikana	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 %, 17,4 %

	tsonisamidi	karbamatsepiini		
n (ITT-ryhmä)	281	300		
Kohtausten alatyypit (6 kk:n kohtauksettomuus, PP-ryhmä)				
Kaikki paikallisalkuiset	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 %, 0,0 %
Yksinkertaiset paikallisalkuiset	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 %, 14,7 %
Kompleksit paikallisalkuiset	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 %, -5,9 %
Kaikki yleistyneet toonisklooniset	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 %, 6,0 %
Sekundaariset toonisklooniset	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 %, 7,1 %
Yleistyneet toonisklooniset	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 %, 10,5 %

PP = tutkimussuunnitelman mukainen (Per Protocol) -ryhmä; ITT = hoitoaikeen mukainen (Intent-to-treat) -ryhmä

*Primaarinen päätetapahtuma

Liitännäishoito aikuisten paikallisalkuisissa kohtauksissa, joihin liittyy tai ei liity toissijainen yleistymisen

Aikuisilla Zonegranin teho on osoitettu neljässä, enintään 24 viikkoa kestäneessä Zonegrania lumelääkkeeseen vertailevassa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, joissa anto tapahtui joko kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa. Nämä tutkimukset osoittavat, että paikallisalkuisten kohtausten esiintymistiheyden aleneman mediaani on suhteessa Zonegranin annokseen ja että teho on pitkäkestoinen 300–500 mg:n vuorokausiannoksilla.

Pediatriset potilaat

Liitännäishoito nuorten ja (vähintään 6-vuotiaiden) pediatristen potilaiden paikallisalkuisissa kohtauksissa, joihin liittyy tai ei liity toissijainen yleistymisen

Tsonisamidin teho (vähintään 6-vuotiailla) pediatriassa potilailla on osoitettu kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joka käsitti 207 tutkimuspotilasta ja jossa hoidon kesto oli korkeintaan 24 viikkoa. 12 viikon pituisella vakaan annoksen jaksolla kohtauksien esiintymistiheys laski vähintään 50 % lähtötilanteeseen verrattuna 50 %:lla tsonisamidia saaneista potilaista ja 31 %:lla lumelääkettä saaneista.

Pediatristen potilaiden tutkimuksissa havaittuja erityisiä turvallisuuteen liittyviä seikkoja olivat: ruokahalun väheneminen ja painon lasku, bikarbonaattitasojen lasku, munuaiskivien lisääntynyt riski ja kuivuminen. Kaikilla näillä ja erityisesti painon laskulla saattaa olla haitallisia vaikutuksia kasvuun ja kehitykseen, ja ne saattavat yleisesti huonontaa terveyttä. Tiedot pitkäaikaisista vaikutuksista kasvuun ja kehitykseen ovat kaiken kaikkiaan niukkoja.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Tsonisamidi imeytyy peroraalisen annon jälkeen lähes täysin, ja seerumin ja plasman huippupitoisuudet saavutetaan yleensä 2–5 tunnin kuluessa annosta. Ensikierron metabolian oletetaan olevan hyvin vähäistä. Absoluuttisen hyötyosuuden arvioidaan olevan noin 100 %. Ruoka ei vaikuta oraalisesta hyötyosuuteen, vaikka plasman ja seerumin huippupitoisuuksien saavuttaminen voi hidastua.

Tsonisamidin AUC- ja $C_{\max}$ -arvot nousivat lähes lineaarisesti 100–800 mg kerta-annoksen tai päivittäin toistuvien 100–400 mg annosten jälkeen. Vakaan tilan nousu oli annoksen perusteella hieman odotettua korkeampi, minkä oletetaan johtuvan tsonisamidin kyllästyvästä sitoutumisesta erytrosyytteihin. Vakaan tila saavutettiin 13 vuorokauden kuluessa. Kumuloituminen oli hieman odotettua suurempaa kerta-annokseen verrattuna.

Jakautuminen

Tsonisamidi sitoutuu 40–50-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin, ja *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että eri epilepsialäkkeillä (esim. fenytoiini, fenobarbitoni, karbamatsepiini ja natriumvalproaatti) ei ole tähän vaikutusta. Ilmeinen jakautumistilavuus aikuisilla on noin 1,1–1,7 l/kg, mikä osoittaa tsonisamidin laajaa jakautumista kudoksiin. Erytrosyyttien ja plasman suhde on alhaisilla pitoisuuksilla noin 15 ja korkeilla pitoisuuksilla noin 3.

Biotransformaatio

Tsonisamidi metaboloituu pääasiassa kantälääkkeen bentsisoksatsolirenkään pelkistävän pilkkoutumisen kautta CYP3A4:n avulla, jolloin muodostuu 2-sulfamoyyliasetyyliifenolia (SMAP), sekä myös N-asetylaation kautta. Kantälääke ja SMAP voivat sen lisäksi glukuronidoida. Metaboliiteilla, joita ei voitu todeta plasmassa, ei ole antikonvulsivista vaikutusta. Tsonisamidin ei ole osoitettu indusoivan omaa metaboliaansa.

Eliminaatio

Tsonisamidin ilmeinen puhdistuma vakaassa tilassa oraalisen annon jälkeen on noin 0,70 l/h, ja eliminoitumisen lopullinen puoliintumisaika on noin 60 tuntia CYP3A4-induktorien puuttuessa. Eliminoitumisen puoliintumisaika oli annoksesta riippumaton, eikä siihen vaikuttanut toistuva anto. Seerumi- tai plasmapitoisuuksien vaihtelu annosvälillä on pieni (<30 %). Tsonisamidin metaboliitit ja muuttumaton lääke erittyvät pääasiassa virtsaan. Muuttumattoman tsonisamidin munuaispuhdistuma on suhteellisen pieni (noin 3,5 ml/min), ja noin 15–30 % annoksesta poistuu muuttumattomana.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Tsonisamidialtistus lisääntyy ajan myötä, kunnes vakaa taso on saavutettu noin 8 viikon kuluttua. Samaa annostasoa verrattaessa painavammilla henkilöillä näyttää olevan matalammat seerumin vakaan tilan pitoisuudet, mutta tämä vaikutus näyttää olevan suhteellisen pieni. Iällä (≥ 12 vuotta) ja sukupuolella, kehon painosta aiheutuvat vaikutukset huomioon ottaen, ei ole selvää vaikutusta epilepsiapotilaiden altistumiseen tsonisamidille vakaan tilan annon aikana. Minkään epilepsialäkkeen annosta ei tarvitse muuttaa, CYP3A4-indusoijat mukaan lukien.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Tsonisamidi vähentää 28 vuorokauden keskimääräistä kohtaustiheyttä, ja väheneminen on suhteessa (log-lineaarinen) tsonisamidin keskimääräiseen pitoisuuteen.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tsonisamidin kerta-annosten munuaispuhdistuma korreloi positiivisesti kreatiniinin puhdistuman kanssa. Tsonisamidin plasman AUC-arvo nousi 35 % potilailla, joiden kreatiniinin puhdistuma oli <20 ml/min (ks. myös kohta 4.2.).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat: Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tsonisamidin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu riittävästi.

Iäkkäät potilaat: Kliinisesti merkittäviä farmakokinetiikkaan liittyviä eroja ei havaittu nuorten (21–40-vuotiaat) ja iäkkäiden (65–75-vuotiaat) välillä.

Pediatriset ja nuoret potilaat (5–18-vuotiaat): Niukan käytettävissä olevan tiedon perusteella farmakokinetiikka pediatrisilla ja nuorilla potilailla, joilla vakaa tila saavutettiin annoksilla 1, 7 tai 12 mg/kg/vrk jaetuina annoksina, on painoon suhteutettuna samanlainen kuin aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Löydöksiä, joita ei todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita todettiin koirilla samankaltaisella altistuksella kuin kliinisessä käytössä, olivat lisääntyneeseen metaboliaan liittyvät maksamuutokset (maksan suurentuminen, värjäytyminen tummanruskeaksi, maksasolujen lievä laajeneminen, johon liittyi sytoplasmassa esiintyneitä Haversin lamelleja, sekä sytoplaskan vakuolisaatiota).

Tsonisamidi ei ollut genotoksinen eikä karsinogeeninen.

Tsonisamidi aiheutti kehityshäiriöitä hiirillä, rotilla ja koirilla sekä alkiokuolemaa apinoilla, kun sitä annettiin organogeneesivaiheen aikana siten, että tsonisamidiannot ja emon plasmatasot olivat samankaltaisia tai alhaisempia kuin ihmisten hoitotasot.

Toistuvien oraalistien annosten toksisuutta koskevassa tutkimuksessa nuorilla rotilla, jossa altistustasot olivat samat kuin pediatrisilla potilailla havaitut käytettäessä suurinta suositeltua annosta, havaittiin kehon painon laskua ja munuaisten histopatologian ja kliinisten patologiaparametrien sekä käyttäytymisen muutoksia. Munuaisten histopatologian ja kliinisten patologiaparametrien muutosten katsottiin liittyvän tsonisamidin aiheuttamaan hiilihappoanhydraasin estoon. Vaikutukset tällä annostasolla olivat palautuvia toipumisvaiheessa. Korkeammalla annostasolla (2–3-kertainen systeeminen altistus verrattuna terapeutiseen altistukseen) munuaisten histopatologiset vaikutukset olivat vaikeampia ja vain osittain palautuvia. Useimmat nuorilla rotilla havaitut haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin aikuisten rottien tsonisamidin toistuvien annosten toksisuutta koskevissa tutkimuksissa havaitut, mutta munuaisten tubulaarisia hyaliinilieriöitä ja transitionaalista hyperplasiaa havaittiin vain nuoria rottia koskevassa tutkimuksessa. Tällä suuremmalla annostasolla nuorilla rotilla todettiin kasvun, oppimisen ja kehittymisen parametrien laskua. Näiden vaikutusten katsottiin todennäköisesti liittyvän kehon painon laskuun ja tsonisamidin liiallisiin farmakologisiin vaikutuksiin suurimmalla siedetyllä annoksella.

Rotilla havaittiin keltarauhasten ja implantaatiokohtien lukumäärän vähenemistä altistustasoilla, jotka vastasivat suurinta ihmisellä käytettävää terapeutista annosta. Kolme kertaa suuremmilla altistustasoilla havaittiin epäsäännöllisiä estrussyklejä ja elävien sikiöiden lukumäärän vähentymistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa
Hydrogenoitu kasviöljy (soijapavusta)
Natriumlauryylisulfaatti

Kapselin kuori

Gelatiini
Titaanidioksidi (E171)
Sellakka
Propeeniglykoli
Kaliumhydroksidi
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaukset: 14, 28, 56 ja 84 kovaa kapselia sisältävät pakkaukset.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:	10.03.2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:	21/12/2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zonegran 100 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg tsonisamidia.

Apuaineet: 0,002 mg paraoranssi FCF:ää (E110) ja 0,147 mg alluranpunainen AC:tä (E129).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kova kapseli sisältää 3 mg hydrogenoitua kasviöljyä (soijapavusta).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kovat kapselit.

Valkoinen, läpinäkymätön runko-osa ja punainen, läpinäkymätön kansi, johon on mustalla painettu ”ZONEGRAN 100”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zonegran on tarkoitettu:

- monoterapiaksi aikuisille äskettäin diagnosoiduille epilepsiapotilaille sellaisten paikallisalkuisten kohtausten hoitoon, joihin liittyy tai ei liity toissijainen yleistyminen (ks. kohta 5.1),
- liittännäishoidoksi aikuisille ja nuorille potilaille sekä vähintään 6-vuotiaille lapsille sellaisten paikallisalkuisten kohtausten hoitoon, joihin liittyy tai ei liity toissijainen yleistyminen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus – Aikuiset

Annoksen asteittainen suurentaminen ja ylläpito

Zonegrania voidaan käyttää monoterapiana tai se voidaan liittää nykyiseen hoitoon aikuisille. Annos on titrattava kliinisen vasteen mukaan. Suositeltu annoksen asteittainen suurentaminen ja ylläpitoannos selostetaan taulukossa 1. Joillekin potilaille, erityisesti sellaisille potilaille, jotka eivät ota CYP3A4:ää indusoivia lääkeaineita, voidaan vaste saada aikaan alemmilla annoksilla.

Zonegran-hoidon lopettaminen

Kun Zonegran-hoito aiotaan lopettaa, sen tulee tapahtua vähitellen (ks. kohta 4.4). Aikuispotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa annosta on vähennetty 100 mg viikon välein, ja samalla muiden epilepsialääkkeiden annoksia on säädetty (tarpeen mukaan).

Taulukko 1 Aikuiset – suositeltu annoksen asteittainen suurentaminen ja ylläpitohoito

Hoito-ohjelma	Titrausvaihe			Tavallinen ylläpitoannos
	Viikko 1 + 2	Viikko 3 + 4	Viikko 5 + 6	
Monoterapia – Äskettäin diagnosoidut aikuispotilaat	100 mg/vrk (kerran vuorokaudessa)	200 mg/vrk (kerran vuorokaudessa)	300 mg/vrk (kerran vuorokaudessa)	300 mg/vrk (kerran vuorokaudessa). Jos suurempi annos on tarpeen, nosta annosta kahden viikon välein 100 mg kerrallaan korkeintaan 500 mg:aan asti.
Liitännäishoito - yhdessä CYP3A4- indusoidijien kanssa (ks. kohta 4.5)	Viikko 1 50 mg/vrk (jaettuna kahteen annokseen)	Viikko 2 100 mg/vrk (jaettuna kahteen annokseen)	Viikot 3–5 Nosta annosta viikon välein 100 mg kerrallaan	300–500 mg vuorokaudessa (kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen annokseen).
- ilman CYP3A4- indusoidijia tai munuaisten tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä	Viikko 1 + 2 50 mg/vrk (jaettuna kahteen annokseen)	Viikko 3 + 4 100 mg/vrk (jaettuna kahteen annokseen)	Viikot 5–10 Nosta annosta kahden viikon välein korkeintaan 100 mg kerrallaan	300–500 mg vuorokaudessa (kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen annokseen). Joillakin potilailla hoitovaste voidaan saada aikaan pienemmillä annoksilla.

Zonegranin yleiset annostussuosituksot erityisryhmillePediatriset potilaat (vähintään 6-vuotiaat)Annoksen asteittainen suurentaminen ja ylläpito

Zonegran on lisättävä nykyiseen hoitoon vähintään 6-vuotiaille pediatrialle potilaille. Annos on titrattava kliinisen vasteen mukaan. Suositeltu annoksen asteittainen suurentaminen ja ylläpitoannos selostetaan taulukossa 2. Joillekin potilaille, erityisesti sellaisille potilaille, jotka eivät ota CYP3A4:ää indusoivia lääkkeitä, voidaan vaste saada aikaan pienemmillä annoksilla.

Lääkärien on kiinnitettävä pediatrien potilaiden ja näiden vanhempien/hoitajien huomio (pakkausselosteessa annettuihin) ohjeisiin lämpöhalvauksen ehkäisemisestä (ks. kohta 4.4 Pediatriset potilaat).

Taulukko 2 Pediatriset (vähintään 6-vuotiaat) potilaat – annoksen asteittainen suurentaminen ja ylläpitoannos

Hoito-ohjelma	Titrausvaihe		Tavallinen ylläpitoannos	
	Viikko 1	Viikot 2–8	Potilaat, jotka painavat 20–55 kg ^a	Potilaat, jotka painavat >55 kg
Liitännäishoito - yhdessä CYP3A4-indusoiden kanssa (ks. kohta 4.5)	1 mg/kg/vrk (kerran vuorokaudessa)	Nosta annosta viikon välein 1 mg/kg kerrallaan	6–8 mg/kg/vrk (kerran vuorokaudessa)	300–500 mg/vrk (kerran vuorokaudessa)
- ilman CYP3A4-indusoidia	Viikot 1 + 2 1 mg/kg/vrk (kerran vuorokaudessa)	Viikot ≥3 Nosta annosta kahden viikon välein 1 mg/kg kerrallaan	6–8 mg/kg/vrk (kerran vuorokaudessa)	300–500 mg/vrk (kerran vuorokaudessa)

Huom:

- a. Terapeuttisen annoksen ylläpidon varmistamiseksi lapsen painoa on tarkkailtava ja annos tarkistettava painon muuttuessa aina 55 kg:aan asti. Annos on 6–8 mg/kg/vrk ja korkeintaan 500 mg/vrk.

Zonegranin turvallisuutta ja tehoa alle 6-vuotiaiden ja alle 20 kg painavien lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Kliinisistä tutkimuksista on niukasti tietoa alle 20 kg painavista potilaista. Sen vuoksi vähintään 6-vuotiaita lapsia, jotka painavat alle 20 kg, on hoidettava varoen.

Tarkan lasketun annoksen saavuttaminen Zonegranin myytävänä olevien kapselivahvuuksien avulla ei aina ole mahdollista. Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa pyöristää Zonegranin kokonaisannos ylöspäin tai alaspäin lähimpään myytävänä olevien kapselivahvuuksien (25 mg, 50 mg ja 100 mg) avulla saavutettavaan annokseen.

Zonegran-hoidon lopettaminen

Kun Zonegran-hoito aiotaan lopettaa, sen tulee tapahtua vähitellen (ks. kohta 4.4). Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui pediatria potilaita, annosta pienennettiin kerrallaan noin 2 mg/kg viikon välein (so. taulukossa 3 esitetyn ohjelman mukaisesti).

Taulukko 3 Pediatriset (vähintään 6-vuotiaat) potilaat – annoksen suositeltu pienentäminen titraamalla

Paino	Pienennä annosta kerrallaan viikon välein:
20–28 kg	25–50 mg/vrk*
29–41 kg	50–75 mg/vrk*
42–55 kg	100 mg/vrk*
>55 kg	100 mg/vrk*

Huom.:

* Annokset annetaan kerran vuorokaudessa.

Iäkkäät potilaat

Varovaisuutta tulee noudattaa, kun hoito aloitetaan iäkkäillä potilailla, sillä tietoa Zonegranin käytöstä näillä potilailla on vähän. Lääkettä määräävien lääkärin tulee myös ottaa huomioon Zonegranin turvallisuusprofiili (ks. kohta 4.8).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita tulee hoitaa varoen, sillä Zonegranin käytöstä näillä potilailla on vain vähän tietoa ja Zonegranin tavallista hitaampi titraaminen voi olla välttämätöntä. Koska tsonisamidi ja sen metaboliitit erittyvät munuaisten kautta, lääkkeen antaminen tulee lopettaa potilailla, joille kehittyy akuutti munuaisten vajaatoiminta tai joilla seerumin kreatiniinin nousun havaitaan olevan kliinisesti merkittävää ja pysyvää.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimushenkilöillä tsonisamidin kerta-annosten munuaispuhdistuma korreloi positiivisesti kreatiniinin puhdistuman kanssa. Tsonisamidin plasman AUC-arvo nousi 35 % niillä potilailla, joilla kreatiniinin puhdistuma oli <20 ml/min.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla Zonegranin käyttöä ei ole tutkittu. Siksi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla käyttöä ei suositella. Varovaisuutta tulee noudattaa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, ja Zonegranin tavallista hitaampi titraus voi olla välttämätöntä.

Antotapa

Zonegran kovat kapselit otetaan suun kautta.

Ruuan vaikutus

Zonegrania voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai sulfonamideille.

Zonegran sisältää hydrogenoitua kasviöljyä (soijapavusta). Maapähkinälle tai soijalle allergiset potilaat eivät saa ottaa tätä lääkevalmistetta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Selittämätön ihottuma

Zonegran-hoidon yhteydessä esiintyy vakavia ihottumia, mukaan luettuna Stevens-Johnsonin oireyhtymä -tapauksia.

Zonegranin antamisen lopettamista tulee harkita sellaisilla potilailla, joille kehittyy muutoin selittämätön ihottuma. Kaikkia potilaita, joille kehittyy ihottuma Zonegranin käytön aikana, täytyy tarkkailla tiiviisti, ja erityisen huolellisesti on tarkkailtava potilaita, jotka saavat samanaikaisesti epilepsialääkkeitä, jotka yksinään käytettyinäkin saattavat aiheuttaa ihottumia.

Lopettamiseen liittyvät kohtaukset

Nykyisen kliinisen käytännön mukaisesti Zonegran-hoidon lopettamisen epilepsiapotilailla tulee kohtauksien välttämiseksi tapahtua annosta lopetuksen yhteydessä vähitellen pienentämällä. Zonegranin kanssa samanaikaisesti annettavien epilepsialääkkeiden lopettamisesta sen jälkeen, kun kohtaukset on liittänyt hoitoon annettavan Zonegranin avulla saatu hallintaan, ei ole riittävästi tietoa, jotta voitaisiin siirtyä Zonegranin antamiseen ainoana lääkkeenä. Samanaikaisesti annettavien epilepsialääkevalmisteiden anto tulee sen takia lopettaa varovaisuutta noudattaen.

Sulfonamidiin liittyvät reaktiot

Zonegran on bentsisoksatsolijohdannainen, joka sisältää sulfonamidiryhmän. Vakavia immuuniperäisiä haittavaikutuksia, joita liittyy sulfonamidiryhmän sisältäviin lääkevalmisteisiin, ovat esim. ihottuma, allerginen reaktio ja vakavat hematologiset häiriötilat, mukaan lukien aplastinen anemia, jotka hyvin harvoin voivat johtaa kuolemaan.

Agranulosytoosi-, trombosytopenia-, leukopenia-, aplastinen anemia-, pansytopenia- ja leukosytoositapauksia on raportoitu. Saatavissa ei ole riittävästi tietoa näiden tapausten sekä hoidon annoksen ja keston välisen yhteyden arvioimiseksi.

Akuutti myopia ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma

Oireyhtymää, johon kuuluvat akuutti myopia ja siihen liittyvä sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma, on raportoitu tsonisamidia saavilla potilailla. Oireita voivat olla äkillinen näöntarkkuuden heikkeneminen ja/tai silmäkipu. Silmälöydöksiä voivat olla myopia, etukammion madaltuminen, silmän verekyys (punoitus) ja kohonnut silmänpaine. Oireyhtymään saattaa liittyä suprasiliaarinen nestekertymä, mikä johtaa linssin ja iiriksen anterioriseen siirtymään sekundaarisen ahdaskulmaglaukooman yhteydessä. Oireet voivat ilmetä jo tuntien tai vasta viikkojen kuluessa tsonisamidihoidon aloittamisesta. Hoitona on tsonisamidilääkityksen keskeyttäminen mahdollisimman nopeasti hoitavan lääkärin harkinnan mukaan ja asianmukaiset toimenpiteet silmänpaineen alentamiseksi. Mistä tahansa syystä johtuva kohonnut silmänpaine voi hoitamattomana johtaa vakaviin jälkiseurauksiin mukaan lukien pysyvään näönmenetykseen. Varovaisuutta on noudatettava, kun tsonisamidihoitoa annetaan potilaille, joilla on aiemmin ollut silmäsairauksia.

Itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen

Epilepsialääkkeillä hoidetuilla potilailla on raportoitu itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä useissa käyttöaiheissa. Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen epilepsialääketutkimusten meta-analyysi osoitti myös itsemurha-ajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismia ei tunneta, eikä lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois Zonegranin käyttäjillä.

Siksi potilaita tulee seurata itsemurha-ajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaista hoitoa tulee harkita. Potilaita (ja potilasta hoitavia henkilöitä) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä esiintyy.

Munuaiskivet

Joillakin, erityisesti munuaiskivitautiin taipuvaisilla potilailla, saattaa olla lisääntynyt munuaiskivien muodostumisen vaara siihen liittyvine merkkeineen ja oireineen, kuten munuaiskoliikki, munuaiskipu tai kylkikipu. Munuaiskivitauti saattaa aiheuttaa kroonisen munuaisvaurion. Munuaiskivitaudin riskitekijöitä ovat aikaisemmin esiintynyt munuaiskivien muodostuminen, suvussa aikaisemmin esiintynyt munuaiskivitauti ja hyperkalsiuria. Mikään näistä riskitekijöistä ei luotettavasti ennakoisi munuaiskivien muodostumista tsonisamidihoidon aikana. Lisäksi vaara saattaa olla suurentunut potilailla, jotka ottavat muita munuaiskivitautiin liitettyjä lääkkeitä. Nesteen nauttimisen ja virtsantuoton lisääminen voi auttaa pienentämään kivien muodostumisen vaaraa, erityisesti potilailla, joilla on altistavia riskitekijöitä.

Metabolinen asidoosi

Zonegran-hoitoon on liitetty hyperkloreemista metabolista asidoosia ilman anionivajetta (eli seerumin bikarbonaatin vähenemistä alle normaalin viitearvon, kun kroonista respiratorista alkaloosia ei ole). Tämän metabolisen asidoosin aiheuttaa munuaisten bikarbonaattihukka, joka johtuu tsonisamidin hiilianhydraasiin kohdistuvasta estovaikutuksesta. Tällaista elektrolyyttien epätasapainoa on havaittu, kun Zonegrania on käytetty lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeisenä kautena. Tsonisamidin aiheuttamaa metabolista asidoosia esiintyy yleensä hoidon varhaisessa vaiheessa, vaikkakin tapauksia voi esiintyä milloin tahansa hoidon aikana. Bikarbonaatin

vähentäminen on tavallisesti pientä/kohtalaista (keskimääräinen vähenemä noin 3,5 mEq/l aikuisten 300 mg:n vuorokausiannoksilla); voimakkaampaa vähenemistä voi potilailla esiintyä harvoin. Asidoosille altistavat sairauksat tai hoidot (esim. munuaissairaus, vaikeat hengitystiesairaudet, status epilepticus, ripuli, leikkaus, ketogeeninen ruokavalio tai lääkevalmisteet) saattavat summuttaa tsonisamidin bikarbonaattia vähentävien vaikutusten kanssa.

Tsonisamidin aiheuttama metabolinen asidoosi näyttää olevan yleisempi ja vaikeampi nuorilla potilailla. Seerumin bikarbonaattitasoja täytyy asianmukaisesti mitata ja tarkkailla tsonisamidihoitoa saavilla potilailla, joilla on jo entuudestaan sairauksia, jotka lisäävät asidoosin riskiä, potilailla, joilla on metabolisen asidoosin aiheuttamien haittavaikutusten lisääntynyt riski, ja potilailla, joilla on metaboliseen asidoosiin viittaavia oireita. Jos metabolinen asidoosi kehittyy ja on pitkäkestoinen, tulee harkita Zonegranin annoksen pienentämistä tai annon lopettamista (asteittain lopettamalla tai hoitoannosta pienentämällä), sillä osteopenian kehittyminen on mahdollista. Jos potilaan Zonegran-hoitoa päätetään jatkaa pitkäkestoisesta asidoosista huolimatta, tulee harkita emäksen antamista.

Metabolinen asidoosi voi mahdollisesti aiheuttaa hyperammonemiaa. Hyperammonemiaa, johon on saattanut liittyä enkefalopatiaa, on raportoitu tsonisamidihoidon aikana. Hyperammonemian riski saattaa olla suurempi potilailla, jotka ottavat samanaikaisesti myös muita hyperammonemiaa mahdollisesti aiheuttavia lääkkeitä (esimerkiksi valproaattia) tai joilla on taustalla ureakierron häiriö tai maksan mitokondrioiden aktiivisuus on heikentynyt. Jos potilaalle kehittyy selittämätöntä letargiaa tai mielen tilan muutoksia tsonisamidihoidon aikana, on syytä harkita hyperammonemian enkefalopatian mahdollisuutta ja määrittää veren ammoniakkipitoisuus.

Zonegrania tulee käyttää varoen aikuispotilaille, joita hoidetaan samanaikaisesti hiilihappoanhydraasin estäjillä, kuten topiramaatilla tai asetatsolamidilla, sillä tietoa ei ole riittävästi jotta farmakodynaaminen interaktio voitaisiin poissulkea (ks. myös kohta 4.4 Pediatriiset potilaat ja kohta 4.5).

Lämpöhalvaus

Hikoilun vähentymistä ja kehonlämmön nousua on raportoitu pääasiassa lapsipotilailla (ks. täydellinen varoitus kohdasta 4.4 Pediatriiset potilaat). Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa aikuisia, kun Zonegrania määrätään yhdessä muiden sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka altistavat potilaan lämmönsäätelyhäiriöille – näitä ovat mm. hiilihappoanhydraasin estäjät ja lääkevalmisteet, joilla on antikolinergista vaikutusta (ks. myös kohta 4.4 Pediatriiset potilaat).

Haimatulehdus

Zonegran-hoitoa saavilla potilailla, joille kehittyy pankreatiitin kliinisiä merkkejä ja oireita, suositetaan haiman lipaasi- ja amylaasitasojen monitorointia. Jos pankreatiitti on osoitettavissa eikä siihen ole muuta ilmeistä syytä, suositetaan harkittavaksi Zonegran-hoidon lopettamista ja asianmukaisen hoidon aloittamista.

Rabdomyolyyysi

Zonegran-hoitoa saavilla potilailla, joille kehittyy vakavaa lihaskipua ja/tai lihasheikkoutta kuumeeseen liittyen tai kuumeettomana, suositetaan lihasvauriomarkkerien tutkimista, mukaan lukien seerumin kreatiinifosfokinaasi- ja aldolaasitasot. Jos tasot ovat nousseet eikä muita selviä syitä, kuten trauma tai grand mal -kohtauksia, ole, suositetaan Zonegran-hoidon lopettamista ja tarkoituksenmukaisen hoidon aloittamista.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Zonegran-hoidon aikana ja yhden kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.6). Zonegran-hoitoa ei tule antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä, ellei se ole selkeästi

tarpeellista, ja vain, jos mahdollisen hyödyn katsotaan oikeuttavan riskin sikiölle. Tsonisamidihoitoa saaville naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee antaa erikoislääkärin neuvontaa. Naisten on saatava täydelliset tiedot Zonegranin mahdollisista sikiöön kohdistuvista vaikutuksista ja ymmärrettävä ne, ja riski/hyötysuhteesta tulee keskustella potilaan kanssa ennen hoidon aloittamista. Ennen kuin Zonegran-hoito aloitetaan naiselle, joka voi tulla raskaaksi, raskaustestiä on harkittava. Naisten, jotka suunnittelevat raskautta, on käytävä asiantuntijan vastaanotolla, jotta Zonegran-hoidon tarve voidaan arvioida uudelleen ja jotta muita hoitovaihtoehtoja voidaan harkita ennen raskaaksi tuloa ja ennen ehkäisyn lopettamista. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi, jos hän tulee raskaaksi tai epäilee olevansa raskaana ja käyttää Zonegrania. Zonegranilla potilaitaan hoitavien lääkäreiden tulee varmistaa, että potilaille on annettu tietoa asianmukaisen, tehokkaan ehkäisyn tarpeesta, ja lääkärin tulee oman kliinisen arvionsa mukaan päättää, ovatko potilaan käyttämät oraaliset ehkäisyvalmisteet tai niiden annokset riittäviä potilaan kliininen tila huomioiden.

Paino

Zonegran saattaa aiheuttaa painonlaskua. Ravintolisää tai ruoka-annosten suurentamista/lisäämistä voidaan harkita jos potilaan paino laskee tai potilas on alipainoinen tämän lääkehoidon aikana. Jos huomattavaa epätoivottavaa painonlaskua tapahtuu, Zonegranin annon lopettamista tulee harkita. Painon lasku on potentiaalisesti vakavampaa lapsilla (ks. kohta 4.4 Pediatriset potilaat).

Pediatriset potilaat

Yllä mainitut varoitukset ja varotoimenpiteet koskevat myös nuoria ja pediatria potilaita. Alla mainitut varoitukset ja varotoimenpiteet koskevat etenkin pediatria ja nuoria potilaita.

Lämpöhalvaus ja kuivuminen

Lasten ylikuumentumisen ja kuivumisen estäminen

Zonegran voi saada lapset hikoilemaan vähemmän ja ylikuumentumaan. Jos lasta ei hoideta, tämä voi johtaa aivovaurioon ja kuolemaan. Lasten riski on suurin erityisesti kuumalla ilmalla.

Kun lapsi ottaa Zonegran-valmistetta:

- lapsen pitää pysyä viileänä, erityisesti kuumalla ilmalla
- lapsen täytyy välttää raskasta liikuntaa, erityisesti kuumalla ilmalla
- lapsen täytyy juoda paljon kylmää vettä
- lapsi ei saa ottaa seuraavia lääkkeitä:

hiilihappoanhydraasin estäjät (kuten topiramaatti ja asetatsolamidi), tai antikolinergiset aineet (kuten klomipramiini, hydroksitsiini, difenhydramiini, haloperidoli, imipramiini ja oksibutyryniini).

MIKÄLI SEURAAVIA ILMENEE, LAPSI TARVITSEE KIIREELLISTÄ LÄÄKÄRINHOITOA:

Iho tuntuu erittäin kuumalta, mutta lapsi hikoilee hyvin vähän tai ei ollenkaan, lapsi vaikuttaa sekavalta tai hänellä on lihaskramppeja tai lapsen sykkeestä tai hengityksestä tulee nopeaa.

- Vie lapsi viileään, varjoisaan paikkaan.
- Pidä lapsen iho viileänä veden avulla.
- Anna lapselle juotavaksi kylmää vettä.

Hikoilun lisääntymistä ja kehonlämmön nousua on raportoitu pääasiassa pediatria potilailla. Joitakin sairaalahoitoa vaativia lämpöhalvaustapauksia on diagnosoitu. Sairaalahoitoa vaativia ja kuolemaan johtavia lämpöhalvaustapauksia on raportoitu. Useimmat ilmoitukset tehtiin lämpimällä ilmalla. Lääkäreiden on keskusteltava potilaiden ja näiden huoltajien kanssa lämpöhalvauksen mahdollisesta vakavuudesta, tilanteista, joissa se voi syntyä, sekä tarvittavista toimenpiteistä merkkien tai oireiden ilmaantuessa. Potilaita tai näiden huoltajia on kehoitettava huolehtimaan nesteytyksestä ja välttämään altistusta liian korkeille lämpötiloille ja rasittavaa fyysistä liikuntaa potilaan tilan mukaan.

Lääkkeen määrääjien on kiinnitettävä pediatristen potilaiden ja näiden vanhempien/huoltajien huomio pakkauselosteessa annettuihin ohjeisiin lasten lämpöhalvauksen ja ylikuumenemisen ehkäisemisestä. Kuivumiseen, hikirauhasten vajaatoimintaan tai kehonlämmön kohoamiseen liittyvien oireiden ilmaantua Zonegranin käytön lopettamista on harkittava.

Zonegrania ei pidä käyttää pediatriksille potilaille samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, jotka altistavat potilaat kuumuuteen liittyville sairauksille. Näitä lääkkeitä ovat mm. hiilihappoanhydraasin estäjät ja antikolinergistä aktiviteettia aiheuttavat lääkevalmisteet.

Kehon paino

Painon laskuun, joka johtaa yleisen terveydentilan huonontumiseen ja epilepsialääkityksen pois jättämiseen, on liittynyt kuolemantapaus (ks. kohta 4.8). Zonegrania ei suositella pediatriksille potilaille, jotka ovat alipainoisia (WHO:n iän mukaisten painoindeksiluokkien määrittämisen mukaan) tai joiden ruokahalu on vähentynyt.

Kehon painon lasku on yhdenmukaista kaikissa ikäryhmissä (ks. kohta 4.8); ottaen kuitenkin huomioon painon laskun mahdollinen vakavuus lapsilla, painoa on tarkkailtava tässä väestöryhmässä. Ravintolisää tai ruoan lisäämistä on harkittava, jos potilaan paino ei nouse kasvutaulukkojen mukaisesti. Muussa tapauksessa Zonegranin anto on lopetettava.

Kliinisistä tutkimuksista on niukasti tietoa alle 20 kg painavista potilaista. Sen vuoksi vähintään 6-vuotiaita lapsia, jotka painavat alle 20 kg, on hoidettava varoen. Kehon painon laskun pitkäaikaista vaikutusta pediatristen potilaiden kasvuun ja kehitykseen ei tiedetä.

Metabolinen asidoosi

Tsonisamidin aiheuttama metabolinen asidoosi näyttää olevan yleisempi ja vaikeampi pediatriksilla ja nuorilla potilailla. Seerumin bikarbonaattitasoja on arvioitava ja tarkkailtava tässä väestöryhmässä (ks. täydellinen varoitus kohdasta 4.4 Metabolinen asidoosi, ks. matalan bikarbonaatin ilmaantuvuus kohdasta 4.8). Matalien bikarbonaattitasojen pitkäaikaista vaikutusta kasvuun ja kehitykseen ei tunneta.

Zonegrania ei pidä käyttää pediatriksille potilaille samanaikaisesti muiden hiilihappoanhydraasin estäjien, esim. topiramaatin ja asetatsolamidin kanssa (ks. kohta 4.5).

Munuaiskivet

Munuaiskiviä on esiintynyt pediatriksilla potilailla (ks. täydellinen varoitus kohdasta 4.4 Munuaiskivet).

Joillakin potilailla, erityisesti munuaiskivitautein taipuvaisilla potilailla, voi olla suurentunut munuaiskivien muodostumisen vaara siihen liittyvine merkkeineen ja oireineen, kuten munuaiskoliikki, munuaiskipu tai kylkikipu. Munuaiskivitauti saattaa aiheuttaa kroonisen munuaisvaurion. Munuaiskivitaudin riskitekijöitä ovat aikaisemmin esiintynyt munuaiskivien muodostuminen, suvussa aikaisemmin esiintynyt munuaiskivitauti ja hyperkalsiuria. Mikään näistä riskitekijöistä ei luotettavasti ennakoivasti munuaiskivien muodostumista tsonisamidihoidon aikana. Lisääntynyt nesteen nauttiminen ja virtsantuotto voi auttaa pienentämään kivien muodostumisen vaaraa, erityisesti potilailla, joilla on altistavia riskitekijöitä. Munuaisten tilaa on seurattava lääkärin harkinnan mukaan ultraäänin avulla. Jos munuaiskiviä todetaan, Zonegran-hoito on lopetettava.

Maksan vajaatoiminta

Hepatobiliaaristen parametrien, esim. alaniiniaminotransferaasin (ALT), aspartaatti-aminotransferaasin (AST), gamma-glutamyyli-aminotransferaasin (GGT) ja bilirubiinin tasojen nousua on esiintynyt pediatriksilla ja nuorilla potilailla ilman yhdenmukaista havaituissa normaalin ylärajan ylittävissä arvoissa. Jos maksaan liittyy tapahtumaa kuitenkin epäillään, maksan toiminta on arvioitava ja Zonegran-hoidon lopettamista on harkittava.

Kognitio

Epilepsiaa sairastavien potilaiden kognitiivisten toimintojen huononeminen on liitetty taustalla olevaan patologiaan ja/tai annettavaan epilepsiahoitoon. Tsonisamidia koskevassa lumekontrollidussa

tutkimuksessa pediatriisilla ja nuorilla potilailla niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi kognition heikentymistä, oli lukumääräisesti suurempi tsonisamidiryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna.

Apuaineet

Zonegran 100 mg kovat kapselit sisältävät paraoranssi FCF (E110) -nimistä keltaista väriainetta ja alluranpunainen AC (E129) -nimistä punaista väriainetta, jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Zonegranin vaikutus sytokromi P450 -entsyymeihin

In vitro -tutkimukset, joissa käytettiin ihmisen maksamikrosomeja, osoittavat olematonta tai vähäistä (<25 %) sytokromi P450 -isotsyymien, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 tai 3A4 inhibitiota tsonisamiditasoilla, jotka ovat noin kaksinkertaiset tai sitä korkeammat kuin kliinisesti merkitykselliset vapaat seerumipitoisuudet. Zonegranin ei sen takia oleteta vaikuttavan muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan sytokromi P450-välitteisten mekanismien kautta, kuten on osoitettu karbamatsepiinin, fenytoiinin, etinyyliestradiolin ja desipramiinin kohdalla *in vivo*.

Zonegranin mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Epilepsialääkkeet

Epilepsiapotilailla vakaan tilan Zonegran-annostus ei aiheuttanut kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä vaikutuksia karbamatsepiiniin, lamotrigiiniin, fenytoiiniin tai natriumvalproaattiin.

Oraaliset ehkäisy tuotteet

Kliinisissä tutkimuksissa terveillä koehenkilöillä vakaan tilan Zonegran-annostus ei vaikuttanut etinyyliestradiolin tai noretisteronin seerumipitoisuuksiin oraalisisessa yhdistelmätablettiehkäisyssä.

Hiilihappoanhydraasin estäjät

Zonegrania tulee käyttää varoen aikuispotilailla, jotka saavat samanaikaisesti hiilihappoanhydraasin estäjiä, kuten topiramaattia ja asetatsolamidia, koska farmakodynaamisten yhteisvaikutusten mahdollisuutta ei voida riittämättömien tietojen vuoksi sulkea kokonaan pois (ks. kohta 4.4).

Pediatriisille potilaille Zonegrania ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden hiilihappoanhydraasin estäjien, kuten topiramaatin tai asetatsolamidin, kanssa (ks. kohta 4.4 Pediatriiset potilaat).

P-gp-substraatti

In vitro -tutkimuksen mukaan tsonisamidi on P-gp:n (MDR1) heikko inhibiittori, jonka IC₅₀ on 267 µmol/l, ja on olemassa teoreettinen mahdollisuus että tsonisamidi vaikuttaa sellaisten aineiden farmakokinetiikkaan, jotka ovat P-gp-substraatteja. Varovaisuutta suositellaan tsonisamidihoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa tai kun tsonisamidiannosta muutetaan potilailla, jotka saavat myös lääkevalmisteita, jotka ovat P-gp-substraatteja (esim. digoksiini, kinidiini).

Lääkevalmisteiden mahdolliset Zonegraniin vaikuttavat yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa lamotrigiinin samanaikainen anto ei aiheuttanut ilmeisiä vaikutuksia tsonisamidin farmakokinetiikkaan. Zonegranin yhdistäminen muihin lääkevalmisteisiin, joiden käyttö saattaa aiheuttaa virtsatiekiviä, saattaa lisätä munuaiskivien kehittymisen vaaraa, joten tällaisten lääkevalmisteiden samanaikaista antoa tulee välttää.

Tsonisamidi metaboloituu osaksi CYP3A4:n kautta (pelkistävä pilkkoutuminen) sekä myös N-asetyyli-transferaasien ja glukuronihappokongaation kautta. Sen takia aineet, jotka voivat indusoida tai inhiboida näitä entsyymejä, voivat vaikuttaa tsonisamidin farmakokinetiikkaan:

- Entsyymi-induktio: Altistuminen tsonisamidille on vähäisempää epilepsiapotilailla, jotka saavat CYP3A4:ää indusoivia lääkkeitä, kuten fenytoiinia, karbamatsepiinia ja fenobarbitonia.

Näiden vaikutusten kliininen merkittävyys on epätodennäköistä, kun Zonegran lisätään käytössä olevaan hoitoon. Tsonisamidin pitoisuuksissa voi kuitenkin tapahtua muutoksia, jos samanaikaisesti annettavien CYP3A4:ää indusoivien epilepsialääkkeiden tai muiden lääkevalmisteiden käyttö lopetetaan, annosta säädetään tai käyttö aloitetaan; Zonegran-annoksen säätäminen voi tällöin olla välttämätöntä. Rifampisiini on voimakas CYP3A4:n induktori. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilasta on tarkkailtava huolellisesti ja Zonegranin ja muiden CYP3A4-substraattien annokset on säädettävä tarpeen mukaan.

- CYP3A4:n inhibiitio: Kliinisten tietojen perusteella tunnetuilla spesifisillä ja ei-spesifisillä CYP3A4-inhibiittoreilla ei näytä olevan mitään kliinisesti merkittävää vaikutusta tsonisamidin farmakokineettisiin altistusparametreihin. Ketokonatsolin (400 mg/vuorokausi) tai simetidiinin (1200 mg/vuorokausi) vakaan tilan annolla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta terveille koehenkilöille annetun tsonisamidikerta-annoksen farmakokinetiikkaan. Zonegranin annostuksen säätämisen ei sen takia oleteta olevan välttämätöntä samanaikaisessa annossa tunnettujen CYP3A4-inhibiittorien kanssa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Zonegran-hoidon aikana ja yhden kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Zonegran-hoitoa ei tule antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä, ellei se ole selkeästi tarpeellista, ja vain, jos mahdollisen hyödyn katsotaan oikeuttavan riskin sikiölle. Tsonisamidihoitoa saaville naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee antaa erikoislääkärin neuvontaa. Naisten on saatava täydelliset tiedot Zonegranin mahdollisista sikiöön kohdistuvista vaikutuksista ja ymmärrettävä ne, ja riski/hyötysuhteesta tulee keskustella potilaan kanssa ennen hoidon aloittamista. Ennen kuin tsonisamidihoito aloitetaan naiselle, joka voi tulla raskaaksi, raskaustestiä on harkittava. Naisten, jotka suunnittelevat raskautta, on käytävä asiantuntijan vastaanotolla, jotta tsonisamidihoidon tarve voidaan arvioida uudelleen ja jotta muita hoitovaihtoehtoja voidaan harkita ennen raskaaksi tuloa ja ennen ehkäisyn lopettamista.

Kuten kaikkien epilepsialääkkeiden kohdalla, myös tsonisamidin äkillistä lopettamista on vältettävä, sillä se voi aiheuttaa epileptisiä kohtauksia, joilla voi olla vakavia seurauksia naiselle ja syntymättömälle lapselle. Syntymävaurioiden riski kaksin- tai kolminkertaistuu epilepsialääkitystä saaneiden äitien synnyttämällä lapsilla. Useimmin raportoituja vaurioita ovat huulihalkio, kardiovaskulaariset epämuodostumat ja hermostoputken vaurio. Monoterapiaan verrattuna synnynnäisten epämuodostumien riski on suurempi silloin, jos hoidossa käytetään useita epilepsialääkkeitä.

Raskaus

On vain vähän tietoja Zonegranin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Merkittävien synnynnäisten epämuodostumien ja hermoston kehitykseen liittyvien häiriöiden mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Tiedot rekisteritutkimuksesta viittaavat kasvuun sellaisten vauvojen osuudessa, joiden syntymäpaino on alhainen, jotka syntyvät ennenaikaisesti tai jotka ovat tilastollisesti alipainoisia (SGA). Näiden osuuksien kasvut ovat noin 5–8 % alhaiselle syntymäpainolle, noin 8–10 % ennenaikaiselle syntymälle ja noin 7–12 % tilastolliselle alipainoisuudelle (SGA), kaikki verrattuna tapauksiin, joissa äitejä hoidettiin pelkällä lamotrigiinilla.

Zonegrania ei tule käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä, ja silloinkin vain, jos siitä koituvan mahdollisen hyödyn katsotaan oikeuttavan riskin aiheuttamisen sikiölle. Jos Zonegrania määrätään raskauden aikana, potilaille on annettava kattavat tiedot sikiöön kohdistuvasta mahdollisesta haitasta, ja pienimmän tehokkaan annoksen käyttöä suositellaan. Lisäksi potilasta on tarkkailtava huolellisesti.

Imetys

Tsonisamidi erittyy ihmisen rintamaitoon; pitoisuus rintamaidossa on sama kuin äidin plasmassa. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Zonegran-hoito. Koska tsonisamidi säilyy kehossa pitkään, ei imettämistä tule jatkaa ennen kuin kuukauden kuluttua Zonegran-hoidon lopettamisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Kliinisiä tietoja tsonisamidin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavissa. Eläinkokeissa on havaittu muutoksia hedelmällisyysparametreissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ottaen huomioon, että joillakin potilailla voi esiintyä uneliaisuutta tai keskittymisvaikeuksia, erityisesti hoidon alussa tai annoksen suurentamisen jälkeen, potilaita tulee kuitenkin neuvoa varovaisuuteen suurta tarkkaavaisuutta vaativissa toiminnoissa, kuten autolla ajo tai koneiden käyttö.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Zonegrania on annettu kliinisissä tutkimuksissa yli 1 200 potilaalle, joista yli 400 sai Zonegrania vähintään 1 vuoden ajan. Lisäksi markkinoille tulon jälkeistä kokemusta tsonisamidin käytöstä on saatu paljon Japanissa vuodesta 1989 ja USA:ssa vuodesta 2000 lähtien.

On huomioitava, että Zonegran on bentsisoksatsolin johdannainen, joka sisältää sulfonamidien ryhmän. Vakavia immuuniperäisiä haittavaikutuksia, jotka liittyvät sulfonamidien ryhmän sisältäviin lääkevalmisteisiin, ovat ihottuma, allergiset reaktiot ja vakavat hematologiset häiriöt, mukaan lukien aplastinen anemia, jotka voivat hyvin harvoin johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Liitännäishoitoa koskevissa kontrolloiduissa tutkimuksissa tavallisimpia haittavaikutuksia olivat uneliaisuus, heitehuimaus ja ruokahaluttomuus. Yleisimpiä haittavaikutuksia satunnaistetussa kontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, jossa verrattiin tsonisamidia pitkävaikutteiseen karbamatsepiiniin, olivat veren matala bikarbonaattipitoisuus, ruokahalun heikentyminen ja painon lasku. Huomattavan epätavallisen matalien seerumin bikarbonaattipitoisuuksien ilmaantuvuus oli 3,8 % (alenema alle 17 mEq/l:n pitoisuuteen ja pitoisuuden pieneneminen yli 5 mEq/l). Huomattavaa, vähintään 20 %:n painon laskua ilmeni 0,7 %:lla potilaista.

Haittavaikutustaulukko

Zonegranin käyttöön liittyviä, kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisen tarkkailun aikana havaittuja haittavaikutuksia on taulukoitu alla. Yleisyys esitetään seuraavan kaavion mukaisesti:

hyvin yleinen	$\geq 1/10$
yleinen	$\geq 1/100, < 1/10$
melko harvinainen	$\geq 1/1\,000, < 1/100$
harvinainen	$\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$
hyvin harvinainen	$< 1/10\,000$
tuntematon	koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

**Taulukko 4 Zonegraniin yhdistetyt haittavaikutukset, joita on havaittu liittämissä käytössä
kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisen seurannan aikana**

Elinjärjestelmä- luokka (MedDRA:n terminologia)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
Infektiot			Keuhkokuume Virtsatie- infektio	
Veri ja imukudos		Mustelma		Agranulosytoosi Aplastinen anemia Leukosytoosi Leukopenia Lymfadenopatia Pansytopenia Trombosytopenia
Immuunijärjes- telmä		Yliherkkyys		Lääkkeen aiheuttama yliherkkyysoireyhtymä Lääkeihottuma, johon liittyy eosinofilia ja systeemisiä oireita
Aineenvaihdun- ta ja ravitsemus	Ruoka- haluttomuus		Hypokalemia	Metabolinen asidoosi, Renaalinen tubulaarinen asidoosi
Psyykkiset häiriöt	Agitaatio Ärtynisyys Sekavuus Masennus	Mielialan labiilius Ahdistuneisuus Unettomuus Psykoottinen häiriö	Vihaisuus Aggressio Itsemurha- ajatukset Itsemurha- yritys	Hallusinaatiot
Hermosto	Ataksia Heitehuimaus Muistin huononeminen Uneliaisuus	Hidastunut ajatuksen kulku Huomiokyvyn häiriintyminen Nystagmus Tuntohäiriöt Puhehäiriö Vapina	Kouristukset	Amnesia Kooma Grand mal -kohtaukset Myasteeninen oireyhtymä Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä Status epilepticus
Silmät	Diplopia			Ahdaskulmaglaukooma Silmäkipu Myopia Näön sumentuminen Näöntarkkuuden heikentyminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Dyspnea Aspiraatiopneumonia Hengitystiesairaus Allerginen pneumoniitti

Elinjärjestelmä-luokka (MedDRA:n terminologia)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
Ruoansulatus-elimistö		Vatsakipu Ummetus Ripuli Ruoansulatushäiriö Pahoinvointi	Oksentelu	Pankreatiitti
Maksa ja sappi			Kolekystiitti Kolelitiaasi	Maksasoluvaurio
Iho ja ihonalainen kudος		Ihottuma Kutina Kaljuus		Hikoilukyvyttömyys Erythema multiforme Stevens-Johnsonin oireyhtymä Toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos				Rabdomyolyysi
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaiskivitauti	Virtsatiekivet	Hydronefroosi Munuaisten vajaatoiminta Epänormaali virtsa
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus Influenssan kaltainen sairaus Kuume Perifeerinen turvotus		
Tutkimukset	Alentunut bikarbo-naattitaso	Painonlasku		Kohonnut veren kreatiinifosfokinaasi Kohonnut veren kreatiniini Kohonnut veren urea Maksan toimintakokeiden epänormaali tulos
Vammat ja myrkytykset				Lämpöhalvaus

Lisäksi Zonigrania saaneilla epilepsiapotilailla on esiintynyt joitakin harvoja selittämättömiä äkkikuolemia (SUDEP).

Taulukko 5 Haittavaikutukset satunnaistetussa, kontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, jossa verrattiin tsonisamidia pitkävaikutteiseen karbamatsepiiniin

Elinjärjestelmäluokka (MedDRA:n terminologia†)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Infektiot			Virtsatieinfektio Keuhkokuume
Veri ja imukudos			Leukopenia Trombosytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalun heikentyminen	Hypokalemia

Elinjärjestelmäluokka (MedDRA:n terminologia†)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Psyykkiset häiriöt		Agitaatio Masennus Unettomuus Mielialan vaihtelut Ahdistuneisuus	Sekavuustila Akuutti psykoosi Aggressio Itsemurha-ajatukset Aistiharhat
Hermosto		Ataksia Heitehuimaus Muistin heikkeneminen Uneliaisuus Bradyfrenia Huomiokyvyn häiriöt Tuntohäiriöt	Nystagmus Puhehäiriö Vapina Kouristukset
Silmät		Diplopia	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengitystiesairaus
Ruoansulatuselimistö		Ummetus Ripuli Ruoansulatushäiriö Pahoinvointi Oksentelu	Vatsakipu
Maksa ja sappi			Akuutti kolekystiitti
Iho ja ihonalainen kudokset		Ihottuma	Kutina Mustelma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus Kuume Ärtynisyys	
Tutkimukset	Bikarbonaattitasen lasku	Painon lasku Kohonnut veren kreatiniini- fosfokinaasi Kohonnut alaniini- aminotransferaasi Kohonnut aspartaatti- aminotransferaasi	Virtsakokeen poikkeava tulos

† MedDRA:n versio 13.1

Lisätietoja erityisryhmistä

Iäkkäät

Turvallisuustietojen yhdistetty analyysi koskien 95 iästä tutkimushenkilöä on osoittanut perifeerisen turvotuksen ja kutinan suhteellisesti suurempaa ilmoitustiheyttä aikuisväestöön verrattuna.

Markkinoille tulon jälkeisen seurannan mukaan vähintään 65-vuotiailla potilailla ilmoitettiin seuraavien tapahtumien suurempaa esiintyvyyttä kuin yleisväestöllä: Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja lääkkeen aiheuttama yliherkkyysoireyhtymä (Drug Induced Hypersensitivity syndrome, DIHS).

Pediatriset potilaat

Pediatristen, 6–17-vuotiaiden potilaiden tsonisamidin haittavaikutusprofiili lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa oli yhdenmukainen aikuisten profiilin kanssa. Pediatrisen turvallisuustietokannan 465:stä tutkimuspotilaan joukossa (johon kuului myös kontrolloidun kliinisen tutkimuksen jatkovaiheen 67 tutkimuspotilasta) oli 7 kuolemantapausta (1,5 %; 14,6 / 1000 henkilövuotta): 2 status epilepticus -tapausta, joista yhteen liittyi vakava painon lasku (10 %

3 kuukaudessa) alipainoisella tutkimuspotilaalla ja siitä seuraava lääkityksen laiminlyönti, 1 päävamma-/hematoomatapaus, ja 4:n potilaan kuolema, joihin liittyi taustalla oleva neurologisten toimintojen puutos vaihtelevine syineen (2 tapauksessa keuhkokuumeen aiheuttama sepsis / elimen vajaatoiminta, 1 selittämätön äkkikuolema (SUDEP) ja 1 päävamma). Yhteensä 70,4 %:lla pediatriasta tutkimuspotilaista, jotka saivat tsonisamidia kontrolloidussa tutkimuksessa tai avoimessa jatkotutkimuksessa, oli hoidon aikana vähintään yksi hoidon aikana mitattu bikarbonaattiarvo, joka oli alle 22 mmol/l. Matalien bikarbonaattitasojen kesto oli myös pitkä (mediaani 188 vuorokautta). Turvallisuustietojen yhteisanalyysi 420:sta pediatriasta tutkimuspotilaasta (183 tutkimuspotilasta iältään 6–11 vuotta ja 237 tutkimuspotilasta iältään 12–16 vuotta, altistumisen keskimääräisen keston ollessa noin 12 kuukautta) osoitti keuhkokuumeen, kuivumisen, hikoilun vähenemisen, epänormaalien maksan toimintakokeiden tulosten, välikorvatulehduksen, nielutulehduksen, sinuiitin ja ylempien hengitysteiden infektion, yskän, nenäverenvuodon ja riniitin, vatsakivun, oksentelun, ihottuman ja ekseeman, sekä kuumeen suhteellisesti suurempaa raportointitiheyttä (erityisesti alle 12-vuotiailla tutkimuspotilailla) verrattuna aikuisväestöllä havaittuun. Lisäksi havaittiin ilmaantuvuudeltaan pientä amnesiaa, kreatiniiniarvon nousua, lymfadenopatiaa ja trombosytopeniaa. Vähintään 10 %:n painon laskun ilmaantuvuus oli 10,7 % (ks. kohta 4.4). Joissakin painon laskun tapauksissa siirtyminen seuraavaan Tannerin asteeseen ja luuston kehittyminen viivästyi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Vahingossa otettuja ja tarkoituksellisia yliannostuksia on esiintynyt aikuisilla ja lapsilla. Joissakin tapauksissa yliannostukset ovat olleet oireettomia, erityisesti silloin kun oksentaminen tai mahahuuhdeltu tapahtuivat nopeasti. Muissa tapauksissa yliannostusta seuranneita oireita ovat olleet esim. uneliaisuus, pahoinvointi, gastriitti, nystagmus, myoklonus, kooma, bradykardia, munuaisten toiminnan heikkeneminen, hypotensio ja hengityslama. Tsonisamidin hyvin korkea plasmapitoisuus, 100,1 µg/ml, on rekisteröity noin 31 tunnin kuluttua sen jälkeen, kun potilas oli ottanut yliannoksen Zonegrania ja klonatsepaamia. Potilas vaipui koomaan ja hänellä oli hengityslama, mutta palasi tajuihinsa viiden päivän kuluttua ilman seuraamuksia.

Hoito

Zonegranin yliannostukseen ei ole saatavissa spesifisiä vastalääkkeitä. Oletetun, äskettäin tapahtuneen yliannostuksen jälkeen voidaan mahalaukku tyhjentää mahahuuhdellulla tai potilasta oksennuttamalla noudattaen tavanomaisia varotoimenpiteitä hengitysteiden avoimena pitämiseksi. Yleinen oireenmukainen hoito on aiheellista, mukaan lukien vitaalitoimintojen tiheä tarkkailu ja tiivis silmälläpito. Tsonisamidilla on pitkä eliminaation puoliintumisaika, ja sen vaikutukset voivat sen takia jatkua pitkään. Vaikka yliannostuksen hoitamista hemodialyysillä ei ole muodollisesti tutkittu, eräässä tapauksessa hemodialyysi laski tsonisamidin plasmapitoisuuksia potilaalla, joka sairasti munuaisten vajaatoimintaa. Hemodialyysia voidaan harkita yliannostuksen hoitona, jos se on kliinisesti aiheellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialäkkeet, muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX15

Tsonisamidi on bentsisoksatsolijohdannainen. Se on epilepsialääke, jolla on heikko hiilihapoanhydraasiaktiiviteetti *in vitro*. Se ei ole kemiallisesti sukua muille epilepsialäkkeille.

Vaikutusmekanismi

Tsonisamidin vaikutusmekanismia ei täysin tunneta, mutta se näyttää vaikuttavan jänniteherkkiin natrium- ja kalsiumkanaviin, siten katkaisten neuronien samatahtisen laukeamisen, hilliten kohtauspurkauksen leviämistä ja katkaisten sitä seuraavan epileptisen aktiviteetin. Tsonisamidilla on myös modulatorinen vaikutus GABA-välitteiseen neuronaaliseen inhibitioon.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tsonisamidin antikonvulsiivista vaikutusta on arvioitu monissa eri tutkimusmalleissa useilla lajeilla, joilla esiintyi indusoituja tai synnynnäisiä kohtauksia, ja tsonisamidi näyttää toimivan laajakirjoisena epilepsialääkkeenä näissä malleissa. Tsonisamidi estää maksimaalisen sähkösoikin aiheuttamia kohtauksia ja rajoittaa kohtausten leviämistä, mukaan lukien kohtausten leviäminen aivokuoresta aivokuoren subkortikaalisiin osiin, ja estää epitoleptogeenisten fokusten toimintaa. Fenytöinista ja karbamatsepiinista poiketen tsonisamidi vaikuttaa ensisijaisesti aivokuoresta alkaviin kohtauksiin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Monoterapia paikallisalkuisissa kohtauksissa, joihin liittyy tai ei liity toissijainen yleistyminen

Tsonisamidin teho monoterapiana osoitettiin kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa vertailukelpoisuustutkimuksessa pitkävaikutteiseen karbamatsepiiniin verrattuna. Tutkimukseen osallistui 583 aikuista, joilla oli äskettäin diagnosoitu paikallisalkuisia kohtauksia, joihin liittyy tai ei liittynyt toissijaisesti yleistyneitä tooniskloonisia kohtauksia. Tutkimushenkilöt satunnaistettiin saamaan karbamatsepiinia ja tsonisamidia enintään 24 kuukauden ajan hoitovasteesta riippuen. Tutkimushenkilöiden annokset titrattiin aluksi lähtötilanteen tavoiteannokseen, joka oli joko 600 mg karbamatsepiinia tai 300 mg tsonisamidia. Kohtauksia saaneiden tutkimushenkilöiden annokset titrattiin seuraavaan tavoiteannokseen, joka oli joko 800 mg karbamatsepiinia tai 400 mg tsonisamidia. Tämänkin jälkeen kohtauksia saaneiden tutkimushenkilöiden annokset titrattiin suurimpaan tavoiteannokseen, joka oli joko 1200 mg karbamatsepiinia tai 500 mg tsonisamidia. Tavoiteannostasolla 26 viikon ajan kohtauksettominä pysyneet tutkimushenkilöt jatkoivat saamallaan annoksella vielä toiset 26 viikkoa.

Tutkimuksen pääasialliset tulokset on esitetty tässä taulukossa:

Taulukko 6 Monoterapiatutkimus 310:n tehoa koskevat tulokset

	tsonisamidi	karbamatsepiini		
n (ITT-ryhmä)	281	300		
6 kk:n kohtauksettomuus			Ero	CI ₉₅ %
PP-ryhmä*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 %, 3,1 %
ITT-ryhmä	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 %, 1,4 %
≤4 kohtausta 3 kk:n lähtötilannejakson aikana	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 %, 3,7 %
>4 kohtausta 3 kk:n lähtötilannejakson aikana	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 %, 5,6 %
12 kk:n kohtauksettomuus				
PP-ryhmä	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	- 17,2 %, 1,5 %
ITT-ryhmä	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	- 16,1 %, 0,7 %
≤4 kohtausta 3 kk:n lähtötilannejakson aikana	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 %, 1,3 %
>4 kohtausta 3 kk:n lähtötilannejakson aikana	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 %, 17,4 %

	tsonisamidi	karbamatsepiini		
n (ITT-ryhmä)	281	300		
Kohtausten alatyypit (6 kk:n kohtauksettomuus, PP-ryhmä)				
Kaikki paikallisalkuiset	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 %, 0,0 %
Yksinkertaiset paikallisalkuiset	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 %, 14,7 %
Kompleksit paikallisalkuiset	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 %, -5,9 %
Kaikki yleistyneet toonisklooniset	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 %, 6,0 %
Sekundaariset toonisklooniset	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 %, 7,1 %
Yleistyneet toonisklooniset	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 %, 10,5 %

PP = tutkimussuunnitelman mukainen (Per Protocol) -ryhmä; ITT = hoitoaikeen mukainen (Intent-to-treat) -ryhmä

*Primaarinen päätetapahtuma

Liitännäishoito aikuisten paikallisalkuisissa kohtauksissa, joihin liittyy tai ei liity toissijainen yleistyminen

Aikuisilla Zonegranin teho on osoitettu neljässä, enintään 24 viikkoa kestäneessä Zonegrania lumelääkkeeseen vertailevassa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, joissa anto tapahtui joko kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa. Nämä tutkimukset osoittavat, että paikallisalkuisten kohtausten esiintymistiheyden aleneman mediaani on suhteessa Zonegranin annokseen ja että teho on pitkäkestoinen 300–500 mg:n vuorokausiannoksilla.

Pediatriset potilaat

Liitännäishoito nuorten ja (vähintään 6-vuotiaiden) pediatrien potilaiden paikallisalkuisissa kohtauksissa, joihin liittyy tai ei liity toissijainen yleistyminen

Tsonisamidin teho (vähintään 6-vuotiailla) pediatrialla potilailla on osoitettu kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joka käsitti 207 tutkimuspotilasta ja jossa hoidon kesto-aika oli korkeintaan 24 viikkoa. 12 viikon pituisella vakaan annoksen jaksolla kohtauksien esiintymistiheys laski vähintään 50 % lähtötilanteeseen verrattuna 50 %:lla tsonisamidia saaneista potilaista ja 31 %:lla lumelääkettä saaneista.

Pediatrien potilaiden tutkimuksissa havaittuja erityisiä turvallisuuteen liittyviä seikkoja olivat: ruokahalun väheneminen ja painon lasku, bikarbonaattitasojen lasku, munuaiskivien lisääntynyt riski ja kuivuminen. Kaikilla näillä ja erityisesti painon laskulla saattaa olla haitallisia vaikutuksia kasvuun ja kehitykseen, ja ne saattavat yleisesti huonontaa terveyttä. Tiedot pitkäaikaisista vaikutuksista kasvuun ja kehitykseen ovat kaiken kaikkiaan niukkoja.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Tsonisamidi imeytyy perorallisen annon jälkeen lähes täysin, ja seerumin ja plasman huippupitoisuudet saavutetaan yleensä 2–5 tunnin kuluessa annosta. Ensikierron metabolian oletetaan olevan hyvin vähäistä. Absoluuttisen hyötyosuuden arvioidaan olevan noin 100 %. Ruoka ei vaikuta oraaliin hyötyosuuteen, vaikka plasman ja seerumin huippupitoisuuksien saavuttaminen voi hidastua.

Tsonisamidin AUC- ja $C_{\max}$ -arvot nousivat lähes lineaarisesti 100–800 mg kerta-annoksen tai päivittäin toistuvien 100–400 mg annosten jälkeen. Vakaan tilan nousu oli annoksen perusteella hieman odotettua korkeampi, minkä oletetaan johtuvan tsonisamidin kyllästyvästä sitoutumisesta erytrosyytteihin. Vakaan tila saavutettiin 13 vuorokauden kuluessa. Kumuloituminen oli hieman odotettua suurempaa kerta-annokseen verrattuna.

Jakautuminen

Tsonisamidi sitoutuu 40–50-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin, ja *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että eri epilepsialäkkeillä (esim. fenytoiini, fenobarbitoni, karbamatsiini ja natriumvalproaatti) ei ole tähän vaikutusta. Ilmeinen jakautumistilavuus aikuisilla on noin 1,1–1,7 l/kg, mikä osoittaa tsonisamidin laajaa jakautumista kudoksiin. Erytrosyyttien ja plasman suhde on alhaisilla pitoisuuksilla noin 15 ja korkeilla pitoisuuksilla noin 3.

Biotransformaatio

Tsonisamidi metaboloituu pääasiassa kantäläkkeen bentsisoksatsolirenkään pelkistävän pilkkoutumisen kautta CYP3A4:n avulla, jolloin muodostuu 2-sulfamoyyliasetyyliifenolia (SMAP), sekä myös N-asetylaation kautta. Kantäläke ja SMAP voivat sen lisäksi glukuronidoida. Metaboliiteilla, joita ei voitu todeta plasmassa, ei ole antikonvulsivista vaikutusta. Tsonisamidin ei ole osoitettu indusoivan omaa metaboliaansa.

Eliminaatio

Tsonisamidin ilmeinen puhdistuma vakaassa tilassa oraalisen annon jälkeen on noin 0,70 l/h, ja eliminoitumisen lopullinen puoliintumisaika on noin 60 tuntia CYP3A4-induktorien puuttuessa. Eliminoitumisen puoliintumisaika oli annoksesta riippumaton, eikä siihen vaikuttanut toistuva anto. Seerumi- tai plasmapitoisuuksien vaihtelu annosvälillä on pieni (<30 %). Tsonisamidin metaboliitit ja muuttumaton lääke erittyvät pääasiassa virtsaan. Muuttumattoman tsonisamidin munuaispuhdistuma on suhteellisen pieni (noin 3,5 ml/min), ja noin 15–30 % annoksesta poistuu muuttumattomana.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Tsonisamidialtistus lisääntyy ajan myötä, kunnes vakaa taso on saavutettu noin 8 viikon kuluttua. Samaa annostasoa verrattaessa painavammilla henkilöillä näyttää olevan matalammat seerumin vakaan tilan pitoisuudet, mutta tämä vaikutus näyttää olevan suhteellisen pieni. Iällä (≥ 12 vuotta) ja sukupuolella, kehon painosta aiheutuvat vaikutukset huomioon ottaen, ei ole selvää vaikutusta epilepsiapotilaiden altistumiseen tsonisamidille vakaan tilan annon aikana. Minkään epilepsialäkkeen annosta ei tarvitse muuttaa, CYP3A4-indusoijat mukaan lukien.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Tsonisamidi vähentää 28 vuorokauden keskimääräistä kohtaustiheyttä, ja väheneminen on suhteessa (log-lineaarinen) tsonisamidin keskimääräiseen pitoisuuteen.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tsonisamidin kerta-annosten munuaispuhdistuma korreloi positiivisesti kreatiniinin puhdistuman kanssa. Tsonisamidin plasman AUC-arvo nousi 35 % potilailla, joiden kreatiniinin puhdistuma oli <20 ml/min (ks. myös kohta 4.2.).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat: Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tsonisamidin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu riittävästi.

Iäkkäät potilaat: Kliinisesti merkittäviä farmakokinetiikkaan liittyviä eroja ei havaittu nuorten (21–40-vuotiaat) ja iäkkäiden (65–75-vuotiaat) välillä.

Pediatriset ja nuoret potilaat (5–18-vuotiaat): Niukan käytettävissä olevan tiedon perusteella farmakokinetiikka pediatriassa ja nuorilla potilailla, joilla vakaa tila saavutettiin annoksilla 1, 7 tai 12 mg/kg/vrk jaetuina annoksina, on painoon suhteutettuna samanlainen kuin aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Löydöksiä, joita ei todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita todettiin koirilla samankaltaisella altistuksella kuin kliinisessä käytössä, olivat lisääntyneeseen metaboliaan liittyvät maksamuutokset (maksan suurentuminen, värjäytyminen tummanruskeaksi, maksasolujen lievä laajeneminen, johon liittyi sytoplasmassa esiintyneitä Haversin lamelleja, sekä sytoplaskan vakuolisaatiota).

Tsonisamidi ei ollut genotoksinen eikä karsinogeeninen.

Tsonisamidi aiheutti kehityshäiriöitä hiirillä, rotilla ja koirilla sekä alkiokuolemaa apinoilla, kun sitä annettiin organogeneesivaiheen aikana siten, että tsonisamidianokset ja emon plasmatasot olivat samankaltaisia tai alhaisempia kuin ihmisten hoitotasot.

Toistuvien oraalistien annosten toksisuutta koskevassa tutkimuksessa nuorilla rotilla, jossa altistustasot olivat samat kuin pediatriassa potilailla havaitut käytettäessä suurinta suositeltua annosta, havaittiin kehon painon laskua ja munuaisten histopatologian ja kliinisten patologiaparametrien sekä käyttäytymisen muutoksia. Munuaisten histopatologian ja kliinisten patologiaparametrien muutosten katsottiin liittyvän tsonisamidin aiheuttamaan hiilihappoanhydraasin estoon. Vaikutukset tällä annostasolla olivat palautuvia toipumisvaiheessa. Korkeammalla annostasolla (2–3-kertainen systeeminen altistus verrattuna terapeutiseen altistukseen) munuaisten histopatologiset vaikutukset olivat vaikeampia ja vain osittain palautuvia. Useimmat nuorilla rotilla havaitut haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin aikuisten rottien tsonisamidin toistuvien annosten toksisuutta koskevissa tutkimuksissa havaitut, mutta munuaisten tubulaarisia hyaliinilieriöitä ja transitionaalista hyperplasiaa havaittiin vain nuoria rottia koskevassa tutkimuksessa. Tällä suuremmalla annostasolla nuorilla rotilla todettiin kasvun, oppimisen ja kehittymisen parametrien laskua. Näiden vaikutusten katsottiin todennäköisesti liittyvän kehon painon laskuun ja tsonisamidin liiallisiin farmakologisiin vaikutuksiin suurimmalla siedetyllä annoksella.

Rotilla havaittiin keltarauhasten ja implantaatiokohtien lukumäärän vähenemistä altistustasoilla, jotka vastasivat suurinta ihmisellä käytettävää terapeutista annosta. Kolme kertaa suuremmilla altistustasoilla havaittiin epäsäännöllisiä estrussyklejä ja elävien sikiöiden lukumäärän vähentymistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa
Hydrogenoitu kasviöljy (soijapavusta)
Natriumlauryylisulfaatti

Kapselin kuori

Gelatiini
Titaanidioksidi (E171)
Alluranpunainen AC (E129)
Paraoranssi FCF (E110)
Sellakka
Propeeniglykoli
Kaliumhydroksidi
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaukset: 28, 56, 84, 98 ja 196 kovaa kapselia sisältävät pakkaukset.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:	10.03.2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:	21/12/2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkausselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zonegran 25 mg kovat kapselit
tsonisamidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kova kapseli sisältää 25 mg tsonisamidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Hydrogenoitu kasviöljy (soijapavusta)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kovaa kapselia
28 kovaa kapselia
56 kovaa kapselia
84 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Zonegran 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zonegran 25 mg kovat kapselit
tsonisamidi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Amdipharm

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zonegran 50 mg kovat kapselit
tsonisamidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kova kapseli sisältää 50 mg tsonisamidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Hydrogenoitu kasviöljy (soijapavusta)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kovaa kapselia
28 kovaa kapselia
56 kovaa kapselia
84 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Zonegran 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zonegran 50 mg kovat kapselit
tsonisamidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Amdipharm

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zonegran 100 mg kovat kapselit
tsonisamidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg tsonisamidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös hydrogenoitua kasviöljyä (soijapavusta), paraoranssi FCF:ää (E110) ja alluranpunainen AC:tä (E129). Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kovaa kapselia
56 kovaa kapselia
84 kovaa kapselia
98 kovaa kapselia
196 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Zonegran 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zonegran 100 mg kovat kapselit
tsonisamidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Amdipharm

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Zonegran 25 mg, 50 mg, ja 100 mg kovat kapselit tsonisamidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zonegran on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zonegrania
3. Miten Zonegrania otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zonegranin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zonegran on ja mihin sitä käytetään

Zonegran-valmisteen vaikuttava aine on tsonisamidi. Sitä käytetään epilepsialääkkeenä.

Zonegrania käytetään sellaisten kohtausten hoidossa, jotka vaikuttavat aivojen yhteen osaan (paikallisalkuinen kohtaus) ja joiden jälkeen saattaa esiintyä – muttei välttämättä esiinny – koko aivoihin vaikuttava kohtaus (toissijainen yleistyminen).

Zonegrania voidaan käyttää:

- ainoana epilepsialääkkeenä aikuisilla esiintyvien kohtausten hoitoon
- muiden epilepsialääkkeiden kanssa aikuisilla, nuorilla ja vähintään 6-vuotiailla lapsilla esiintyvien kohtausten hoitoon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zonegrania

Älä ota Zonegrania

- jos olet allerginen tsonisamidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet allerginen muille sulfonamidilääkkeille, joita ovat esim. sulfonamidiantibiootit, tiatsididiureetit ja sulfonyyliureaa sisältävät diabeteslääkkeet.
- jos olet allerginen maapähkinälle tai soijalle, älä käytä tätä lääkevalmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Zonegran kuuluu sellaisten lääkkeiden ryhmään (sulfonamidit), jotka voivat aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita, vaikeita ihottumia ja verisairauksia, jotka voivat hyvin harvinaisissa tapauksissa johtaa kuolemaan (ks. kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset).

Zonegran-hoidon yhteydessä esiintyy vaikeita ihottumia, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä -tapauksia.

Zonegran-valmisteen käyttö voi nostaa veren ammoniakkipitoisuutta, mikä saattaa vuorostaan aiheuttaa muutoksia aivojen toimintaan erityisesti, jos käytät samanaikaisesti myös muita ammoniakkipitoisuutta mahdollisesti nostavia lääkkeitä (esimerkiksi valproaattia), sinulla on

perinnöllinen sairaus, minkä takia ammoniakkaa kerääntyy elimistöön liikaa (ureakierron häiriö), tai sinulla on maksan toiminnan häiriö. Kerro lääkärille välittömästi, jos tunnet olevasi epätavallisen unelias tai tokkurainen.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Zonegrania, jos:

- olet alle 12-vuotias, sillä sinulla saattaa olla *vähentyneen hikoilun, lämpöhalvauksen, keuhkokuumeen ja maksaongelmien* suurempi riski. Jos olet alle 6-vuotias, Zonegranin käyttöä ei suositella sinulle.
- olet iäkäs, sillä Zonegran-annostasi täytyy ehkä säätää, ja voit todennäköisemmin saada allergisen reaktion, vaikean ihottuman, jalkaterien ja jalkojen turvotusta sekä kutinaa, kun otat Zonegrania (ks. kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset).
- sinulla on maksavaivoja, sillä Zonegran-annostasi täytyy ehkä säätää.
- sinulla on jokin silmäsairaus, kuten glaukooma.
- sinulla on munuaisvaivoja, sillä Zonegran-annostasi täytyy ehkä säätää.
- sinulla on aikaisemmin ollut munuaiskiviä, sillä munuaiskivien uudelleen kehittymisen riski voi sinulla silloin olla lisääntynyt. **Vähennä munuaiskivien riskiä juomalla riittävästi vettä.**
- asut tai olet lomalla sellaisessa paikassa, missä sää on lämmin. Zonegran voi vähentää hikoilua, mikä voi nostaa kehonlämpöäsi. **Vähennä ylikuumenemisen riskiä juomalla riittävästi vettä ja pitämällä itsesi viileänä.**
- olet alipainoinen tai painosi on laskenut kovasti, sillä Zonegran voi aikaansaada painon alenemista edelleen. Kerro siitä lääkärillesi, sillä painoasi täytyy ehkä tarkkailla.
- olet raskaana tai voit tulla raskaaksi (ks. lisätietoja kohdasta ”Raskaus, imetys ja hedelmällisyys”).

Jos mikä tahansa näistä pätee sinuun, kerro siitä lääkärille ennen kuin otat Zonegrania.

Lapset ja nuoret

Keskustele lääkärin kanssa seuraavista riskeistä:

Lasten ylikuumenemisen ja kuivumisen ehkäiseminen

Zonegran voi aikaansaada hikoilun vähenemistä ja lapsesi ylikuumenemistä, ja jollei lastasi hoideta, se voi johtaa aivovaurioon ja kuolemaan. Lapsilla riski on suurin erityisesti kuumalla säällä.

Kun lapsesi ottaa Zonegrania:

- Pidä lapsesi viileänä erityisesti kuumalla säällä.
- Lapsesi on vältettävä kovaa liikuntaa erityisesti kuumalla säällä
- Anna lapsellesi runsaasti kylmää vettä juotavaksi
- Lapsesi ei saa ottaa seuraavia lääkkeitä:

hiilihappoanhydraasin estäjät (kuten topiramaatti ja asetatsolamidi) ja antikolinergiset aineet (kuten klomipramiini, hydroksitsiini, difenhydramiini, haloperidoli, imipramiini ja oksibutyyni).

Jos lapsesi iho tuntuu hyvin kuumalta eikä lapsesi hikoile lainkaan tai hikoilee vain vähän, vaikuttaa sekavalta, kärsii lihaskouristuksista, tai hänen sydämen lyöntinsä tai hengityksensä nopeutuvat:

- Vie lapsesi viileään, varjoisaan paikkaan
- Pyyhi lapsesi ihoa viileään (ei kylmään) veteen kostutetulla pesusienellä
- Anna lapsellesi kylmää vettä juotavaksi
- Hae välittömästi lääkärin apua.

- Kehon paino: Tarkista lapsesi paino joka kuukausi, ja keskustele lääkärin kanssa välittömästi, jos lapsen paino ei nouse riittävästi. Zonegrania ei suositella alipainoisille lapsille tai lapsille, joilla on huono ruokahalu, ja sitä on käytettävä varoen alle 20 kg painaville lapsille.
- Veren happamuuden nousu ja munuaiskivet: Vähennä näitä riskejä varmistamalla, että lapsesi juo riittävästi vettä eikä ota mitään muita lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa munuaiskiviä (ks. Muut lääkevalmisteet). Lääkäri tarkkailee lapsesi bikarbonaattitasoja ja munuaisia (ks. myös kohta 4).

Älä anna tätä lääkettä alle 6-vuotiaille lapsille, sillä tämän ikäryhmän kohdalla ei tiedetä, ovatko lääkkeestä saatavat hyödyt suuremmat kuin sen aiheuttamat riskit.

Muut lääkevalmisteet ja Zonegran

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

- Zonegrania tulee käyttää varoen aikuisille, kun sitä otetaan yhdessä lääkkeiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa munuaiskiviä – topiramaatti ja asetatsolamidi ovat tällaisia lääkkeitä. Tätä yhdistelmää ei suositella lapsille.
- Zonegran voi mahdollisesti nostaa joidenkin lääkkeiden, kuten digoksiinin ja kinidiinin, pitoisuutta veressä, jolloin niiden annosten pienentäminen saattaa olla välttämätöntä.
- Jotkut lääkkeet, kuten fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitoni ja rifampisiini, voivat vähentää Zonegranin pitoisuutta veressäsi, jolloin Zonegran-annoksesi muuttaminen saattaa olla välttämätöntä.

Zonegran ruuan ja juoman kanssa

Zonegran voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, sinun tulee käyttää riittävää ehkäisyä Zonegran-hoidon aikana ja yhden kuukauden ajan hoidon lopettamisesta.

Jos suunnittelet raskaaksi tuloa, keskustele lääkärin kanssa mahdollisuudesta vaihtaa lääke muihin sopiviin hoitoihin ennen ehkäisyn lopettamista ja ennen kuin tulet raskaaksi. Jos olet tai epäilet olevasi raskaana, kerro siitä heti lääkärille. Älä lopeta hoitoa keskustelematta lääkärin kanssa.

Käytä Zonegrania raskauden aikana ainoastaan silloin, jos lääkärisi määrää sinua tekemään niin.

Tutkimus on osoittanut syntymävaurioiden riskin olevan suurempi epilepsialääkkeitä ottavien naisten lapsilla. Lapsen kohdistuvien syntymävikojen tai hermoston kehitykseen liittyvien häiriöiden (aivojen kehityshäiriöiden) riskiä Zonegranin raskauden aikaisen käytön jälkeen ei tunneta. Eräs tutkimus osoitti, että raskauden aikana tsonisamidihoitoa saaneiden äitien vauvat olivat odotettua pienempiä raskausviikkoihin nähden verrattuna vauvoihin, joiden äitejä hoidettiin pelkällä lamotrigiinilla. Varmista, että olet saanut kaikki tarvittavat tiedot tsonisamidin riskeistä ja hyödyistä epilepsian hoidossa raskauden aikana.

Älä imetä Zonegran-hoidon aikana äläkä yhteen kuukauteen Zonegranin käytön lopettamisen jälkeen.

Ei ole olemassa kliinisiä tietoja tsonisamidin vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen. Eläinkokeissa on havaittu hedelmällisyyden muutoksia.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Zonegran saattaa vaikuttaa keskittymiskykyysi ja reaktiokykyysi, ja se voi tehdä sinut uneliaaksi, erityisesti hoitosi alussa tai annoksesi lisäämisen jälkeen. Ole erityisen varovainen ajaessasi autoa tai käyttäessäsi koneita, jos Zonegranilla on tällaisia vaikutuksia sinuun.

Tärkeää tietoa Zonegranin sisältämistä aineista

Zonegran sisältää paraoranssi FCF:ää (E110) ja alluranpunainen AC:tä (E129)

Zonegran 100 mg kovat kapselit sisältävät paraoranssi FCF (E110) -nimistä keltaista väriainetta ja alluranpunainen AC (E129) -nimistä punaista väriainetta, jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Zonegran sisältää soijaöljyä. Jos olet allerginen maapähkinälle tai soijalle, älä käytä tätä lääkevalmistetta.

3. Miten Zonegrania otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu aikuisten annos

Kun otat Zonegrania ainoana epilepsialääkkeenä:

- Aloitusannos on 100 mg otettuna kerran vuorokaudessa.
- Annosta voidaan nostaa korkeintaan 100 mg:lla kahden viikon välein.
- Suositeltu annos on 300 mg kerran vuorokaudessa.

Kun otat Zonegrania muiden epilepsialääkkeiden kanssa:

- Aloitusannos on 50 mg vuorokaudessa otettuna kahtena samansuuruisena, 25 mg:n annoksena.
- Annosta voidaan nostaa korkeintaan 100 mg:lla 1–2 viikon välein.
- Suositeltu vuorokausiannos on 300–500 mg.
- Joillakin ihmisillä vaste saadaan aikaan pienemmillä annoksilla. Annosta voidaan suurentaa hitaammin, jos sinulla esiintyy haittavaikutuksia, olet iäkäs tai jos sinulla on munuais- tai maksaongelmia.

Käyttö (6–11-vuoden ikäisille) lapsille ja (12–17-vuoden ikäisille) nuorille, jotka painavat vähintään 20 kg:

- Aloitusannos on 1 mg painokiloa kohden kerran vuorokaudessa.
- Annosta voidaan nostaa 1 mg:lla/painokilo kerrallaan 1–2 viikon välein.
- Suositeltu vuorokausiannos on 6–8 mg painokiloa kohden, kun lapsi painaa enintään 55 kg, tai 300–500 mg, kun lapsi painaa yli 55 kg (näistä pienempi annos) otettuna kerran vuorokaudessa.

Esimerkki: 25 kg painavan lapsen on otettava 25 mg kerran vuorokaudessa ensimmäisen viikon ajan, minkä jälkeen vuorokausiannosta nostetaan 25 mg:lla jokaisen viikon alussa, kunnes saavutetaan 150–200 mg:n vuorokausiannos.

Jos sinusta tuntuu, että Zonegranin vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

- Zonegran-kapselit tulee niellä kokonaisina veden kanssa.
- Älä pureskele kapseleita.
- Zonegran voidaan ottaa kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa lääkärin ohjeiden mukaisesti.
- Jos otat Zonegrania kaksi kertaa vuorokaudessa, ota puolet vuorokausiannoksesta aamulla ja toinen puoli illalla.

Jos otat enemmän Zonegrania kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut tai saattanut ottaa enemmän Zonegrania kuin sinun pitäisi, kerro siitä hoitajallesi (sukulaiselle tai ystävälle), lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle välittömästi, tai ota yhteys lähimmän sairaalan ensiapupoliklinikkaan ja ota lääke mukaasi. Saatat tulla uneliaaksi, ja saatat menettää tajuntasi. Sinulla voi myös esiintyä pahoinvointia, mahakipua, lihasnykäyksiä, silmien liikehäiriöitä, pyöräytystä, sydämen lyöntien hidastumista sekä hengityksen ja munuaisten toiminnan heikkenemistä. Älä yritä ajaa.

Jos unohdat ottaa Zonegrania

- Jos unohdat ottaa annoksen, älä huolestu; ota seuraava annos kun sen aika on.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Zonegranin oton

- Zonegran on tarkoitettu pitkäkestoisesti käytettäväksi lääkkeeksi. Älä pienennä annostasi tai lopeta lääkkeen käyttöä ellei lääkäri niin määrää.
- Jos lääkäri neuvoo sinua lopettamaan Zonegranin ottamisen, annostasi pienennetään vähitellen uusien kohtausten vaaran vähentämiseksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Zonegran kuuluu sellaisten lääkkeiden ryhmään (sulfonamidit), jotka voivat aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita, vaikeita ihottumia ja verisairauksia, jotka voivat hyvin harvoin johtaa kuolemaan.

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos:

- sinulla on hengitysvaikeuksia, kasvojen, huulten tai kielen turvotusta tai vaikea ihottuma, sillä nämä oireet saattavat olla merkki siitä, että sinulla on vakava allerginen reaktio.
- sinulla esiintyy merkkejä yllälämpenemisestä: korkea kehonlämpö, mutta vain vähän tai ei lainkaan hikoilua, nopea sydämen lyöntitiheys ja hengitys, lihaskouristukset ja sekavuus.
- sinulla on itsesi vahingoittamista tai itsemurhaa koskevia ajatuksia. Pienellä määrällä epilepsialääkkeiden, mukaan lukien Zonegranin, käyttäjistä on esiintynyt itsetuhoisia ajatuksia (ajatuksia itsensä vahingoittamisesta tai itsemurhasta).
- sinulla on lihaskipuja tai heikotuksen tunnetta, sillä tämä saattaa olla merkki epänormaalista lihasten hajoamisesta, mikä voi johtaa munuaisongelmiin.
- sinulle ilmaantuu äkillinen selkä- tai vatsakipu, sinulla on kipua virtsatessa tai jos huomaat verta virtsassasi, sillä tämä saattaa olla merkki munuais kivistä.
- sinulle ilmaantuu silmävaivoja, kuten silmäkipua tai näön sumentumista, kun otat Zonegrania.

Ota mahdollisimman nopeasti yhteys lääkäriin, jos:

- sinulla on selittämätön ihottuma, sillä se voi kehittyä vaikeammaksi ihottumaksi tai ihon hilseilyksi.
- tunnet olevasi epätavallisen väsynyt tai kuumeinen, sinulla on kurkkukipua, turvonneita imusolmukkeita, tai huomaat, että saat mustelmia tavallista helpommin, sillä tämä saattaa olla merkki siitä, että sinulla on verisairaus.
- sinulla esiintyy merkkejä veren happamuuden noususta: päänsärkyä, uneliaisuutta, hengästyneisyyttä ja ruokahalun puutetta. Lääkäri saattaa tarkkailla tai hoitaa tätä tarpeen mukaan.

Lääkäri saattaa päättää, että sinun on lopetettava Zonegranin käyttäminen.

Zonegranin yleisimmät haittavaikutukset ovat lieviä. Niitä esiintyy hoidon ensimmäisen kuukauden aikana, ja ne vähenevät tavallisesti hoidon jatkuessa. Iältään 6–17-vuotiailla lapsilla haittavaikutukset olivat alla kuvattujen kaltaisia, paitsi seuraavissa tapauksissa: keuhkokuume, kuivuminen, vähentynyt hikoilu (yleinen) ja epänormaalit maksaentsyymitasot (melko harvinainen).

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- kiihtyneisyys, ärtyneisyys, sekavuus, masennus
- huono lihaskoordinaatio, heitehuimaus, huonomuistisuus, uneliaisuus, kahtena näkeminen
- ruokahalun puute, alentunut veren bikarbonaattitaso (aine, joka estää veren happamoitumista)

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 10:stä):

- univaikeudet, oudot tai epätavalliset ajatukset, ahdistuneisuus tai tunteellisuus.
- ajatuksen hidastuminen, keskittymiskyvyn puute, epänormaali puhe, epänormaalit ihotuntemukset ("muurahaisia iholla"), vapina, tahattomat silmänliikkeet.
- munuaiskivet.
- ihottumat, kutina, allergiset ihoreaktiot, kuume, väsymys, flunssan kaltaiset oireet, kaljuuntuminen.
- mustelma (katkenneiden ihooverisuonien verenvuodon aiheuttama pieni verenpurkauma).
- painonlasku, pahoinvointi, ruuansulatushäiriö, mahakivut, ripuli (löysä uloste), ummetus.
- jalkojen turvotus.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 100:sta):

- vihaisuus, aggressio, itsemurha-ajatukset, itsemurhayritys.
- oksentelu.
- sappirakkotulehdus, sappikivet.
- virtsakivet.
- keuhkoinfektio/-tulehdus, virtsatieinfektiot.
- veren alhainen kaliumtaso, kouristukset/kouristuskohdaukset.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 10 000:sta):

- hallusinaatiot, muistinmenetys, kooma, pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä (liikuntakyvyttömyys, hikoilu, kuume, pidätyskyvyttömyys), epileptinen sarjakohtaus (pidentyneet tai toistuvat epileptiset kohtaukset).
- hengityshäiriöt, hengästyneisyys, keuhkotulehdus.
- haimatulehdukset (kovat maha- tai selkäkivut).
- maksaongelmat, munuaisten vajaatoiminta, kohonnut veren kreatiniinitaso (kuona-aine, joka tavallisesti poistuu munuaisten kautta).
- vaikeat ihottumat tai ihon hilseily (voit samanaikaisesti tuntea itsesi huonovointiseksi tai sinulle voi nousta kuume).
- epänormaali lihasten hajoaminen (voit tuntea kipua tai heikkoutta lihaksissasi), mikä voi johtaa munuaisvaivoihin.
- turvonneet imusolmukkeet, verisairaudet (verisolujen lukumäärän väheneminen, mikä lisää infektioriskiä ja voi tehdä sinut kalpeaksi, väsyneeksi ja kuumeiseksi sekä lisätä mustelmaherkkyyttä).
- hikoilun vähentyminen, yllilämpeneminen.
- glaukooma, joka on silmänpainetta suurentava silmän nestekertymä. Merkkejä glaukoomasta voivat olla silmäkipu, näön sumentuminen ja näön heikkeneminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteiden turvallisuudesta.

5. Zonegranin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja rasiassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30°C.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat kapselien, läpipainopakkauksen tai rasian vaurioituneen tai jos lääkkeessä on näkyviä merkkejä huonontumisesta. Palauta pakkaus apteekkiin.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zonegran sisältää

Zonegranin vaikuttava aine on tsonisamidi.

Zonegran 25 mg kovat kapselit sisältävät 25 mg tsonisamidia. Zonegran 50 mg kovat kapselit sisältävät 50 mg tsonisamidia. Zonegran 100 mg kovat kapselit sisältävät 100 mg tsonisamidia.

- Kapselin sisällön muut aineet ovat: mikrokiteinen selluloosa, hydrogenoitu kasviöljy (soijapavusta) ja natriumlauryylisulfaatti.
- Kapselin kuori sisältää: gelatiinia, titaanidioksidia (E171), sellakkaa, propeeniglykolia, kaliumhydroksidia ja mustaa rautaoksidia (E172). Lisäksi 100 mg:n kapselien kuori sisältää paraoranssi FCF:ää (E110) ja alluranpunaista (E129).

Ks. kohdasta 2 tärkeää tietoa aineosista paraoranssi FCF (E110) ja alluranpunainen AC (E129) ja hydrogenoitu kasviöljy (soijapavusta).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

- Zonegran 25 mg kovissa kapseleissa on valkoinen läpinäkymätön runko-osa ja valkoinen läpinäkymätön kansi, ja niihin on mustalla painettu ”ZONEGRAN 25”.
- Zonegran 50 mg kovissa kapseleissa on valkoinen läpinäkymätön runko-osa ja harmaa läpinäkymätön kansi, ja niihin on mustalla painettu ”ZONEGRAN 50”.
- Zonegran 100 mg kovissa kapseleissa on valkoinen läpinäkymätön runko-osa ja punainen läpinäkymätön kansi, ja niihin on mustalla painettu ”ZONEGRAN 100”.

Zonegran-kapselit on pakattu läpipainopakkauksiin, jotka toimitetaan seuraavat määrät tabletteja sisältävissä rasioissa:

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole saatavissa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Amdipharm Limited
Tél/Tel: +32 (0)28 088 620

България

Amdipharm Limited
Тел.: +44 (0) 208 588 9131

Lietuva

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Luxembourg/Luxemburg

Amdipharm Limited
Tél/Tel: +44 (0) 208 588 9131

Česká republika

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Danmark

Amdipharm Limited

Tlf: +44 (0) 208 588 9131

Deutschland

Amdipharm Limited

Tel: +49 (0) 800 1840 212

Eesti

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Ελλάδα

Amdipharm Limited

Τηλ: +44 (0) 208 588 9131

España

Ferrer Internacional, S.A.

Tel: +34 93 600 37 00

France

CENTRE SPECIALITES

PHARMACEUTIQUES

Tél: 01.47.04.80.46

Hrvatska

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Ireland

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Ísland

Amdipharm Limited

Sími: +44 (0) 208 588 9131

Italia

Amdipharm Limited

Tel: +39 02 600 630 37

Κύπρος

Amdipharm Limited

Τηλ: +44 (0) 208 588 9131

Latvija

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Magyarország

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Malta

Amdipharm Limited

+44 (0) 208 588 9131

Nederland

Amdipharm Limited

Tel: +31 (0) 208 08 3206

Norge

Amdipharm Limited

Tlf: +44 (0) 208 588 9131

Österreich

Amdipharm Limited

Tel: +43 (0) 800 298 022

Polska

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Portugal

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

România

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Slovenija

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Slovenská republika

Amdipharm Limited

Tel.: +44 (0) 208 588 9131

Suomi/Finland

Amdipharm Limited

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

Sverige

Amdipharm Limited

Tel: +46 (0)8 408 38 440

United Kingdom (Northern Ireland)

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN
MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt tsonisamidia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

”Käyttö raskauden aikana” on tsonisamidin merkittävä mahdollinen riski. Tsonisamidia ei tule käyttää raskauden aikana tai antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä, ellei se ole selkeästi tarpeellista, ja vain, jos mahdollisen hyödyn katsotaan oikeuttavan riskin sikiölle. Kliinisiä tietoja tsonisamidin raskauden aikaiseen käyttöön liittyvistä synnynnäisten epämuodostumien ja hermoston kehitykseen liittyvien häiriöiden mahdollisista riskeistä on vain vähän, eikä näitä riskejä edelleenkään tunneta. Nykyisten valmistetietojen mukaan tsonisamidin raskauden aikaisen käytön mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Ne eivät kuitenkaan spesifisesti viittaa synnynnäisten epämuodostumien ja hermoston kehitykseen liittyvien häiriöiden riskeihin. Katsotaan, että valmistetietojen on vastattava selvästi nykyistä tieteellistä tietämystä näistä mahdollisista riskeistä, jotta terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat saavat varmasti riittävästi tietoa, mitä raskauden aikaiseen käyttöön liittyvistä riskeistä tiedetään. Lisäksi valmistetiedoissa esitettyjä riskienminimointitoimia, jotka liittyvät käyttöön naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ja raskauden aikana, on muutettava. Kun huomioidaan se, että naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä koko hoidon ajan, ja epävarmuudet sikiöön kohdistuvista riskeistä raskauden aikaiseen käyttöön liittyen, raskaustestiä on harkittava ennen hoidon aloittamista raskauden poissulkemiseksi, kuten suositellaan muidenkin epilepsialääkkeiden kohdalla. Valmistetietojen on lisäksi vastattava selvästi sitä, että epilepsiahoito on arvioitava uudelleen ennen raskaaksi tuloa ja ennen ehkäisyn lopettamista ja että potilaan hoitavan lääkärin on tehtävä kiireellinen arviointi, jos raskautta epäillään tai se vahvistetaan. PRAC katsoi, että tsonisamidia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Tsonisamidia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että tsonisamidia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien ehtojen muuttamista.