

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Zonegran 25 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 25 mg af zonisamíði.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hart hylki inniheldur 0,75 mg af hertri jurtaolíu (úr sojabaunum).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Hvítur, ógagnsær botn með hvítu, ógagnsæju loki með áletruðu „ZONEGRAN 25“ í svörtu.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zonegran er ætlað til:

- einlyfjameðferðar við hlutaflogum, með eða án almennrar útbreiðslu, hjá fullorðnum með nýgreinda flogaveiki (sjá kafla 5.1);
- viðbótarmeðferðar við hlutaflogum, með eða án almennrar útbreiðslu, hjá fullorðnum, unglíngum og börnum 6 ára og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar – fullorðnir

Skammtaaukning og viðhaldsmeðferð

Zonegran má taka eitt sér eða til viðbótar við yfirstandandi meðferð hjá fullorðnum. Skammtinn ber að stilla á grundvelli klínískra áhrifa. Ráðleggingar um skammtaaukningu og viðhaldsskammta eru í töflu 1. Sumir sjúklingar kunna að svara minni skömmtum, einkum þeir sem taka ekki lyf sem eru CYP3A4-virkjar.

Meðferð hætt

Þegar hætta skal meðferð með Zonegran á að minnka skammta smám saman (sjá kafla 4.4). Í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum voru skammtar minnkaðir um 100 mg með 1 viku millibili, samhliða aðlögun skammta af öðrum flogaveikilyfjum (þar sem það var nauðsynlegt).

Tafla 1 Fullorðnir – ráðlögð skammtaaukning og viðhaldsmeðferð

Meðferð	Skammtastillingarfasi			Venjulegur viðhaldsskammtur
Einlyfjameðferð – Nýgreindir fullorðnir sjúklingar	Vika 1 + 2	Vika 3 + 4	Vika 5 + 6	300 mg á sólarhring (einu sinni á sólarhring). Ef þörf er á stærri skammti: auka um 100 mg í senn með tveggja vikna millibili í allt að hámarki 500 mg.
	100 mg/sólarhring (einu sinni á sólarhring)	200 mg/sólarhring (einu sinni á sólarhring)	300 mg/sólarhring (einu sinni á sólarhring)	
Viðbótarmeðferð - samhliða lyfjum sem virkja CYP3A4 (sjá kafla 4.5)	Vika 1	Vika 2	Vika 3 til 5	300 til 500 mg á sólarhring (einu sinni á sólarhring eða í tveimur skömmtum).
	50 mg/sólarhring (í tveimur skömmtum)	100 mg/sólarhring (í tveimur skömmtum)	Aukning um 100 mg með einnar viku millibili	
- án lyfja sem virkja CYP3A4; eða þegar um skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi er að ræða	Vika 1 + 2	Vika 3 + 4	Vika 5 til 10	300 til 500 mg á sólarhring (einu sinni á sólarhring eða í tveimur skömmtum). Sumir sjúklingar kunna að svara minni skömmtum.
	50 mg/sólarhring (í tveimur skömmtum)	100 mg/sólarhring (í tveimur skömmtum)	Aukning um allt að 100 mg með tveggja vikna millibili	

Almennar ráðleggingar um skammta Zonegran hjá sérstökum sjúklingahópumBörn (6 ára og eldri)*Skammtaaukning og viðhaldsmeðferð*

Zonegran verður að gefa til viðbótar við yfirstandandi meðferð hjá börnum 6 ára og eldri. Skammtinn ber að stilla á grundvelli klínískra áhrifa. Ráðleggingar um skammtaaukningu og viðhaldsskammta eru í töflu 2. Sumir sjúklingar kunna að svara minni skömmtum, einkum þeir sem ekki eru á lyfjum sem virkja CYP3A4.

Læknar skulu vekja athygli sjúklinga á barnsaldri og foreldra/umönnunaraðila þeirra á innrömmuðum viðvörunarorðum fyrir sjúklinga (í fylgiseðlinum) um forvarnir gegn hitaslagi (sjá kafla 4.4: Börn).

Tafla 2 Börn (6 ára og eldri) – ráðlögð skammtaaukning og viðhaldsmeðferð

Meðferð	Skammtastillingarfasi		Venjulegur viðhaldsskammtur	
	Vika 1	Vika 2 til 8	Sjúklingar sem vega 20 til 55 kg ^a	Sjúklingar sem vega > 55 kg
Viðbótar-meðferð samhliða lyfjum sem virkja CYP3A4 (sjá kafla 4.5)	1 mg/kg/sólarhring (einu sinni á sólarhring)	Auka með vikulegu millibili um 1 mg/kg í hvert sinn	6 til 8 mg/kg/sólarhring (einu sinni á sólarhring)	300 til 500 mg/sólarhring (einu sinni á sólarhring)
- án lyfja sem virkja CYP3A4	Vika 1 + 2 1 mg/kg/sólarhring (einu sinni á sólarhring)	Vikur ≥ 3 Auka með tveggja vikna millibili um 1 mg/kg í hvert sinn	6 til 8 mg/kg/sólarhring (einu sinni á sólarhring)	300 til 500 mg/sólarhring (einu sinni á sólarhring)

Ath.:

- a. Til að tryggja að meðferðarskammti sé viðhaldið skal hafa eftirlit með þyngd barnsins og aðlaga skammtinn eftir því sem þyngd breytist upp að þyngdinni 55 kg. Skammtaáætlunin er 6-8 mg/kg/sólarhring upp að hámarksskammtinum 500 mg/sólarhring.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Zonegran hjá börnum yngri en 6 ára eða sem eru minna en 20 kg að þyngd.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem eru minna en 20 kg að þyngd. Því skal gæta varúðar við meðferð barna 6 ára og eldri sem eru minna en 20 kg að þyngd.

Ekki er alltaf mögulegt að ná nákvæmlega útreiknuðum skammti með hylkjum af þeim styrkleika af Zonegran sem fáanleg eru. Í slíkum tilfellum er því mælt með því að heildarskammturinn af Zonegran sé minnkaður eða stækkaður í næsta skammt sem hægt er að gefa með hylkjum af þeim styrkleika af Zonegran sem fáanleg eru (25 mg, 50 mg og 100 mg).

Meðferð hætt

Þegar hættu á meðferð með Zonegran skal minnka skammta smám saman (sjá kafla 4.4). Í klínískum rannsóknum hjá börnum voru skammtar minnkaðir um u.þ.b. 2 mg/kg í hvert sinn með 1 viku millibili (þ.e. í samræmi við áætlunina í töflu 3).

Tafla 3 Börn (6 ára og eldri) – ráðlögð áætlun um skammtaminnkun

Þyngd	Minnka með vikulegu millibili um:
20 – 28 kg	25 til 50 mg/sólarhring*
29 – 41 kg	50 til 75 mg/sólarhring*
42 – 55 kg	100 mg/sólarhring*
>55 kg	100 mg/sólarhring*

Ath.:

- * Allir skammtar eru einu sinni á sólarhring.

Eldra fólk

Viðhafa ber varúð við upphaf meðferðar hjá eldri sjúklingum vegna þess að takmarkaðar upplýsingar eru fyrir hendi um notkun Zonegran hjá slíkum sjúklingum. Sá sem ávísar lyfjum ætti einnig að gefa gaum að öryggisþætti Zonegran (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Viðhafa ber varúð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi þar eð takmarkaðar upplýsingar eru fyrir hendi um notkun lyfsins hjá slíkum sjúklingum og hugsanlega er þörf á hægari skammtastillingu Zonegran. Þar eð zonisamíð og umbrotsefni þess skiljast út um nýru ætti að stöðva notkun þess hjá sjúklingum sem fá bráða nýrnabilun eða þar sem fram kemur klínískt marktæk og varanleg aukning á kreatíníni í sermi.

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi kom í ljós að nýrnaúthreinsun stakra skammta af zonisamíði hafði jákvæða fylgni við kreatínínúthreinsun. Flatarmál undir ferli zonisamíðs í plasma jókst um 35% hjá einstaklingum með kreatínínúthreinsun < 20 ml/mín.

Sjúklingar með skerta lifrarástarfsemi

Ekki hafa farið fram rannsóknir á notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi. Því er ekki mælt með notkun þess hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarástarfsemi. Viðhafa ber varúð við meðferð sjúklinga með vægt skerta eða meðalskerta lifrarástarfsemi, og þörf gæti verið á hægari skammtastillingu Zonegran.

Lyfjagjöf

Zonegran hörð hylki eru til inntöku.

Áhrif matar

Zonegran má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1 eða súlfónamíðum.

Zonegran inniheldur herta jurtaolíu (úr sojabaunum). Sjúklingar sem eru með ofnæmi fyrir jarðhnetum eða soja mega ekki taka lyfið.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Óútskýrð útbrot

Alvarleg útbrot koma fram í tengslum við Zonegran-meðferð, m.a. Stevens-Johnson heilkenni.

Til greina kemur að stöðva notkun Zonegran hjá sjúklingum sem fá útbrot sem verða ekki skýrð með öðrum hætti. Fylgjast verður vel með öllum sjúklingum, sem fá útbrot á meðan þeir taka Zonegran, og sérstaklega ber að viðhafa aukna varúð hjá sjúklingum sem fá á sama tíma flogaveikilyf sem kunna sjálf að valda útbrotum á húð.

Fráhvarfsflog

Samkvæmt núverandi klínískum starfsreglum ber að draga smám saman úr skömmtum Zonegran hjá sjúklingum með flogaveiki til að forðast flogaköst þegar meðferð er stöðvuð. Ófullnægjandi gögn eru til um það hvernig hætta skal notkun flogaveikilyfja sem gefin eru samhliða, þegar tekist hefur að ná stjórn á flogum með Zonegran ásamt öðrum lyfjum, til þess að ná einlyfjameðferð með Zonegran. Þess vegna verður að gæta varúðar þegar meðferð með flogaveikilyfjum sem gefin hafa verið samhliða, er hætt.

Viðbrögð við súlfónamíði

Zonegran er bensísoxasólafléiða sem inniheldur súlfónamíðhóp. Alvarlegar aukaverkanir af völdum ónæmissvörunar, sem koma fram í tengslum við töku lyfja sem innihalda súlfónamíðhóp, eru m.a. útbrot, ofnæmisviðbrögð og alvarlegar breytingar á blóðmynd, þ.m.t. vanmyndunarblóðleysi sem getur örsjaldan verið banvænt.

Tilvik af kyrningapurð, blóðflagnafæð, hvítornafæð, vanmyndunarblóðleysi, blóðfrumnafæð og hvítfrumnafjölgun hafa verið tilkynnt. Ónógar upplýsingar liggja fyrir til að meta megi tengsl milli skammta, tímalengdar meðferðar og þessara tilvika ef um slík tengsl er að ræða.

Bráð nærsýni og síðkomin þrönghornsgláka

Greint hefur verið frá heilkenni sem samanstendur af bráðri nærsýni í tengslum við síðkomna þrönghornsgláku hjá fullorðnum sjúklingum og börnum sem fá zonisamíð. Einkennin eru m.a. skyndilega minnkuð sjónskerpa og/eða augnverkur. Augnskoðun hefur leitt í ljós nærsýni (myopia), grynkkun framhóls augans (anterior chamber shallowing), blóðsókn í auga (roða) og hækkaðan augnþrýsting. Þetta heilkenni getur tengst vökvasöfnun ofan bráhyrnu (supraciliary effusion) sem leiðir til tilfærslu augasteins og lithimnu fram á við og þar með til þrönghornsgláku. Einkenni geta komið fram innan nokkurra klukkustunda eða vikna frá upphafi meðferðar. Meðferð felst í að hætta notkun zonisamíðs eins fljótt og auðið er að mati meðferðarlæknis og gera viðeigandi ráðstafanir til að draga úr augnþrýstingi. Hækkaður augnþrýstingur af einhverri orsök, sem ekki er meðhöndlaður, getur haft alvarlegar afleiðingar, þar með talið varanlega blindu. Gæta skal varúðar þegar sjúklingar með sögu um augnsjúkdóma eru meðhöndlaðir með zonisamíði.

Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshögðun

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með flogaveikilyfjum við ýmsum ábendingum. Í safngreiningu á slembiröðuðum rannsóknnum sem gerðar voru á flogaveikilyfjum samanborið við lyfleysu kom einnig fram dálítið aukin hætta á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun. Áhættuþættirnir eru ekki þekktir og fyrirliggjandi gögn útiloka ekki möguleikann á aukinni áhættu af Zonegran.

Því skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshögðunar og íhuga viðeigandi meðferð. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) er ráðlagt að leita til læknis ef einkenna sjálfsvígshugsana eða sjálfsvígshögðunar verður vart.

Nýrnasteinar

Sumir sjúklingar, einkum þeir sem hætt er við nýrnasteinamyndun, kunna að vera í aukinni hættu á að fá nýrnasteina og tengd einkenni, svo sem nýrnakveisu, nýrnaveik eða síðuverk. Nýrnasteinamyndun getur leitt til langvinnra nýrnaskemmda. Á meðal áhættuþátta fyrir nýrnasteinamyndun eru fyrri steinmyndun, fjölskyldusaga um nýrnasteinamyndun og óeðlilega mikið kalsíum í þvagi. Enginn af þessum þáttum segir með vissu fyrir um steinmyndun við meðferð með zonisamíði. Auk þess kunna sjúklingar, sem eru að taka önnur lyf sem auka líkur á nýrnasteinamyndun, að vera í aukinni hættu. Aukin vökvaneysla og þvagmyndun kann að hjálpa til við að draga úr hættu á steinmyndun, einkum hjá þeim sem hafa tiltekna áhættuþætti.

Blóðsýring

Blóðsýring með blóðklóríðhækkun, án anjónabils (þ.e. bíkarbónatlækkun í sermi niður fyrir eðlileg viðmiðunarmörk, án langvinnrar öndunarblóðlýtingar) hefur verið tengd við Zonegran meðferð. Blóðsýringin verður vegna taps bíkarbónats um nýru af völdum hömlunar zonisamíðs á kolsýruanhýdrasa. Slík truflun á jónajafnvægi hefur komið fram þegar Zonegran hefur verið notað í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og einnig eftir að lyfið var markaðsett. Yfirleitt kemur blóðsýring af völdum zonisamíðs fram fljótlega eftir að meðferð er hafin en dæmi eru um að það geti gerst hvenær sem er meðan á meðferð stendur. Bíkarbónatlækkun er yfirleitt lítil – í meðallagi

(meðallækkun er u.þ.b. 3,5 mEq/l þegar notaður er 300 mg skammtur á sólarhring hjá fullorðnum) en í mjög sjaldgæfum tilfellum geta sjúklingar fundið fyrir mun meiri lækkun. Meðferðir eða aðstæður sem geta valdið blóðsýringu (svo sem nýrnasjúkdómur, alvarlegir öndunarfærasjúkdómar, síflog, niðurgangur, skurðaðgerð, ketónmyndandi mataræði eða lyf) geta bætt við bíkarbónatlækkandi áhrif zonisamíðs.

Hættan á blóðsýringu af völdum zonisamíðs virðist vera tíðari og alvarlegri hjá yngri sjúklingum. Viðeigandi mat og eftirlit skal haft með bíkarbónatþéttni í sermi hjá sjúklingum sem taka zonisamíð og hafa undirliggjandi sjúkdóma sem gætu aukið hættuna á blóðsýringu, hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á aukaverkunum vegna blóðsýringar og hjá sjúklingum sem hafa einkenni sem benda til blóðsýringar. Ef blóðsýring kemur fram og er viðvarandi skal íhuga að minnka skammta af Zonegran eða hætta meðferðinni (með því að minnka skammta smám saman eða minnka meðferðarskammtinn) þar sem það getur valdið beinrýrnun.

Ef ákvörðun er tekin um að halda áfram Zonegran meðferð þrátt fyrir viðvarandi blóðsýringu skal íhuga meðferð með basa.

Blóðsýring getur leitt til ammonblæðis (hyperammonaemia), sem tilkynnt hefur verið um með eða án heilakvilla meðan á meðferð með zonisamíði stendur. Hættan á ammonblæði getur aukist hjá sjúklingum sem taka samhliða önnur lyf, sem geta valdið ammonblæði (t.d. valproat), eða sem eru með undirliggjandi truflanir á þvagefnishring (urea cycle) eða skerðingu á starfsemi hvatbera í lifur (reduced hepatic mitochondrial activity).

Mælt er með því að íhuga heilakvilla af völdum ammonblæðis og mæla magn ammoníaks hjá þeim sjúklingum sem þróa með sér óútskýrðan svefnhöfga eða breytingu á andlegu ástandi meðan á meðferð með zonisamíði stendur.

Zonegran ætti að nota með varúð hjá fullorðnum sjúklingum sem fá samtímis meðferð með kolsýruanhýdrasahemlum, svo sem tópiramati eða asetazolamíði, þar eð ónóg gögn eru fyrir hendi til að útiloka lyfhrifamiliverkanir (sjá einnig kafla 4.4, Börn, og kafla 4.5).

Hitaslag

Tilvik af minni svitamyndun og hækkuðum líkamshita hafa verið tilkynnt, einkum hjá börnum (sjá ítarleg varnaðarorð í kafla 4.4, Börn). Aðgát skal viðhöfð hjá fullorðnum þegar Zonegran er ávísað ásamt öðrum lyfjum sem útsetja sjúklinga sjúkdómum sem tengjast hita, svo sem kolsýruanhýdrasahemlum og andkólínvirkum lyfjum (sjá einnig kafla 4.4, Börn).

Brisbólga

Hjá sjúklingum sem taka Zonegran og fá klínísk einkenni um brisbólgu er mælt með að fylgst sé með magni brislíþasa og amýlása. Ef brisbólga greinist, án þess að önnur orsök sé augljós, er mælt með því að hugleitt verði að stöðva meðferð með Zonegran og grípa til viðeigandi meðferðar.

Rákvöðvalýsa

Hjá sjúklingum, sem gefið er Zonegran og finna fyrir alvarlegum vöðvaverkjum og/eða vöðvamáttleysi, ásamt eða án sótthita, er mælt með því að könnuð séu merki um vöðvaskaða, þ.m.t. magn kreatínfosfókínasa og aldólása í sermi. Ef þéttni þessara efna hefur hækkað, og önnur orsök er ekki augljós, svo sem áverkar eða alflog, er mælt með því að hugleitt verði að stöðva meðferð með Zonegran og grípa til viðeigandi meðferðar.

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Zonegran stendur og í einn mánuð eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.6). Zonegran má ekki nota hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn nema brýna nauðsyn beri til og aðeins ef ávinningur fyrir móðurina er talinn réttlæta hættuna fyrir fóstrið. Konur á barneignaraldri sem meðhöndlaðar eru með zonisamíði skulu fá læknisfræðilega sérfræðiráðgjöf. Konan skal vera fyllilega

upplýst um og skilja hugsanleg áhrif Zonegran á fóstrið og ræða skal áhættuna á móti ávinningnum við sjúklinginn áður en meðferð er hafin. Áður en meðferð með Zonegran er hafin hjá konu á barneignaraldri skal íhuga þungunarpróf. Ef þungun er fyrirhuguð þurfa konur að hitta sérfræðinginn til að endurmeta meðferðina með Zonegran og íhuga aðra meðferðarmöguleika fyrir getnað og áður en hætt er á getnaðarvörn. Konum á barneignaraldri skal ráðlagt að hafa tafarlaust samband við lækinn ef konan verður þunguð eða telur að hún gæti verið þunguð og tekur Zonegran. Læknar, sem gefa sjúklingum Zonegran, ættu að leitast við að tryggja að sjúklingar séu að fullu upplýstir um nauðsyn þess að nota viðeigandi öruggar getnaðarvarnir og beita klínískri dómgreind við mat á því hvort getnaðarvarnartöflur, eða skammtar innihaldsefna getnaðarvarnartaflna, séu viðeigandi miðað við klínískt ástand viðkomandi sjúklings.

Líkamsþyngd

Zonegran kann að valda þyngdartapi. Ef sjúklingur léttist, eða er of léttur meðan meðferð með lyfinu fer fram, kemur til greina að ráðleggja fæðubótarefni eða aukna neyslu matar. Ef um er að ræða verulegt og óæskilegt þyngdartap kemur til greina að stöðva gjöf Zonegran. Þyngdartap getur hugsanlega verið alvarlegra hjá börnum (sjá kafla 4.4, Börn).

Börn

Ofangreind varnaðarorð og varúðarreglur gilda einnig um unglinga og börn. Neðangreind varnaðarorð og varúðarreglur eiga sérstaklega við um börn og unglinga.

Hitaslag og vökvapurð

Forvarnir gegn ofhitnun og vökvapurð hjá börnum

Zonegran getur valdið því að börn svitni minna og ofhitni, ef barnið fær ekki viðeigandi meðferð getur það valdið heilaskemmdum og dauða. Hættan er mest hjá börnum, sérstaklega í heitu veðri.

Þegar barn tekur Zonegran:

- Skal halda barninu kældu, einkum í heitu veðri
- Verður barnið að forðast mikla hreyfingu, einkum þegar heitt er í veðri
- Skal barnið drekka mikið af köldu vatni
- Má barnið ekki taka nein eftirfarandi lyf:

kolsýruanhýdrasahemla (svo sem topíramat og asetazólamíð) og andkólnvirk lyf (svo sem klómipramín, hýdroxýzín, dífenhýdrámín, halóperídól, imipramín og oxybútýnín).

EF VART VERÐUR VIÐ EINHVER AF EFTIRFARANDI EINKENNUM ÞARFNAST BARNIÐ BRÁÐRAR LÆKNISAÐSTOÐAR:

Húð barnsins verður mjög heit og það svitnar lítið eða ekkert, barnið verður ringlað, fær vöðvakrampa, hraðan hjartslátt eða andardrátt.

- Farðu með barnið á svalan, skuggsælan stað
- Kældu húð barnsins með vatni
- Gefðu barninu kalt vatn að drekka

Tilvik minni svita og hækkaðs líkamshita hafa aðallega verið tilkynnt hjá börnum. Hitaslag sem krafðist meðferðar á sjúkrahúsi greindist í sumum tilfellum. Tilkynnt hefur verið um hitaslag sem krafðist meðferðar á sjúkrahúsi og leiddi til dauða. Flest tilvik voru tilkynnt á tímabilum þegar heitt var í veðri. Læknar skulu ræða við sjúklingana og umönnunaraðila þeirra um hversu alvarlegt hitaslag getur verið, við hvaða aðstæður það getur átt sér stað og til hvaða aðgerða skal grípa ef einkenni koma fram. Benda skal sjúklingum eða umönnunaraðilum þeirra á að þeir verða að viðhalda nægjanlegu vökvamagni í líkamanum og forðast mikinn hita og mikið líkamlegt erfiði, eftir ástandi sjúklingsins. Læknar sem ávísa lyfinu skulu vekja athygli sjúklinga á barnsaldri og foreldra/umönnunaraðila þeirra á ráðleggingum í fylgiseðlinum um forvarnir gegn hitaslagi og ofhitnun hjá börnum. Ef einkenni

vökvæþurrðar, minnkaðrar svitamyndunar eða hækkaðs líkamshita koma fram skal íhuga að hætta notkun Zonegran.

Hjá börnum skal ekki nota Zonegran samtímis öðrum lyfjum sem gera sjúklinga viðkvæmari fyrir truflunum eða sjúkdómum tengdum háu hitastigi; á meðal slíkra lyfja eru kolsýruanhýdrasahemlar og andkólínvirk lyf.

Líkamsþyngd

Þyngdartap sem leiddi til versnunar á almennu líkamsástandi, ásamt því að flogaveikilyf voru ekki tekin, hefur verið tengt banvænum tilvikum (sjá kafla 4.8). Ekki er mælt með Zonegran fyrir börn undir eðlilegri þyngd miðað við aldur og hæð (skilgreining í samræmi við flokkun Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar á líkamsþyngdarstuðlum sem eru aðlagðir eftir aldri) eða með minnkaða matarlyst.

Tíðni minnkaðrar líkamsþyngdar er í samræmi milli aldurshópa (sjá kafla 4.8); en í ljósi þess hve alvarlegt þyngdartap getur verið hjá börnum skal hafa eftirlit með líkamsþyngd hjá þessum hópi. Íhuga skal að nota fæðubótarefni eða auka fæðuinntöku ef líkamsþyngd sjúklingsins eykst ekki í samræmi við vaxtarlínurit; að öðrum kosti skal hætta notkun Zonegran.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem eru minna en 20 kg að þyngd. Því skal gæta varúðar við meðferð barna 6 ára og eldri sem eru minna en 20 kg að þyngd. Langtímaáhrif þyngdartaps hjá börnum á vöxt og þroska eru óþekkt.

Blóðsýring

Hættan á blóðsýringu af völdum zonisamíðs virðist vera tíðari og alvarlegri hjá börnum og unglingum. Viðeigandi mat og eftirlit skal haft með bíkARBÓNATÞÉTTNI í sermi hjá þessum hópi (sjá ítarleg varnaðarorð í kafla 4.4 – Blóðsýring; sjá tíðni bíkARBÓNATLÆKKUNAR í kafla 4.8). Langtímaáhrif bíkARBÓNATLÆKKUNAR á vöxt og þroska eru óþekkt.

Zonegran skal ekki nota hjá börnum sem eru á meðferð með öðrum kolsýruanhýdrasahemlum, svo sem tópiramati og asetazólamíði (sjá kafla 4.5).

Nýrnasteinar

Nýrnasteinar hafa myndast hjá börnum (sjá ítarleg varnaðarorð í kafla 4.4 – Nýrnasteinar). Sumir sjúklingar, einkum þeir sem hætt er við nýrnasteinamyndun, kunna að vera í aukinni hættu á að fá nýrnasteina og tengd einkenni, svo sem nýrnakveisu, nýrnaveik eða síðuveik. Nýrnasteinamyndun getur leitt til langvinnra nýrnaskemmda. Á meðal áhættuþátta fyrir nýrnasteinamyndun eru fyrri steinmyndun, fjölskyldusaga um nýrnasteinamyndun og óeðlilega mikið kalsíum í þvagi. Enginn af þessum þáttum segir með vissu fyrir um steinmyndun við meðferð með zonisamíði. Aukin vökvaneysla og þvagmyndun kann að hjálpa til við að draga úr hættu á steinmyndun, einkum hjá þeim sem hafa tiltekna áhættuþætti. Læknirinn skal ákveða hvort framkvæma skuli nýrnaómskoðun. Finnist nýrnasteinar skal hætta notkun Zonegran.

Truflun á lifrarstarfsemi

Hækkuð gildi gall- og lifrabreyta svo sem alanín-amínótransferasa (ALT), aspartat-amínótransferasa (AST), gamma-glútamýltransferasa (GGT) og bílírúbíns hafa komið fram hjá börnum og unglingum, án nokkurs skýrs mynsturs í gildum sem mælst hafa ofan efri eðlilegra marka. Leiki grunur á aukaverkunum á lifur skal samt sem áður meta lifrarstarfsemi og íhuga að hætta meðferð með Zonegran.

Vitsmunastarfsemi

Vitsmunaskerðing hjá sjúklingum með flogaveiki hefur verið tengd undirliggjandi meingerð og/eða meðferð með flogaveikislyfjum. Í samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var á zonisamíði hjá börnum og unglingum var hlutfall sjúklinga með vitsmunaskerðingu hærra í zonisamíð-hópnum en í lyfleysuhópnum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif Zonegran á cýtókróm-P450-ensím

Í *in vitro* rannsóknum á lifrarfrymisögnum (microsomes) úr mönnum hefur komið fram lítil sem engin (< 25%) hömlun á cýtókróm-P450-ísóensímunum 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 við þéttni óbundins zonisamíðs sem er u.þ.b. tvöföld klínískt mikilvæg sermisþéttni eða hærri. Því er ekki búist við að Zonegran hafi áhrif á lyfjahvörf annarra lyfja með cýtókróm-P450-miðluðum ferlum eins og fram kemur með karbamasepíni, fenýtóíni, etínýlestradíoli og desípramíni *in vivo*.

Hugsanleg áhrif Zonegran á önnur lyf

Flogaveikilyf

Hjá flogaveikisjúklingum hafði meðferð með Zonegran, við jafnvægi, engin klínískt marktæk lyfjahvarfafraðileg áhrif á karbamasepín, lamótrigín, fenýtóín eða natríumvalpróat.

Getnaðarvarnatöflur

Í klínískum rannsóknum á heilbrigðum einstaklingum hafði meðferð með Zonegran, við jafnvægi, ekki nein áhrif á sermisþéttni etínýlestradíols eða noretísteróns frá samsettum getnaðarvarnatöflum.

Kolsýruanhýdrasahemlar

Nota skal Zonegran með varúð hjá fullorðnum sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með kolsýruanhýdrasahemlum svo sem tópiramati og asetazólamíði. Ekki eru fyrir hendi fullnægjandi gögn sem útiloka milliverkun lyfhrifa (sjá kafla 4.4).

Zonegran skal ekki nota hjá börnum sem eru á meðferð með öðrum kolsýruanhýdrasahemlum, svo sem tópiramati og asetazólamíði (sjá kafla 4.4, Börn).

P-gp hvarfefni

Rannsókn á rannsóknastofu (*in vitro*) leiðir í ljós að zonisamíð er vægur hemill á P-gp (MDR1) með IC₅₀ 267 μmól/l og fræðilegur möguleiki er á því að zonisamíð hafi áhrif á lyfjahvörf efna sem eru P-gp hvarfefni. Viðhafa ber varúð við upphaf og lok meðferðar með zonisamíði og ef zonisamíðskammti er breytt hjá sjúklingum sem einnig eru gefin lyf sem eru P-gp hvarfefni (t.d. digoxín, kínidín).

Hugsanlegar milliverkanir lyfja sem hafa áhrif á Zonegran

Í klínískum rannsóknum hafði samtímis gjöf lamótrigíns engin merkjanleg áhrif á lyfjahvörf zonisamíðs. Gjöf Zonegran ásamt öðrum lyfjum, sem kunna að valda nýrnasteinamyndun, getur valdið aukinni hættu á nýrnasteinum og því ætti að varast samtímis gjöf slíkra lyfja.

Zonisamíð hvarfast að hluta af völdum CYP3A4 (rýrisskiptingar) en einnig af völdum N-asetýltransferasa og við glúkúrónsýrutengingu; því kunna efni, sem geta virkjað eða hamlað slíkum ensímum, haft áhrif á lyfjahvörf zonisamíðs.

- Virkjun ensíma: Útsetning fyrir zónísamíði er minni hjá flogaveikisjúklingum sem gefin eru lyf sem virkja CYP3A4, svo sem fenýtóín, karbamasepín og fenóbarbítón. Ólíklegt er talið að slík áhrif séu klínískt marktæk þegar Zonegran er bætt við yfirstandandi meðferð; hins vegar geta komið fram breytingar á þéttni zonisamíðs ef samtímis gjöf flogaveikilyfja sem virkja CYP3A4 eða annarra lyfja er stöðvuð eða hafin, eða skammturinn aðlagður, og þá kann að reynast nauðsynlegt að aðlaga skammt Zonegran sem gefinn er. Rifampísín er öflugur CYP3A4-virkir. Ef samtímisgjöf reynist nauðsynleg ber að hafa nákvæmt eftirlit með sjúklingnum og aðlaga skammt Zonegran og annarra CYP3A4 hvarfefna eftir þörfum.
- CYP3A4-hömlun: Samkvæmt klínískum gögnum virðast þekktir sértækir og ósértækir CYP3A4-hemlar ekki hafa klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvarfafraðilegar breytur m.t.t. útsetningar fyrir zonisamíði. Gjöf annaðhvort ketókónasóls (400 mg/sólarhring) eða címetidíns

(1.200 mg á sólarhring), við jafnvægi, hafði engin mikilvæg klínísk áhrif á lyfjahvarfarafræði stakra skammta af zonisamíði sem gefnir voru heilbrigðum einstaklingum. Því ætti ekki að reynast nauðsynlegt að breyta Zonegran-skömmtum þegar lyfið er gefið ásamt þekktum CYP3A4-hemlum.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Zonegran stendur og í einn mánuð eftir að meðferð lýkur.

Zonegran má ekki nota hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn nema brýna nauðsyn beri til og aðeins ef ávinningur fyrir móðurina er talinn réttlæta hættuna fyrir fóstrið. Konur á barneignaraldri sem eru á meðferð með zonisamíði skulu fá sérfræðiráðgjöf. Konan skal vera fyllilega upplýst um og skilja hugsanleg áhrif Zonegran á fóstrið og ræða skal þessa áhættu við sjúklinginn í tengslum við ávinninginn áður en meðferð hefst. Íhuga skal þungunarþróf hjá konum á barneignaraldri áður en meðferð með zonisamíði hefst. Ef þungun er fyrirhuguð þurfa konur að hitta sérfræðinginn til að endurmeta meðferðina með zonisamíði og íhuga aðra meðferðarmöguleika fyrir getnað og áður en hætt er á getnaðarvörn.

Eins og við á um öll flogaveikilyf skal forðast að hætta meðferð með zonisamíði snögglega, þar eð slíkt kann að valda tilfallandi flogaköstum sem gætu haft alvarlegar afleiðingar fyrir bæði móðurina og ófædda barnið. Hætta á fæðingargalla barns er tvöföld til þreföld hjá mæðrum sem gefið er flogaveikilyf. Algengustu fæðingargallar sem tilkynnt hefur verið um eru skarð í vör, vansköpun í hjarta- og æðakerfi og galli í fósturmænu. Meðferð með mörgum flogaveikilyfjum kann að valda meiri hættu á meðfæddri vansköpun en einlyfjameðferð.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Zonegran á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hjá mönnum er hugsanleg áhætta á alvarlegum meðfæddum vansköpunum og taugaproskaröskunum ekki þekkt.

Gögn úr skráningarrannsókn benda til aukins hlutfalls nýbura með lága fæðingarþyngd, fyrirbura eða léttbura (small for gestational age, SGA). Þessi aukning frá u.þ.b. 5% til 8% fyrir nýbura með lága fæðingarþyngd, u.þ.b. 8% til 10% fyrir fyrirbura og u.þ.b. 7% til 12% fyrir léttbura, allt samanborið við mæður sem eru á einlyfjameðferð með lamótrigíni.

Zonegran má ekki nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til og aðeins ef ávinningur fyrir móðurina er talinn réttlæta hættuna fyrir fóstrið. Ef Zonegran er ávísað á meðgöngu, skal upplýsa sjúklinga um hugsanlegan fósturskaða og mælt er með notkun á virkum lágmarksskammti ásamt nákvæmu eftirliti.

Brjóstgjöf

Zonisamíð skilst út í brjóstamjólki; þéttni í brjóstamjólki er svipuð þéttni í plasma móður. Taka þarf ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Zonegran. Vegna þess hve lengi zonisamíð helst í líkamanum má ekki hefja brjóstgjöf fyrr en einum mánuði eftir að meðferð með Zonegran lýkur.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif zonisamíðs á frjósemi manna. Dýrarannsóknir hafa sýnt breytingar á frjósemisbreytum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar, þar sem sumir sjúklingar kunna að finna til syfju eða erfiðleika með einbeitingu, einkum á fyrri stigum meðferðar eða eftir að skammtur hefur verið aukinn skal ráðleggja sjúklingum að viðhafa varúð við athafnir sem krefjast mikillar árvekni, svo sem við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggislýsingum

Zonegran hefur verið gefið fleiri en 1.200 sjúklingum í klínískum rannsóknum, og af þeim fengu fleiri en 400 Zonegran í a.m.k. 1 ár. Auk þess hefur fengist víðtæk reynsla af zonisamíði eftir markaðssetningu í Japan síðan 1989 og í Bandaríkjunum síðan 2000.

Zonegran er bensísoxasólafleiða sem inniheldur súlfónamíðhóp. Alvarlegar aukaverkanir af völdum ónæmissvörunar, sem koma fram í tengslum við töku lyfja sem innihalda súlfónamíðhóp, eru m.a. útbrot, ofnæmisviðbrögð og alvarlegar breytingar á blóðmynd, þ.m.t. vanmyndunarblóðleysi sem getur örsjaldan verið banvænt (sjá kafla 4.4).

Algengustu aukaverkanir í samanburðarrannsóknum með viðbótarmeðferð voru svefnhöfgi, sundl og lystarleysi. Algengustu aukaverkanirnar í slembiraðaðri samanburðarrannsókn á einlyfjameðferð þar sem gerður var samanburður á zonisamíði og karbamasepín forðalyfi voru lækkun bikarbónats, minnkuð matarlyst og þyngdartap. Tíðni verulega óeðlilegrar lækkunar bikarbónats í sermi (lækkun niður í minna en 17 mEq/l og um meira en 5 mEq/l) var 3,8%. Tíðni verulegs þyngdartaps, um 20% eða meira var 0,7%.

Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

Aukaverkanir tengdar Zonegran, sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum og könnunum eftir markaðssetningu, eru birtar í töflu hér að neðan. Tíðnin er tilgreind samkvæmt eftirfarandi reglu:

Mjög algengar	≥ 1/10
Algengar	≥ 1/100 til < 1/10
Sjaldgæfar	≥ 1/1.000 til < 1/100
Mjög sjaldgæfar	≥ 1/10.000 til < 1/1.000
Koma örsjaldan fyrir	< 1/10.000
Tíðni ekki þekkt	Ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

Tafla 4 Aukaverkanir tengdar Zonegran sem komið hafa fram þegar það var notað til viðbótarmeðferðar í klínískum rannsóknum og könnunum eftir markaðssetningu

Flokkun eftir líffærum (MedDRA-flokkun)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Lungnabólga Þvagfærasýking	

Flokkun eftir líffærum (MedDRA-flokkun)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Blóð og eitlar		Flekkblæðing		Kyrningaþurrð Vanmyndunarblóðleysi Hvítfrumnafjölgun Hvítkornafæð Eitlastækkarir Blóðfrumnafæð Blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi		Ofnæmi		Lyfjatengt ofnæmisheilkenni Lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og almennum einkennum
Efnaskipti og næring	Lystarleysi		Kalíumskortur í blóði	Blóðsýring Nýrnarpíplublóðsýring
Geðræn vandamál	Æsingur Skapstygð Ringlun Þunglyndi	Geðsveiflur Kvíði Svefnleysi Geðrof	Reiði Árásargirni Sjálfsvígshugsanir Tilraun til sjálfsvígs	Ofskynjanir
Taugakerfi	Ósamhæfðar hreyfingar Sundl Minnis-skerðing Svefnhöfgi	Hæg hugsun (bradyphrenia) Athyglustruflun Augntin Náladofi Taltruflun Skjálfti	Krampi	Minnisleysi Dá Alflog Vöðvaslensheilkenni Illkynja sefunarheilkenni Síflog
Augu	Tvísýni			Þrönghornsgláka Augnverkur Nærsýni Þokusýn Minnkuð sjónskerpa
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti				Mæði Ásvelgingslungnabólga Öndunarfærakvilli Ofnæmislungnabólga
Meltingarfæri		Kviðverkir Hægðatregða Niðurgangur Meltingartruflanir Ógleði	Uppköst	Brisbólga
Lifur og gall			Gallblöðrubólga Gallsteinar	Lifrarfrumuskemmd
Húð og undirhúð		Útbrot Kláði Hármissir		Svitaleysi Regnbogaroðasótt Stevens-Johnson heilkenni Drep í húðþekju

Flokkun eftir líffærum (MedDRA-flokkun)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Stoðkerfi og bandvefur				Rákvöðvalýsa
Nýru og þvagfæri		Nýrnasteina-myndun	Nýrnasteinn	Vatnsnýra Nýrnabilun Óeðlilegt þvag
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta Flensulík einkenni Sótthiti Bjúgur í útlimum		
Rannsóknaniðurstöður	Bíkarbónat-lækkun	Þyngdartap		Aukning kreatínkínasa í blóði Aukning kreatíníns í blóði Aukið þvagefni í blóði Óeðlileg lifrarpróf
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar				Hitaslag

Auk þess eru einstök dæmi um óútskýrðan skyndidauða flogaveikisjúklinga (SUDEP) við gjöf á Zonegran.

Tafla 5 Aukaverkanir í slembiraðaðri samanburðarrannsókn á einlyfjameðferð þar sem gerður var samanburður á zonisamíði og karbamasepín forðalyfi

Flokkun eftir líffærum (MedDRA fagorð†)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Þvagfærasýking Lungnabólga
Blóð og eitlar			Hvítkornafæð Blóðflagnafæð
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst	Kalíumskortur í blóði
Geðræn vandamál		Æsingur Þunglyndi Svefnleysi Skapsveiflur Kvíði	Ringlun Brátt geðrof Árásargirni Sjálfsvígshugsanir Ofskynjanir
Taugakerfi		Ósamhæfðar hreyfingar Sundl Minnisskerðing Svefnhöfgi Hæg hugsun Athyglustruflun Náladofi	Augntin Taltruflanir Skjálfti Krampi
Augu		Tvísýni	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Öndunarfærakvilli

Flokkun eftir líffærum (MedDRA fagorð†)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Meltingarfæri		Hægðatregða Niðurgangur Meltingartruflanir Ógleði Uppköst	Kviðverkir
Lifur og gall			Bráð gallblöðrubólga
Húð og undirhúð		Útbrot	Kláði Flekkblæðingar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Preyta Sóttthiti Skapstyggð	
Rannsóknaniðurstöður	Bíkarbónat-lækkun	Þyngdartap Aukning kreatínínasa í blóði Aukning alanín amínótransferasa Aukning aspartat amínótransferasa	Óeðlilegar niðurstöður greiningar á þvagi

† MedDRA útgáfa 13.1

Viðbótarupplýsingar um sérstaka hópa

Aldraðir

Heildargreining á upplýsingum um öryggi hjá 95 öldruðum sjúklingum sýndi hlutfallslega hærri tíðni tilkynninga um þjúg í útlimum og kláða í samanburði við fullorðna.

Upplýsingar fengnar eftir markaðssetningu benda til þess að tíðni tilkynninga um Stevens-Johnson heilkenni og lyfjatengt ofnæmisheilkenni sé hærri hjá sjúklingum 65 ára og eldri en hjá sjúklingum almennt.

Börn

Lýsing aukaverkana zonisamíðs hjá börnum á aldrinum 6 til 17 ára í klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu var í samræmi við lýsinguna fyrir fullorðna. Á meðal 465 þátttakenda í gagnagrunninum um öryggi barna (þ. á m. 67 þátttakendur til viðbótar úr framhaldsfasa klínísku samanburðarrannsóknarinnar) urðu 7 dauðsföll (1,5%; 14,6/1000 mannaár): 2 tilvik sífloga (status epilepticus), þar af eitt sem tengdist miklu þyngdartapi (10% innan 3 mánaða) hjá þátttakanda undir eðlilegri þyngd ásamt því að flogaveikilyf voru svo ekki tekin; 1 tilvik höfuðáverka/margúls (haematoma); og 4 dauðsföll hjá þátttakendum sem voru þegar með starfræna skerðingu á taugastarfsemi af ýmsum orsökum (2 tilvik sýklasóttar/líffærabilunar vegna lungnabólgu, 1 óútskýrður skyndidauði flogaveikissjúklings (SUDEP) og 1 tilvik höfuðáverka). Samtals 70,4% af börnum sem fengu zonisamíð í samanburðarrannsókninni eða opinni framhaldsrannsókn hennar voru með a.m.k. eina mælingu bíkarbónats fyrir neðan 22 mmól/l sem kom fram í meðferðinni.

Bíkarbónatgildi mældust einnig lág í langan tíma (miðgildi 188 dagar).

Heildargreining á öryggisupplýsingum 420 barna (183 þátttakenda á aldrinum 6 til 11 ára og 237 þátttakenda á aldrinum 12 til 16 ára, þar sem meðaltími meðferðar var u.þ.b. 12 mánuðir) hefur sýnt tiltölulega hærri tíðni lungnabólgu, vökvaþurrðar, minni svita, óeðlilegra lifrarprófa, miðeyrabólgu, kokbólgu, skútubólgu og sýkingar í efri öndunarvegi, hósta, blóðnasa og nefslímubólgu, kviðverkja, uppkasta, útbrot og exems og hita samanborið við fullorðna (einkum hjá þátttakendum yngri en 12 ára) og, með lágri tíðni, minnisleysis, aukins kreatíníns, eitlastækkana og blóðflagnafæðar. Tíðni minnkaðrar líkamsþyngdar um 10% eða meira var 10,7% (sjá kafla 4.4). Í sumum tilvikum minnkaðrar líkamsþyngdar varð töf á því að viðkomandi einstaklingur kæmist upp á næsta Tanner-stig og á beinþroska.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Dæmi eru um ofskömmtnun fyrir slysi eða af ráðnum hug hjá fullorðnum sjúklingum og börnum. Í sumum tilvikum var ofskömmtnun einkennalaus, einkum ef hún leiddi til uppkasta eða magaskolunar án tafar. Í öðrum tilvikum komu fram einkenni í kjölfar ofskömmtnunar, t.d. svefnhöfði, ógleði, magabólga, augntín, vöðvarkrampur, dá, hægsláttur, minnkuð nýrnastarfsemi, lágþrýstingur og öndunarbæling. Skráð var mjög há plasmabéttni, 100,1 µg/ml af zonisamíði u.þ.b. 31 klst. eftir að sjúklingur tók of stóran skammt af Zonegran og klónasepami; sjúklingurinn féll í svefná og fékk öndunarbælingu en kom til meðvitundar fimm dögum síðar og ekki varð vart við nein eftirköst.

Meðferð

Ekki eru fyrir hendi nein sérstök móteitur gegn ofskömmtnun Zonegran. Ef um er að ræða grun um nýlega ofskömmtnun kemur til greina magaskolun eða örvun til uppkasta svo fremi venjulegar ráðstafanir séu gerðar til að vernda öndunarveginn. Mælt er með almennri stuðningsmeðferð, þ.m.t. tíðu eftirliti með lífsmörkum og nákvæmu eftirliti. Zonisamíð hefur langan helmingunartíma brotthvarfs og því geta áhrif þess orðið þrálát. Blóðskilun dró úr plasmabéttni zonisamíðs hjá sjúklingi með skerta nýrnastarfsemi og má telja hana meðferð við ofskömmtnun ef klínískar ábendingar eru um það, en þó hefur þetta ekki verið formlega rannsakað sem meðferð við ofskömmtnun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, önnur flogaveikilyf, ATC-flokkur: N03AX15

Zonisamíð er bensísoxasól-afleiða. Þetta er flogaveikilyf með veika kolsýruanhýdrasavirkni *in vitro*. Zonisamíð er efnafræðilega óskylt öðrum flogaveikilyfjum.

Verkunarháttur

Verkunarháttur zonisamíðs hefur ekki verið skilgreindur að fullu en það virðist verka á spennunæm natríum- og kalsíumgöng og trufla þannig samræmd taugungaskot, draga úr dreifingu flogaskota og trufla eftirfylgjandi flogavirkni. Zonisamíð hefur einnig stillandi áhrif á taugungahömlun af völdum gamma-amínósmjörksýru.

Lyfhrif

Krampaleysandi virkni zonisamíðs hefur verið metin í ýmsum líkönum, hjá allmörgum dýrategundum með framkölluðum eða náttúrulegum flogum, og virðist zonisamíð verka sem flogaleysandi lyf á breiðu sviði í slíkum líkönum. Zonisamíð kemur í veg fyrir hámarksraflostsköst og dregur úr dreifingu floganna, þ.m.t. útbreiðslu floga frá heilaberki til undirbarkarhluta, og bælir virkni á flogavaldandi upphafsstað. Gagnstætt því sem á við um fenýtóín og karbamasepín verkar zonisamíð hins vegar frekar á flog sem eiga upptök sín í heilaberki.

Verkun og öryggi

Einlyfjameðferð við hlutaflugum, með eða án almennrar útbreiðslu

Sýnt var fram á verkun zonisamíð einlyfjameðferðar í tvíblindri, jafngildis-, samanburðarrannsókn á samhliða hópum, með samanburði við karbamaxepín forðalyf hjá 583 fullorðnum einstaklingum með nýgreind hlutaflug með eða án almennrar útbreiðslu yfir í altæk krampaflog. Einstaklingarnir fengu meðferð með karbamasepíni eða zonisamíði samkvæmt slembiröðun og stóð meðferðin í allt að 24 mánuði, en það fór eftir svörun við meðferðinni. Skammtar voru auknir smám saman hjá hverjum einstaklingi í upphaflegan markskammt sem var 600 mg af karbamasepíni eða 300 mg af zonisamíði. Hjá einstaklingum sem fengu flog var skammturinn aukinn í næsta markskammt, þ.e. 800 mg af karbamasepíni eða 400 mg af zonisamíði. Hjá einstaklingum sem fengu aftur flog var skammturinn aukinn í hámarksskammt sem var 1200 mg af karbamasepíni eða 500 mg af zonisamíði. Einstaklingar sem voru án floga í 26 vikur á markskamti héldu áfram með þann skammt í aðrar 26 vikur. Helstu niðurstöður rannsóknarinnar eru settar fram í eftirfarandi töflu:

Tafla 6 Niðurstöður varðandi verkun, úr rannsókn 310 á einlyfjameðferð

	Zonisamíð	Karbamasepín		
n (ITT hópur)	281	300		
Sex mánuðir án floga			Mismunur	Öryggisbil _{95%}
PP-hópur*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% ; 3,1%
ITT-hópur	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% ; 1,4%
≤ 4 flog á 3 mánaða grunntímabili	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% ; 3,7%
> 4 flog á 3 mánaða grunntímabili	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% ; 5,6%
Tólf mánuðir án floga				
PP-hópur	67,6%	74,7%	-7,9%	-17,2% ; 1,5%
ITT-hópur	55,9%	62,3%	-7,7%	-16,1% ; 0,7%
≤ 4 flog á 3 mánaða grunntímabili	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% ; 1,3%
> 4 flog á 3 mánaða grunntímabili	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% ; 17,4%
Undirflokkur floga (6 mánuðir án floga-PP hópur)				
Öll hlutaflug	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% ; 0,0%
Einföld hlutaflug	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% ; 14,7%
Fjölpætt hlutaflug	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% ; -5,9%
Öll altæk krampaflog	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% ; 6,0%
Síðkomin krampaflog	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% ; 7,1%
Altæk krampaflog	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% ; 10,5%

PP = Hópur skv. meðferðaráætlun (Per Protocol); ITT = Hópur skv. meðferðarákvörðun (Intent To Treat)

*Aðalendapunktur

Viðbótarmeðferð við hlutaflogum, með eða án almennrar útbreiðslu hjá fullorðnum

Hjá fullorðnum hefur verið sýnt fram á verkun Zonegran í fjórum tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu í allt að 24 vikur með annaðhvort einum eða tveimur skömmtum á sólarhring. Rannsóknirnar sýna að meðalminnkun á tíðni hlutafloga tengist Zonegran-skammti með viðvarandi verkun við 300-500 mg skammta á sólarhring.

Börn

Viðbótarmeðferð við hlutaflogum, með eða án almennrar útbreiðslu, hjá unglingum og börnum (6 ára og eldri)

Hjá börnum (6 ára og eldri) hefur verið sýnt fram á virkni zonisamíðs í tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu með 207 þátttakendum og allt að 24 vikna meðferðartíma. Tíðni floga lækkaði um 50% eða meira frá upphafsgildi á því 12 vikna tímabili sem stöðugur skammtur var gefinn hjá 50% þátttakenda sem fengu meðferð með zonisamíði og 31% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Sértæk öryggisvandamál sem komu upp í barnarannsóknunum voru: minnkuð matarlyst og þyngdartap, bíkarbónatlækkun, aukin hætta á nýrnasteinum og vökvapurrd. Öll þessi áhrif og einkum þyngdartap kunna að vera skaðvænleg fyrir vöxt og þroska, og kunna að leiða til almennrar heilsuhnignunar. Í heild eru upplýsingar um áhrif á langtímavöxt og þroska takmarkaðar.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Zonisamíð frásogast nær algjörlega eftir inntöku og verður hámarkspéttni að jafnaði í sermi eða plasma innan 2-5 klst. frá gjöf. Talið er að fyrstu umferðar umbrot séu hverfandi lítil. Heildaraðgengi lyfsins telst vera u.þ.b. 100%. Neysla matar hefur ekki áhrif á aðgengi eftir inntöku, en þó kann að verða einhver bið á hámarkspéttni í plasma og sermi.

Flatarmál undir ferli zonisamíðs (AUC) og hámarkspéttni (C_{max}) jukust nær línulega eftir stakan skammt á skammtabilinu 100-800 mg, og eftir marga skammta á skammtabilinu 100-400 mg einu sinni á sólarhring. Aukning við jafnvægi var örlítið meiri en búist hafði verið við miðað við skammtastærð, líklega sökum mettanlegrar bindingar zonisamíðs við rauð blóðkorn. Jafnvægi náðist innan 13 daga. Uppsöfnun verður örlítið meiri en búist var við miðað við stakan skammt.

Dreifing

Zonisamíð er 40-50% bundið plasmaprótínunum manna og hafa *in vitro* rannsóknir leitt í ljós að nærvera ýmissa flogaveikilyfja (þ.e. fenýtóíns, fenóbarbítóns, karbamasepíns og natríumvalpróats) hefur engin áhrif á það. Dreifingarrúmmálið er um 1,1-1,7 l/kg hjá fullorðnum, sem bendir til þess að zonisamíð dreifist víðsvegar um vefina. Hlutfall í rauðum blóðkornum miðað við plasma er u.þ.b. 15 við litla þéttni og u.þ.b. 3 við meiri þéttni.

Umbrot

Zonisamíð hvarfast einkum við rýrisskiptingu bensísoxasólhringsins í móðurlyfinu af völdum CYP3A4 og myndast þá 2-súlfamóýlasetýlfenól (SMAP), en einnig með N-asetýlerun. Auk þess geta móðurlyfið og 2-súlfamóýlasetýlfenól einnig glúkuroníðtengst. Hvarfefnin, sem ekki var unnt að greina í plasmanu, hafa enga virkni gegn krömpum. Ekkert bendir til þess að zonisamíð stuðli að eigin efnaskiptum.

Brotthvarf

Úthreinsun zonisamíðs við jafnvægi eftir inntöku er u.þ.b. 0,70 l/klst. og helmingunartími brotthvarfs er u.þ.b. 60 klst. án nærveru CYP3A4-virkja. Helmingunartími brotthvarfs var óháður skammtastærð og hafði endurtekin gjöf engin áhrif á hann. Sveiflur í þéttni í sermi eða plasma á gjafabilinu eru litlar (< 30%). Meginútskilnaðarleið zonisamíðumbrotsefna og óbreytts lyfs er með þvagi. Nýrnaúthreinsun óbreytts zonisamíðs er tiltölulega lítil (u.þ.b. 3,5 ml/mín.); u.þ.b. 15-30% af skammtinum útskiljast óbreytt.

Línulegt/ólínulegt samband

Útsetning fyrir zonisamíði eykst með tímanum þar til jafnvægi næst eftir u.þ.b. 8 vikur. Við samanburð á sömu skammtastærð virðast sjúklingar með meiri líkamsþyngd hafa minni jafnvægisþéttni í sermi, en slík áhrif virðast tiltölulega lítil. Aldur (≥ 12 ár) og kyn, að lokinni aðlögun vegna áhrifa líkamsþyngdar, virðast ekki hafa nein sýnileg áhrif á útsetningu fyrir zonisamíði hjá flogaveikisjúklingum við gjöf við jafnvægi. Engin þörf er fyrir skammtaaðlögun með neinum flogaveikilyfjum, þ.m.t. CYP3A4-virkjum.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Zonisamíð lækkar 28 daga meðaltíðni floga í hlutfalli (log-linear) við meðalþéttni zonisamíðs.

Sérstakir sjúklingahópar

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hafði nýrnaúthreinsun eftir staka skammta af zonisamíði jákvæða fylgni við kreatínínúthreinsun. Flatarmál undir ferli zonisamíðs í plasma jókst um 35% hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 20 ml/mín. (sjá einnig kafla 4.2).

Sjúklingar með skerta lifrarástarfsemi: Gögn um lyfjahvörf zonisamíðs hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi hafa ekki verið rannsökuð með fullnægjandi hætti.

Eldri sjúklingar: Ekki kom fram neinn marktækur munur á lyfjahvörfum milli ungra sjúklinga (á aldrinum 21-40 ára) og eldri sjúklinga (65-75 ára).

Börn og unglingar (5-18 ára): Takmörkuð gögn benda til þess að lyfjahvörf hjá börnum og unglingum, sem gefið var lyfið þar til jafnvægi náðist við 1, 7 eða 12 mg/kg á sólarhring, í skiptum skömmtum, séu svipuð þeim sem eru hjá fullorðnum að lokinni aðlögun vegna líkamsþyngdar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Niðurstöður, sem komu ekki fram í klínískum rannsóknum – en komu fram hjá hundum við útsetningu fyrir svipaðu magni lyfsins og við klíníska notkun – voru breytingar á lifur (stækkun, dökkbrún aflitun, væg stækkun lifrarfrumna ásamt sammiðja flöguögnum í umfryminu og frymisbólumyndun) sem tengdust auknum efnaskiptum.

Zonisamíð hafði ekki eiturverkanir á erfðæfni og hefur ekki krabbameinsvaldandi áhrif.

Zonisamíð olli þroskatruflunum hjá músum, rottum og hundum og dauða fósturvísa hjá öpum þegar lyfið var gefið á tímabili líffæramyndunar í zonisamíðskömmtum og með plasmabéttni hjá móður svipaðri eða minni en í lækningaskömmtum hjá mönnum.

Í rannsókn á eiturverkunum endurtekinna skammta til inntöku hjá ungum rottum við útsetningu sem var svipuð og hefur komið fram hjá börnum á ráðlögðum hámarksskammti komu fram minnkuð líkamsþyngd og breytt gildi fyrir klíníska meingerð og vefjaskemmdir í nýrum auk breytinga í hegðun. Breytingar á á gildum klínískrar meingerðar og vefjaskemmda í nýrum voru taldar tengjast kolsýruanhýdrasahömlun af völdum zonisamíðs. Áhrifin á þessu skammtastigi voru afturkræf á afturbatátímabilinu. Á hærri skömmtum (2-3-föld altæk útsetning samanborið við meðferðarútsetningu) voru vefjameinafræðileg áhrif á nýru alvarlegri og aðeins afturkræf að hluta.

Flestar aukaverkanir sem komu fram hjá ungum rottum voru svipaðar þeim sem komu fram í rannsóknunum á eiturverkunum endurtekinna skammta af zonisamíði hjá fullorðnum rottum, en hýalíndropar í nýrnápíplum og tímabundinn ofvöxtur komu aðeins fram í rannsókninni á ungum rottum. Á þessu hærra skammtastigi komu fram hjá ungum rottum lækkuð gildi fyrir vöxt, lærða hegðun og þroska. Líklegt var talið að þessi áhrif væru tengd minnkaðri líkamsþyngd og ýktum lyfjafræðilegum áhrifum zonisamíðs við hámarksskammt sem þolist.

Hjá rottum kom fram fækkun á gulbúum og bólfestustöðum við útsetningu sem samsvaraði hámarksmeðferðarskammti hjá mönnum; óreglulegur tíðahringur og fækkun lifandi fóstura komu fram við þrisvar sinnum hærri útsetningargildi.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

örkristallaður sellulósi
hert jurtaolía (úr sojabaunum)
natríumlárlsúlfat

Hylkisskel

gelatín
títantvíoxíð (E171)
gljálakk
propýlenglýkól
kalíumhýdroxíð
svart járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkningar úr pólývínýlklóríði/PVDC/áli, pakkningar með 14, 28, 56 og 84 hörðum hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

Írlandi

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/307/001

EU/1/04/307/005

EU/1/04/307/002

EU/1/04/307/013

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 10/03/2005

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21/12/2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar www.lyfjastofnun.is

1. HEITI LYFS

Zonegran 50 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 50 mg af zonisamíði.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hart hylki inniheldur 1,5 mg af hertri jurtaolíu (úr sojabaunum).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Hvítur, ógagnsær botn með gráu, ógagnsæju loki með áletruðu „ZONEGRAN 50“ í svörtu.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zonegran er ætlað til:

- einlyfjameðferðar við hlutaflogum, með eða án almennrar útbreiðslu, hjá fullorðnum með nýgreinda flogaveiki (sjá kafla 5.1);
- viðbótarmeðferðar við hlutaflogum, með eða án almennrar útbreiðslu, hjá fullorðnum, unglíngum og börnum 6 ára og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar – fullorðnir

Skammtaaukning og viðhaldsmeðferð

Zonegran má taka eitt sér eða til viðbótar við yfirstandandi meðferð hjá fullorðnum. Skammtinn ber að stilla á grundvelli klínískra áhrifa. Ráðleggingar um skammtaaukningu og viðhaldsskammta eru í töflu 1. Sumir sjúklingar kunna að svara minni skömmtum, einkum þeir sem taka ekki lyf sem eru CYP3A4-virkjar.

Meðferð hætt

Þegar hætta skal meðferð með Zonegran á að minnka skammta smám saman (sjá kafla 4.4). Í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum voru skammtar minnkaðir um 100 mg með 1 viku millibili, samhliða aðlögun skammta af öðrum flogaveikilyfjum (þar sem það var nauðsynlegt).

Tafla 1 Fullorðnir – ráðlögð skammtaaukning og viðhaldsmeðferð

Meðferð	Skammtastillingarfasi			Venjulegur viðhaldsskammtur
Einlyfjameðferð – Nýgreindir fullorðnir sjúklingar	Vika 1 + 2	Vika 3 + 4	Vika 5 + 6	300 mg á sólarhring (einu sinni á sólarhring). Ef þörf er á stærri skammti: auka um 100 mg í senn með tveggja vikna millibili í allt að hámarki 500 mg.
	100 mg/sólarhring (einu sinni á sólarhring)	200 mg/sólarhring (einu sinni á sólarhring)	300 mg/sólarhring (einu sinni á sólarhring)	
Viðbótarmeðferð - samhliða lyfjum sem virkja CYP3A4 (sjá kafla 4.5)	Vika 1	Vika 2	Vika 3 til 5	300 til 500 mg á sólarhring (einu sinni á sólarhring eða í tveimur skömmtum).
	50 mg/sólarhring (í tveimur skömmtum)	100 mg/sólarhring (í tveimur skömmtum)	Aukning um 100 mg með einnar viku millibili	
- án lyfja sem virkja CYP3A4; eða þegar um skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi er að ræða	Vika 1 + 2	Vika 3 + 4	Vika 5 til 10	300 til 500 mg á sólarhring (einu sinni á sólarhring eða í tveimur skömmtum). Sumir sjúklingar kunna að svara minni skömmtum.
	50 mg/sólarhring (í tveimur skömmtum)	100 mg/sólarhring (í tveimur skömmtum)	Aukning um allt að 100 mg með tveggja vikna millibili	

Almennar ráðleggingar um skammta Zonegran hjá sérstökum sjúklingahópumBörn (6 ára og eldri)*Skammtaaukning og viðhaldsmeðferð*

Zonegran verður að gefa til viðbótar við yfirstandandi meðferð hjá börnum 6 ára og eldri. Skammtinn ber að stilla á grundvelli klínískra áhrifa. Ráðleggingar um skammtaaukningu og viðhaldsskammta eru í töflu 2. Sumir sjúklingar kunna að svara minni skömmtum, einkum þeir sem ekki eru á lyfjum sem virkja CYP3A4.

Læknar skulu vekja athygli sjúklinga á barnsaldri og foreldra/umönnunaraðila þeirra á innrömmuðum viðvörunarorðum fyrir sjúklinga (í fylgiseðlinum) um forvarnir gegn hitaslagi (sjá kafla 4.4: Börn).

Tafla 2 Börn (6 ára og eldri) – ráðlögð skammtaaukning og viðhaldsmeðferð

Meðferð	Skammtastillingarfasi		Venjulegur viðhaldsskammtur	
	Vika 1	Vika 2 til 8	Sjúklingar sem vega 20 til 55 kg ^a	Sjúklingar sem vega > 55 kg
Viðbótarmeðferð samhliða lyfjum sem virkja CYP3A4 (sjá kafla 4.5)	1 mg/kg/sólarhring (einu sinni á sólarhring)	Auka með vikulegu millibili um 1 mg/kg í hvert sinn	6 til 8 mg/kg/sólarhring (einu sinni á sólarhring)	300 til 500 mg/sólarhring (einu sinni á sólarhring)
- án lyfja sem virkja CYP3A4	Vika 1 + 2 1 mg/kg/sólarhring (einu sinni á sólarhring)	Vikur ≥ 3 Auka með tveggja vikna millibili um 1 mg/kg í hvert sinn	6 til 8 mg/kg/sólarhring (einu sinni á sólarhring)	300 til 500 mg/sólarhring (einu sinni á sólarhring)

Ath.:

- a. Til að tryggja að meðferðarskammti sé viðhaldið skal hafa eftirlit með þyngd barnsins og aðlaga skammtinn eftir því sem þyngd breytist upp að þyngdinni 55 kg. Skammtaáætlunin er 6-8 mg/kg/sólarhring upp að hámarksskammtinum 500 mg/sólarhring.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Zonegran hjá börnum yngri en 6 ára eða sem eru minna en 20 kg að þyngd.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem eru minna en 20 kg að þyngd. Því skal gæta varúðar við meðferð barna 6 ára og eldri sem eru minna en 20 kg að þyngd.

Ekki er alltaf mögulegt að ná nákvæmlega útreiknuðum skammti með hylkjum af þeim styrkleika af Zonegran sem fáanleg eru. Í slíkum tilfellum er því mælt með því að heildarskammturinn af Zonegran sé minnkaður eða stækkaður í næsta skammt sem hægt er að gefa með hylkjum af þeim styrkleika af Zonegran sem fáanleg eru (25 mg, 50 mg og 100 mg).

Meðferð hætt

Þegar hætta á meðferð með Zonegran skal minnka skammta smám saman (sjá kafla 4.4). Í klínískum rannsóknum hjá börnum voru skammtar minnkaðir um u.þ.b. 2 mg/kg í hvert sinn með 1 viku millibili (þ.e. í samræmi við áætlunina í töflu 3).

Tafla 3 Börn (6 ára og eldri) – ráðlögð áætlun um skammtaminnkun

Þyngd	Minnka með vikulegu millibili um:
20 – 28 kg	25 til 50 mg/sólarhring*
29 – 41 kg	50 til 75 mg/sólarhring*
42 – 55 kg	100 mg/sólarhring*
>55 kg	100 mg/sólarhring*

Ath.:

- * Allir skammtar eru einu sinni á sólarhring.

Eldra fólk

Viðhafa ber varúð við upphaf meðferðar hjá eldri sjúklingum vegna þess að takmarkaðar upplýsingar eru fyrir hendi um notkun Zonegran hjá slíkum sjúklingum. Sá sem ávísar lyfjum ætti einnig að gefa gaum að öryggisþætti Zonegran (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Viðhafa ber varúð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi þar eð takmarkaðar upplýsingar eru fyrir hendi um notkun lyfsins hjá slíkum sjúklingum og hugsanlega er þörf á hægari skammtastillingu Zonegran. Þar eð zonisamíð og umbrotsefni þess skiljast út um nýru ætti að stöðva notkun þess hjá sjúklingum sem fá bráða nýrnabilun eða þar sem fram kemur klínískt marktæk og varanleg aukning á kreatíníni í sermi.

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi kom í ljós að nýrnaúthreinsun stakra skammta af zonisamíði hafði jákvæða fylgni við kreatínínúthreinsun. Flatarmál undir ferli zonisamíðs í plasma jókst um 35% hjá einstaklingum með kreatínínúthreinsun < 20 ml/mín.

Sjúklingar með skerta lifrarástarfsemi

Ekki hafa farið fram rannsóknir á notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi. Því er ekki mælt með notkun þess hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarástarfsemi. Viðhafa ber varúð við meðferð sjúklinga með vægt skerta eða meðalskerta lifrarástarfsemi, og þörf gæti verið á hægari skammtastillingu Zonegran.

Lyfjagjöf

Zonegran hörð hylki eru til inntöku.

Áhrif matar

Zonegran má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1 eða súlfónamíðum.

Zonegran inniheldur herta jurtaolíu (úr sojabáunum). Sjúklingar sem eru með ofnæmi fyrir jarðhnetum eða soja mega ekki taka lyfið.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Óútskýrð útbrot

Alvarleg útbrot koma fram í tengslum við Zonegran-meðferð, m.a. Stevens-Johnson heilkenni.

Til greina kemur að stöðva notkun Zonegran hjá sjúklingum sem fá útbrot sem verða ekki skýrð með öðrum hætti. Fylgjast verður vel með öllum sjúklingum, sem fá útbrot á meðan þeir taka Zonegran, og sérstaklega ber að viðhafa aukna varúð hjá sjúklingum sem fá á sama tíma flogaveikilyf sem kunna sjálf að valda útbrotum á húð.

Fráhvarfsflog

Samkvæmt núverandi klínískum starfsreglum ber að draga smám saman úr skömmtum Zonegran hjá sjúklingum með flogaveiki til að forðast flogaköst þegar meðferð er stöðvuð. Ófullnægjandi gögn eru til um það hvernig hætta skal notkun flogaveikilyfja sem gefin eru samhliða, þegar tekist hefur að ná stjórn á flogum með Zonegran ásamt öðrum lyfjum, til þess að ná einlyfjameðferð með Zonegran. Þess vegna verður að gæta varúðar þegar meðferð með flogaveikilyfjum sem gefin hafa verið samhliða, er hætt.

Viðbrögð við súlfónamíði

Zonegran er bensísoxasólafléiða sem inniheldur súlfónamíðhóp. Alvarlegar aukaverkanir af völdum ónæmissvörunar, sem koma fram í tengslum við töku lyfja sem innihalda súlfónamíðhóp, eru m.a. útbrot, ofnæmisviðbrögð og alvarlegar breytingar á blóðmynd, þ.m.t. vanmyndunarblóðleysi sem getur örsjaldan verið banvænt.

Tilvik af kyrningapurð, blóðflagnafæð, hvítornafæð, vanmyndunarblóðleysi, blóðfrumnafæð og hvítfrumnafjölgn hafa verið tilkynnt. Ónógar upplýsingar liggja fyrir til að meta megi tengsl milli skammta, tímalengdar meðferðar og þessara tilvika ef um slík tengsl er að ræða.

Bráð nærsýni og síðkomin þrönghornsgláka

Greint hefur verið frá heilkenni sem samanstendur af bráðri nærsýni í tengslum við síðkomna þrönghornsgláku hjá fullorðnum sjúklingum og börnum sem fá zonisamíð. Einkennin eru m.a. skyndilega minnkuð sjónskerpa og/eða augnverkur. Augnskoðun hefur leitt í ljós nærsýni (myopia), grynunkun framhóls augans (anterior chamber shallowing), blóðsókn í auga (roða) og hækkaðan augnþrýsting. Þetta heilkenni getur tengst vökvasöfnun ofan bráhyrnu (supraciliary effusion) sem leiðir til tilfærslu augasteins og lithimnu fram á við og þar með til þrönghornsgláku. Einkenni geta komið fram innan nokkurra klukkustunda eða vikna frá upphafi meðferðar. Meðferð felst í að hætta notkun zonisamíðs eins fljótt og auðið er að mati meðferðarlæknis og gera viðeigandi ráðstafanir til að draga úr augnþrýstingi. Hækkaður augnþrýstingur af einhverri orsök, sem ekki er meðhöndlaður, getur haft alvarlegar afleiðingar, þar með talið varanlega blindu. Gæta skal varúðar þegar sjúklingar með sögu um augnsjúkdóma eru meðhöndlaðir með zonisamíði.

Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshögðun

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með flogaveikilyfjum við ýmsum ábendingum. Í safngreiningu á slembiröðuðum rannsóknum sem gerðar voru á flogaveikilyfjum samanborið við lyfleysu kom einnig fram dálítið aukin hætta á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun. Áhættuþættirnir eru ekki þekktir og fyrirliggjandi gögn útiloka ekki möguleikann á aukinni áhættu af Zonegran.

Því skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshögðunar og íhuga viðeigandi meðferð. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) er ráðlagt að leita til læknis ef einkenna sjálfsvígshugsana eða sjálfsvígshögðunar verður vart.

Nýrnasteinar

Sumir sjúklingar, einkum þeir sem hætt er við nýrnasteinamyndun, kunna að vera í aukinni hættu á að fá nýrnasteina og tengd einkenni, svo sem nýrnakveisu, nýrnaveik eða síðuverk. Nýrnasteinamyndun getur leitt til langvinnra nýrnaskemmda. Á meðal áhættuþátta fyrir nýrnasteinamyndun eru fyrri steinmyndun, fjölskyldusaga um nýrnasteinamyndun og óeðlilega mikið kalsíum í þvagi. Enginn af þessum þáttum segir með vissu fyrir um steinmyndun við meðferð með zonisamíði. Auk þess kunna sjúklingar, sem eru að taka önnur lyf sem auka líkur á nýrnasteinamyndun, að vera í aukinni hættu. Aukin vökvaneysla og þvagmyndun kann að hjálpa til við að draga úr hættu á steinmyndun, einkum hjá þeim sem hafa tiltekna áhættuþætti.

Efnaskiptablóðsýring

Efnaskiptablóðsýring með blóðklóríðhækkun, án anjónabils (þ.e. bíkarbónatlækkun í sermi niður fyrir eðlileg viðmiðunarmörk, án langvinnrar öndunarblóðlýtingar) hefur verið tengd við Zonegran meðferð. Efnaskiptablóðsýringin verður vegna taps bíkarbónats um nýru af völdum hömlunar zonisamíðs á kolsýruanhýdrasa. Slík truflun á jónajafnvægi hefur komið fram þegar Zonegran hefur verið notað í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og einnig eftir að lyfið var markaðssett. Yfirleitt kemur efnaskiptablóðsýring af völdum zonisamíðs fram fljótlega eftir að meðferð er hafin en dæmi eru um að það geti gerst hvenær sem er meðan á meðferð stendur. Bíkarbónatlækkun er yfirleitt

lítill – í meðallagi (meðallækkun er u.þ.b. 3,5 mEq/l þegar notaður er 300 mg skammtur á sólarhring hjá fullorðnum) en í mjög sjaldgæfum tilfellum geta sjúklingar fundið fyrir mun meiri lækkun. Meðferðir eða aðstæður sem geta valdið blóðsýringu (svo sem nýrnasjúkdómur, alvarlegir öndunarferasjúkdómar, síflog, niðurgangur, skurðaðgerð, ketónmyndandi mataræði eða lyf) geta bætt við bikarbonsatlækkandi áhrif zonisamíðs.

Hættan á efnaskiptablóðsýringu af völdum zonisamíðs virðist vera tíðari og alvarlegri hjá yngri sjúklingum. Viðeigandi mat og eftirlit skal haft með bikarbonsatþéttni í sermi hjá sjúklingum sem taka zonisamíð og hafa undirliggjandi sjúkdóma sem gætu aukið hættuna á blóðsýringu, hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á aukaverkunum vegna blóðsýringar og hjá sjúklingum sem hafa einkenni sem benda til efnaskiptablóðsýringar. Ef efnaskiptablóðsýring kemur fram og er viðvarandi skal íhuga að minnka skammta af Zonegran eða hætta meðferðinni (með því að minnka skammta smám saman eða minnka meðferðarskammtinn) þar sem það getur valdið beinrýrnun. Ef ákvörðun er tekin um að halda áfram Zonegran meðferð þrátt fyrir viðvarandi blóðsýringu skal íhuga meðferð með basa.

Zonegran ætti að nota með varúð hjá fullorðnum sjúklingum sem fá samtímis meðferð með kolsýruanhýdrasahemlum, svo sem tópiramati eða asetazolamíði, þar eð ónóg gögn eru fyrir hendi til að útiloka lyfhrifamiliverkanir (sjá einnig kafla 4.4, Börn, og kafla 4.5).

Efnaskiptablóðsýring getur hugsanlega leitt til ofstigs í blóði (hýperammónímía), sem skýrt hefur verið frá með eða án heilakvilla meðan á meðferð með zonisamíði stendur. Hættan á hyperammónímíu getur aukist hjá sjúklingum sem taka önnur lyf á sama tíma, sem geta valdið hýperammónímíu í blóði (t.d. valproate), eða sem eru með undirliggjandi þvagrásartruflanir eða skerta hvatberaverkun í lifur. Mælt er með því að huga hyperammónímíu heilakvilla og mæla magn ammoníaks í þeim sjúklingum sem þróa með sér óútskýrðan svefnhöfga eða breytingu á andlegu ástandi meðan á meðferð með zonisamíði stendur.

Hitaslag

Tilvik af minni svitamyndun og hækkuðum líkamshita hafa verið tilkynnt, einkum hjá börnum (sjá ítarleg varnaðarorð í kafla 4.4, Börn). Aðgát skal viðhöfð hjá fullorðnum þegar Zonegran er ávísað ásamt öðrum lyfjum sem útsetja sjúklinga sjúkdómum sem tengjast hita, svo sem kolsýruanhýdrasahemlum og andkólínvirkum lyfjum (sjá einnig kafla 4.4, Börn).

Brisbólga

Hjá sjúklingum sem taka Zonegran og fá klínísk einkenni um brisbólgu er mælt með að fylgst sé með magni brislíþasa og amýlasa. Ef brisbólga greinist, án þess að önnur orsök sé augljós, er mælt með því að hugleitt verði að stöðva meðferð með Zonegran og grípa til viðeigandi meðferðar.

Rákvöðvalýsa

Hjá sjúklingum, sem gefið er Zonegran og finna fyrir alvarlegum vöðvaverkjum og/eða vöðvamáttleysi, ásamt eða án sótthita, er mælt með því að könnuð séu merki um vöðvaskaða, þ.m.t. magn kreatínfosfókínasa og aldólasa í sermi. Ef þéttni þessara efna hefur hækkað, og önnur orsök er ekki augljós, svo sem áverkar eða alflog, er mælt með því að hugleitt verði að stöðva meðferð með Zonegran og grípa til viðeigandi meðferðar.

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Zonegran stendur og í einn mánuð eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.6). Zonegran má ekki nota hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn nema brýna nauðsyn beri til og aðeins ef ávinningur fyrir móðurina er talinn réttlæta hættuna fyrir fóstrið. Konur á barneignaraldri sem meðhöndlaðar eru með zonisamíði skulu fá læknisfræðilega sérfræðiráðgjöf. Konan skal vera fyllilega

upplýst um og skilja hugsanleg áhrif Zonegran á fóstrið og ræða skal áhættuna á móti ávinningnum við sjúklinginn áður en meðferð er hafin. Áður en meðferð með Zonegran er hafin hjá konu á barneignaraldri skal íhuga þungunarpróf. Ef þungun er fyrirhuguð þurfa konur að hitta sérfræðinginn til að endurmeta meðferðina með Zonegran og íhuga aðra meðferðarmöguleika fyrir getnað og áður en hætt er á getnaðarvörn. Konum á barneignaraldri skal ráðlagt að hafa tafarlaust samband við lækinn ef konan verður þunguð eða telur að hún gæti verið þunguð og tekur Zonegran. Læknar, sem gefa sjúklingum Zonegran, ættu að leitast við að tryggja að sjúklingar séu að fullu upplýstir um nauðsyn þess að nota viðeigandi öruggar getnaðarvarnir og beita klínískri dómgreind við mat á því hvort getnaðarvarnartöflur, eða skammtar innihaldsefna getnaðarvarnartaflna, séu viðeigandi miðað við klínískt ástand viðkomandi sjúklings.

Líkamsþyngd

Zonegran kann að valda þyngdartapi. Ef sjúklingur léttist, eða er of léttur meðan meðferð með lyfinu fer fram, kemur til greina að ráðleggja fæðubótarefni eða aukna neyslu matar. Ef um er að ræða verulegt og óæskilegt þyngdartap kemur til greina að stöðva gjöf Zonegran. Þyngdartap getur hugsanlega verið alvarlegra hjá börnum (sjá kafla 4.4, Börn).

Börn

Ofangreind varnaðarorð og varúðarreglur gilda einnig um unglinga og börn. Neðangreind varnaðarorð og varúðarreglur eiga sérstaklega við um börn og unglinga.

Hitaslag og vökvapurð

Forvarnir gegn ofhitnun og vökvapurð hjá börnum

Zonegran getur valdið því að börn svitni minna og ofhitni, ef barnið fær ekki viðeigandi meðferð getur það valdið heilaskemmdum og dauða. Hættan er mest hjá börnum, sérstaklega í heitu veðri.

Þegar barn tekur Zonegran:

- Skal halda barninu kældu, einkum í heitu veðri
- Verður barnið að forðast mikla hreyfingu, einkum þegar heitt er í veðri
- Skal barnið drekka mikið af köldu vatni
- Má barnið ekki taka nein eftirfarandi lyf:

kolsýruanhýdrasahemla (svo sem topíramat og asetazólamíð) og andkólnvirk lyf (svo sem klómipramín, hýdroxýzín, dífenhýdrámín, halóperídól, imipramín og oxybútýnín).

EF VART VERÐUR VIÐ EINHVER AF EFTIRFARANDI EINKENNUM ÞARFNAST BARNIÐ BRÁÐRAR LÆKNISAÐSTOÐAR:

Húð barnsins verður mjög heit og það svitnar lítið eða ekkert, barnið verður ringlað, fær vöðvakrampa, hraðan hjartslátt eða andardrátt.

- Farðu með barnið á svalan, skuggsælan stað
- Kældu húð barnsins með vatni
- Gefðu barninu kalt vatn að drekka

Tilvik minni svita og hækkaðs líkamshita hafa aðallega verið tilkynnt hjá börnum. Hitaslag sem krafðist meðferðar á sjúkrahúsi greindist í sumum tilfellum. Tilkynnt hefur verið um hitaslag sem krafðist meðferðar á sjúkrahúsi og leiddi til dauða. Flest tilvik voru tilkynnt á tímabilum þegar heitt var í veðri. Læknar skulu ræða við sjúklingana og umönnunaraðila þeirra um hversu alvarlegt hitaslag getur verið, við hvaða aðstæður það getur átt sér stað og til hvaða aðgerða skal grípa ef einkenni koma fram. Benda skal sjúklingum eða umönnunaraðilum þeirra á að þeir verða að viðhalda nægjanlegu vökvamagni í líkamanum og forðast mikinn hita og mikið líkamlegt erfiði, eftir ástandi sjúklingsins. Læknar sem ávísa lyfinu skulu vekja athygli sjúklinga á barnsaldri og foreldra/umönnunaraðila þeirra á ráðleggingum í fylgiseðlinum um forvarnir gegn hitaslagi og ofhitnun hjá börnum. Ef einkenni

vökvæpurðar, minnkaðrar svitamyndunar eða hækkaðs líkamshita koma fram skal íhuga að hætta notkun Zonegran.

Hjá börnum skal ekki nota Zonegran samtímis öðrum lyfjum sem gera sjúklinga viðkvæmari fyrir truflunum eða sjúkdómum tengdum háu hitastigi; á meðal slíkra lyfja eru kolsýruanhýdrasahemlar og andkólínvirk lyf.

Líkamsþyngd

Þyngdartap sem leiddi til versnunar á almennu líkamsástandi, ásamt því að flogaveikilyf voru ekki tekin, hefur verið tengt banvænum tilvikum (sjá kafla 4.8). Ekki er mælt með Zonegran fyrir börn undir eðlilegri þyngd miðað við aldur og hæð (skilgreining í samræmi við flokkun Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar á líkamsþyngdarstuðlum sem eru aðlagðir eftir aldri) eða með minnkaða matarlyst.

Tíðni minnkaðrar líkamsþyngdar er í samræmi milli aldurshópa (sjá kafla 4.8); en í ljósi þess hve alvarlegt þyngdartap getur verið hjá börnum skal hafa eftirlit með líkamsþyngd hjá þessum hópi. Íhuga skal að nota fæðubótarefni eða auka fæðuinntöku ef líkamsþyngd sjúklingsins eykst ekki í samræmi við vaxtarlínurit; að öðrum kosti skal hætta notkun Zonegran.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem eru minna en 20 kg að þyngd. Því skal gæta varúðar við meðferð barna 6 ára og eldri sem eru minna en 20 kg að þyngd. Langtímaáhrif þyngdartaps hjá börnum á vöxt og þroska eru óþekkt.

Efnaskiptablóðsýring

Hættan á efnaskiptablóðsýringu af völdum zonisamíðs virðist vera tíðari og alvarlegri hjá börnum og unglingum. Viðeigandi mat og eftirlit skal haft með bíkarbónatþéttni í sermi hjá þessum hópi (sjá ítarleg varnaðarorð í kafla 4.4 – Efnaskiptablóðsýring; sjá tíðni bíkarbónatlækkunar í kafla 4.8). Langtímaáhrif bíkarbónatlækkunar á vöxt og þroska eru óþekkt.

Zonegran skal ekki nota hjá börnum sem eru á meðferð með öðrum kolsýruanhýdrasahemlum, svo sem tópiramati og asetazolamíði (sjá kafla 4.5).

Nýrnasteinar

Nýrnasteinar hafa myndast hjá börnum (sjá ítarleg varnaðarorð í kafla 4.4 – Nýrnasteinar). Sumir sjúklingar, einkum þeir sem hætt er við nýrnasteinamyndun, kunna að vera í aukinni hættu á að fá nýrnasteina og tengd einkenni, svo sem nýrnakveisu, nýrnaveik eða síðuverk. Nýrnasteinamyndun getur leitt til langvinnra nýrnaskemmda. Á meðal áhættuþátta fyrir nýrnasteinamyndun eru fyrri steinmyndun, fjölskyldusaga um nýrnasteinamyndun og óeðlilega mikið kalsíum í þvagi. Enginn af þessum þáttum segir með vissu fyrir um steinmyndun við meðferð með zonisamíði. Aukin vökvaneysla og þvagmyndun kann að hjálpa til við að draga úr hættu á steinmyndun, einkum hjá þeim sem hafa tiltekna áhættuþætti. Læknirinn skal ákveða hvort framkvæma skuli nýrnaómskoðun. Finnist nýrnasteinar skal hætta notkun Zonegran.

Truflun á lifrarstarfsemi

Hækkuð gildi gall- og lifrabreyta svo sem alanín-amínótransferasa (ALT), aspartat-amínótransferasa (AST), gamma-glútámýltransferasa (GGT) og bílírúbíns hafa komið fram hjá börnum og unglingum, án nokkurs skýrs mynsturs í gildum sem mælst hafa ofan efri eðlilegra marka. Leiki grunur á aukaverkunum á lifur skal samt sem áður meta lifrarstarfsemi og íhuga að hætta meðferð með Zonegran.

Vitsmunastarfsemi

Vitsmunaskerðing hjá sjúklingum með flogaveiki hefur verið tengd undirliggjandi meingerð og/eða meðferð með flogaveikislyfjum. Í samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var á zonisamíði hjá börnum og unglingum var hlutfall sjúklinga með vitsmunaskerðingu hærra í zonisamíð-hópnum en í lyfleysuhópnum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif Zonegran á cýtókróm-P450-ensím

Í *in vitro* rannsóknum á lifrarfrymisögnum (microsomes) úr mönnum hefur komið fram lítil sem engin (< 25%) hömlun á cýtókróm-P450-ísóensímunum 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 við þéttni óbundins zonisamíðs sem er u.þ.b. tvöföld klínískt mikilvæg sermisþéttni eða hærri. Því er ekki búist við að Zonegran hafi áhrif á lyfjahvörf annarra lyfja með cýtókróm-P450-miðluðum ferlum eins og fram kemur með karbamasepíni, fenýtóíni, etínýlestradíoli og desípramíni *in vivo*.

Hugsanleg áhrif Zonegran á önnur lyf

Flogaveikilyf

Hjá flogaveikisjúklingum hafði meðferð með Zonegran, við jafnvægi, engin klínískt marktæk lyfjahvarfafraðileg áhrif á karbamasepín, lamótrigín, fenýtóín eða natríumvalpróat.

Getnaðarvarnatöflur

Í klínískum rannsóknum á heilbrigðum einstaklingum hafði meðferð með Zonegran, við jafnvægi, ekki nein áhrif á sermisþéttni etínýlestradíols eða noretísteróns frá samsettum getnaðarvarnatöflum.

Kolsýruanhýdrasahemlar

Nota skal Zonegran með varúð hjá fullorðnum sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með kolsýruanhýdrasahemlum svo sem tópiramati og asetazólamíði. Ekki eru fyrir hendi fullnægjandi gögn sem útiloka milliverkun lyfhrifa (sjá kafla 4.4).

Zonegran skal ekki nota hjá börnum sem eru á meðferð með öðrum kolsýruanhýdrasahemlum, svo sem tópiramati og asetazólamíði (sjá kafla 4.4, Börn).

P-gp hvarfefni

Rannsókn á rannsóknastofu (*in vitro*) leiðir í ljós að zonisamíð er vægur hemill á P-gp (MDR1) með IC₅₀ 267 μmól/l og fræðilegur möguleiki er á því að zonisamíð hafi áhrif á lyfjahvörf efna sem eru P-gp hvarfefni. Viðhafa ber varúð við upphaf og lok meðferðar með zonisamíði og ef zonisamíðskammti er breytt hjá sjúklingum sem einnig eru gefin lyf sem eru P-gp hvarfefni (t.d. digoxín, kínidín).

Hugsanlegar milliverkanir lyfja sem hafa áhrif á Zonegran

Í klínískum rannsóknum hafði samtímis gjöf lamótrigíns engin merkjanleg áhrif á lyfjahvörf zonisamíðs. Gjöf Zonegran ásamt öðrum lyfjum, sem kunna að valda nýrnasteinamyndun, getur valdið aukinni hættu á nýrnasteinum og því ætti að varast samtímis gjöf slíkra lyfja.

Zonisamíð hvarfast að hluta af völdum CYP3A4 (rýrisskiptingar) en einnig af völdum N-asetýltransferasa og við glúkúrónsýrutengingu; því kunna efni, sem geta virkjað eða hamlað slíkum ensímum, haft áhrif á lyfjahvörf zonisamíðs.

- Virkjun ensíma: Útsetning fyrir zónísamíði er minni hjá flogaveikisjúklingum sem gefin eru lyf sem virkja CYP3A4, svo sem fenýtóín, karbamasepín og fenóbarbítón. Ólíklegt er talið að slík áhrif séu klínískt marktæk þegar Zonegran er bætt við yfirstandandi meðferð; hins vegar geta komið fram breytingar á þéttni zonisamíðs ef samtímis gjöf flogaveikilyfja sem virkja CYP3A4 eða annarra lyfja er stöðvuð eða hafin, eða skammturinn aðlagður, og þá kann að reynast nauðsynlegt að aðlaga skammt Zonegran sem gefinn er. Rifampísín er öflugur CYP3A4-virkir. Ef samtímisgjöf reynist nauðsynleg ber að hafa nákvæmt eftirlit með sjúklingnum og aðlaga skammt Zonegran og annarra CYP3A4 hvarfefna eftir þörfum.
- CYP3A4-hömlun: Samkvæmt klínískum gögnum virðast þekktir sértækir og ósértækir CYP3A4-hemlar ekki hafa klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvarfafraðilegar breytur m.t.t. útsetningar fyrir zonisamíði. Gjöf annaðhvort ketókónasóls (400 mg/sólarhring) eða címetidíns

(1.200 mg á sólarhring), við jafnvægi, hafði engin mikilvæg klínísk áhrif á lyfjahvarfarafræði stakra skammta af zonisamíði sem gefnir voru heilbrigðum einstaklingum. Því ætti ekki að reynast nauðsynlegt að breyta Zonegran-skömmtum þegar lyfið er gefið ásamt þekktum CYP3A4-hemlum.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Zonegran stendur og í einn mánuð eftir að meðferð lýkur.

Zonegran má ekki nota hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn nema brýna nauðsyn beri til og aðeins ef ávinningur fyrir móðurina er talinn réttlæta hættuna fyrir fóstrið. Konur á barneignaraldri sem eru á meðferð með zonisamíði skulu fá sérfræðiráðgjöf. Konan skal vera fyllilega upplýst um og skilja hugsanleg áhrif Zonegran á fóstrið og ræða skal þessa áhættu við sjúklinginn í tengslum við ávinninginn áður en meðferð hefst. Íhuga skal þungunarpróf hjá konum á barneignaraldri áður en meðferð með zonisamíði hefst. Ef þungun er fyrirhuguð þurfa konur að hitta sérfræðinginn til að endurmeta meðferðina með zonisamíði og íhuga aðra meðferðarmöguleika fyrir getnað og áður en hætt er á getnaðarvörn.

Eins og við á um öll flogaveikilyf skal forðast að hætta meðferð með zonisamíði snögglega, þar eð slíkt kann að valda tilfallandi flogaköstum sem gætu haft alvarlegar afleiðingar fyrir bæði móðurina og ófædda barnið. Hætta á fæðingargalla barns er tvöföld til þreföld hjá mæðrum sem gefið er flogaveikilyf. Algengustu fæðingargallar sem tilkynnt hefur verið um eru skarð í vör, vansköpun í hjarta- og æðakerfi og galli í fósturmænu. Meðferð með mörgum flogaveikilyfjum kann að valda meiri hættu á meðfæddri vansköpun en einlyfjameðferð.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Zonegran á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hjá mönnum er hugsanleg áhætta á alvarlegum meðfæddum vansköpunum og taugaproskaröskunum ekki þekkt.

Gögn úr skráningarrannsókn benda til aukins hlutfalls nýbura með lága fæðingarþyngd, fyrirbura eða léttbura (small for gestational age, SGA). Þessi aukning frá u.þ.b. 5% til 8% fyrir nýbura með lága fæðingarþyngd, u.þ.b. 8% til 10% fyrir fyrirbura og u.þ.b. 7% til 12% fyrir léttbura, allt samanborið við mæður sem eru á einlyfjameðferð með lamótrigíni.

Zonegran má ekki nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til að mati læknisins og aðeins ef ávinningur fyrir móðurina er talinn réttlæta hættuna fyrir fóstrið. Ef Zonegran er ávísað á meðgöngu, skal upplýsa sjúklinga um hugsanlegan fósturskaða og mælt er með notkun á virkum lágmarksskammti ásamt nákvæmu eftirliti.

Brjóstgjöf

Zonisamíð skilst út í brjóstamjólk; þéttni í brjóstamjólk er svipuð þéttni í plasma móður. Taka þarf ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Zonegran. Vegna þess hve lengi zonisamíð helst í líkamanum má ekki hefja brjóstgjöf fyrr en einum mánuði eftir að meðferð með Zonegran lýkur.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif zonisamíðs á frjósemi manna. Dýrarannsóknir hafa sýnt breytingar á frjósemisbreytum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar, þar sem sumir sjúklingar kunna að finna til syfju eða erfiðleika með einbeitingu, einkum á fyrri stigum meðferðar eða eftir að skammtur hefur verið aukinn skal ráðleggja sjúklingum að viðhafa varúð við athafnir sem krefjast mikillar árvekni, svo sem við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggislýsingum

Zonegran hefur verið gefið fleiri en 1.200 sjúklingum í klínískum rannsóknum, og af þeim fengu fleiri en 400 Zonegran í a.m.k. 1 ár. Auk þess hefur fengist víðtæk reynsla af zonisamíði eftir markaðssetningu í Japan síðan 1989 og í Bandaríkjunum síðan 2000.

Zonegran er bensísoxasólafleiða sem inniheldur súlfónamíðhóp. Alvarlegar aukaverkanir af völdum ónæmissvörunar, sem koma fram í tengslum við töku lyfja sem innihalda súlfónamíðhóp, eru m.a. útbrot, ofnæmisviðbrögð og alvarlegar breytingar á blóðmynd, þ.m.t. vanmyndunarblóðleysi sem getur örsjaldan verið banvænt (sjá kafla 4.4).

Algengustu aukaverkanir í samanburðarrannsóknum með viðbótarmeðferð voru svefnhöfgi, sundl og lystarleysi. Algengustu aukaverkanirnar í slembiraðaðri samanburðarrannsókn á einlyfjameðferð þar sem gerður var samanburður á zonisamíði og karbamasepín forðalyfi voru lækkun bikarbónats, minnkuð matarlyst og þyngdartap. Tíðni verulega óeðlilegrar lækkunar bikarbónats í sermi (lækkun niður í minna en 17 mEq/l og um meira en 5 mEq/l) var 3,8%. Tíðni verulegs þyngdartaps, um 20% eða meira var 0,7%.

Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

Aukaverkanir tengdar Zonegran, sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum og könnunum eftir markaðssetningu, eru birtar í töflu hér að neðan. Tíðnin er tilgreind samkvæmt eftirfarandi reglu:

Mjög algengar	≥ 1/10
Algengar	≥ 1/100 til < 1/10
Sjaldgæfar	≥ 1/1.000 til < 1/100
Mjög sjaldgæfar	≥ 1/10.000 til < 1/1.000
Koma örsjaldan fyrir	< 1/10.000
Tíðni ekki þekkt	Ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

Tafla 4 Aukaverkanir tengdar Zonegran sem komið hafa fram þegar það var notað til viðbótarmeðferðar í klínískum rannsóknum og könnunum eftir markaðssetningu

Flokkun eftir líffærum (MedDRA-flokkun)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Lungnabólga Þvagfærasýking	

Flokkun eftir líffærum (MedDRA-flokkun)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Blóð og eitlar		Flekkblæðing		Kyrningaþurrð Vanmyndunarblóðleysi Hvítfrumnafjölgun Hvítkornafæð Eitlastækkarir Blóðfrumnafæð Blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi		Ofnæmi		Lyfjatengt ofnæmisheilkenni Lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og almennum einkennum
Efnaskipti og næring	Lystarleysi		Kalíumskortur í blóði	Efnaskiptablóðsýring Nýrnarþrúblóðsýring
Geðræn vandamál	Æsingur Skapstygð Ringlun Þunglyndi	Geðsveiflur Kvíði Svefnleysi Geðrof	Reiði Árásargirni Sjálfsvígshugsanir Tilraun til sjálfsvígs	Ofskynjanir
Taugakerfi	Ósamhæfðar hreyfingar Sundl Minnis-skerðing Svefnhöfgi	Hæg hugsun (bradyphrenia) Athyglustruflun Augntin Náladofi Taltruflun Skjálfti	Krampi	Minnisleysi Dá Alflog Vöðvaslensheilkenni Illkynja sefunarheilkenni Síflog
Augu	Tvísýni			Þrönghornsgláka Augnverkur Nærsýni Þokusýn Minnkuð sjónskerpa
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti				Mæði Ásvelgingslungnabólga Öndunarfærakvilli Ofnæmislungnabólga
Meltingarfæri		Kviðverkir Hægðatregða Niðurgangur Meltingartruflanir Ógleði	Uppköst	Brisbólga
Lifur og gall			Gallblöðrubólga Gallsteinar	Lifrarfrumuskemmd
Húð og undirhúð		Útbrot Kláði Hármissir		Svitaleysi Regnbogaroðasótt Stevens-Johnson heilkenni Drep í húðþekju

Flokkun eftir líffærum (MedDRA-flokkun)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Stoðkerfi og stoðvefur				Rákvöðvalýsa
Nýru og þvagfæri		Nýrnasteina-myndun	Nýrnasteinn	Vatnsnýra Nýrnabilun Óeðlilegt þvag
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta Flensulík einkenni Sótthiti Bjúgur í útlimum		
Rannsóknaniðurstöður	Bíkarbónat-lækkun	Þyngdartap		Aukning kreatínkínasa í blóði Aukning kreatíníns í blóði Aukið þvagefni í blóði Óeðlileg lifrarpróf
Áverkar og eitranir				Hitaslag

Auk þess eru einstök dæmi um óútskýrðan skyndidauða flogaveikisjúklinga (SUDEP) við gjöf á Zonegran.

Tafla 5 Aukaverkanir í slembiraðaðri samanburðarrannsókn á einlyfjameðferð þar sem gerður var samanburður á zonisamíði og karbamasepín forðalyfi

Flokkun eftir líffærum (MedDRA fagorð†)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Þvagfærasýking Lungnabólga
Blóð og eitlar			Hvítkornafæð Blóðflagnafæð
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst	Kalíumskortur í blóði
Geðræn vandamál		Æsingur Þunglyndi Svefnleysi Skapsveiflur Kvíði	Ringlun Brátt geðrof Árásargirni Sjálfsvígshugsanir Ofskynjanir
Taugakerfi		Ósamhæfðar hreyfingar Sundl Minnisskerðing Svefnhöfgi Hæg hugsun Athyglustruflun Náladofi	Augntin Taltruflanir Skjálfti Krampi
Augu		Tvísýni	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Öndunarfærakvilli

Flokkun eftir líffærum (MedDRA fagorð†)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Meltingarfæri		Hægðatregða Niðurgangur Meltingartruflanir Ógleði Uppköst	Kviðverkir
Lifur og gall			Bráð gallblöðrubólga
Húð og undirhúð		Útbrot	Kláði Flekkblæðingar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Preyta Sóttthiti Skapstyggð	
Rannsóknaniðurstöður	Bíkarbónat-lækkun	Þyngdartap Aukning kreatínínasa í blóði Aukning alanín amínótransferasa Aukning aspartat amínótransferasa	Óeðlilegar niðurstöður greiningar á þvagi

† MedDRA útgáfa 13.1

Viðbótarupplýsingar um sérstaka hópa

Aldraðir

Heildargreining á upplýsingum um öryggi hjá 95 öldruðum sjúklingum sýndi hlutfallslega hærri tíðni tilkynninga um þjúg í útlimum og kláða í samanburði við fullorðna.

Upplýsingar fengnar eftir markaðssetningu benda til þess að tíðni tilkynninga um Stevens-Johnson heilkenni og lyfjatengt ofnæmisheilkenni sé hærri hjá sjúklingum 65 ára og eldri en hjá sjúklingum almennt.

Börn

Lýsing aukaverkana zonisamíðs hjá börnum á aldrinum 6 til 17 ára í klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu var í samræmi við lýsinguna fyrir fullorðna. Á meðal 465 þátttakenda í gagnagrunninum um öryggi barna (þ. á m. 67 þátttakendur til viðbótar úr framhaldsfasa klínísku samanburðarrannsóknarinnar) urðu 7 dauðsföll (1,5%; 14,6/1000 mannaár): 2 tilvik sífloga (status epilepticus), þar af eitt sem tengdist miklu þyngdartapi (10% innan 3 mánaða) hjá þátttakanda undir eðlilegri þyngd ásamt því að flogaveikilyf voru svo ekki tekin; 1 tilvik höfuðáverka/margúls (haematoma); og 4 dauðsföll hjá þátttakendum sem voru þegar með starfræna skerðingu á taugastarfsemi af ýmsum orsökum (2 tilvik sýklasóttar/líffærabilunar vegna lungnabólgu, 1 óútskýrður skyndidauði flogaveikissjúklings (SUDEP) og 1 tilvik höfuðáverka). Samtals 70,4% af börnum sem fengu zonisamíð í samanburðarrannsókninni eða opinni framhaldsrannsókn hennar voru með a.m.k. eina mælingu bíkarbónats fyrir neðan 22 mmól/l sem kom fram í meðferðinni. Bíkarbónatgildi mældust einnig lág í langan tíma (miðgildi 188 dagar). Heildargreining á öryggisupplýsingum 420 barna (183 þátttakenda á aldrinum 6 til 11 ára og 237 þátttakenda á aldrinum 12 til 16 ára, þar sem meðaltími meðferðar var u.þ.b. 12 mánuðir) hefur sýnt tiltölulega hærri tíðni lungnabólgu, vökvaþurrðar, minni svita, óeðlilegra lifrarprófa, miðeyrabólgu, kokbólgu, skútubólgu og sýkingar í efri öndunarvegi, hósta, blóðnasa og nefslímubólgu, kviðverkja, uppkasta, útbrot og exems og hita samanborið við fullorðna (einkum hjá þátttakendum yngri en 12 ára) og, með lágri tíðni, minnisleysis, aukins kreatíníns, eitlastækkana og blóðflagnafæðar. Tíðni minnkaðrar líkamsþyngdar um 10% eða meira var 10,7% (sjá kafla 4.4). Í sumum tilvikum minnkaðrar líkamsþyngdar varð töf á því að viðkomandi einstaklingur kæmist upp á næsta Tanner-stig og á beinþroska.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Dæmi eru um ofskömmtnun fyrir slysi eða af ráðnum hug hjá fullorðnum sjúklingum og börnum. Í sumum tilvikum var ofskömmtnun einkennalaus, einkum ef hún leiddi til uppkasta eða magaskolunar án tafar. Í öðrum tilvikum komu fram einkenni í kjölfar ofskömmtnunar, t.d. svefnhöfði, ógleði, magabólga, augntín, vöðvaykkjakrampi, dá, hægláttur, minnkuð nýrnastarfsemi, lágþrýstingur og öndunarbæling. Skráð var mjög há plasmabéttni, 100,1 µg/ml af zonisamíði u.þ.b. 31 klst. eftir að sjúklingur tók of stóran skammt af Zonegran og klónasepami; sjúklingurinn féll í svefná og fékk öndunarbælingu en kom til meðvitundar fimm dögum síðar og ekki varð vart við nein eftirköst.

Meðferð

Ekki eru fyrir hendi nein sérstök móteitur gegn ofskömmtnun Zonegran. Ef um er að ræða grun um nýlega ofskömmtnun kemur til greina magaskolun eða örvun til uppkasta svo fremi venjulegar ráðstafanir séu gerðar til að vernda öndunarveginn. Mælt er með almennri stuðningsmeðferð, þ.m.t. tíðu eftirliti með lífsmörkum og nákvæmu eftirliti. Zonisamíð hefur langan helmingunartíma brotthvarfs og því geta áhrif þess orðið þrálát. Blóðskilun dró úr plasmabéttni zonisamíðs hjá sjúklingi með skerta nýrnastarfsemi og má telja hana meðferð við ofskömmtnun ef klínískar ábendingar eru um það, en þó hefur þetta ekki verið formlega rannsakað sem meðferð við ofskömmtnun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, önnur flogaveikilyf, ATC-flokkur: N03AX15

Zonisamíð er bensísoxasól-afleiða. Þetta er flogaveikilyf með veika kolsýruanhýdrasavirkni *in vitro*. Zonisamíð er efnafræðilega óskylt öðrum flogaveikilyfjum.

Verkunarháttur

Verkunarháttur zonisamíðs hefur ekki verið skilgreindur að fullu en það virðist verka á spennunæm natríum- og kalsíumgöng og trufla þannig samræmd taugungaskot, draga úr dreifingu flogaskota og trufla eftirfylgjandi flogavirkni. Zonisamíð hefur einnig stillandi áhrif á taugungahömlun af völdum gamma-amínósmjörksýru.

Lyfhrif

Krampaleysandi virkni zonisamíðs hefur verið metin í ýmsum líkönum, hjá allmörgum dýrategundum með framkölluðum eða náttúrulegum flogum, og virðist zonisamíð verka sem flogaleysandi lyf á breiðu sviði í slíkum líkönum. Zonisamíð kemur í veg fyrir hámarksraflostsköst og dregur úr dreifingu floganna, þ.m.t. útbreiðslu floga frá heilaberki til undirbarkarhluta, og bælir virkni á flogavaldandi upphafsstað. Gagnstætt því sem á við um fenýtóín og karbamasepín verkar zonisamíð hins vegar frekar á flog sem eiga upptök sín í heilaberki.

Verkun og öryggi

Einlyfjameðferð við hlutaflugum, með eða án almennrar útbreiðslu

Sýnt var fram á verkun zonisamíð einlyfjameðferðar í tvíblindri, jafngildis-, samanburðarrannsókn á samhliða hópum, með samanburði við karbamaxepín forðalyf hjá 583 fullorðnum einstaklingum með nýgreind hlutaflug með eða án almennrar útbreiðslu yfir í altæk krampaflog. Einstaklingarnir fengu meðferð með karbamasepíni eða zonisamíði samkvæmt slembiröðun og stóð meðferðin í allt að 24 mánuði, en það fór eftir svörun við meðferðinni. Skammtar voru auknir smám saman hjá hverjum einstaklingi í upphaflegan markskammt sem var 600 mg af karbamasepíni eða 300 mg af zonisamíði. Hjá einstaklingum sem fengu flog var skammturinn aukinn í næsta markskammt, þ.e. 800 mg af karbamasepíni eða 400 mg af zonisamíði. Hjá einstaklingum sem fengu aftur flog var skammturinn aukinn í hámarksskammt sem var 1200 mg af karbamasepíni eða 500 mg af zonisamíði. Einstaklingar sem voru án floga í 26 vikur á markskamti héldu áfram með þann skammt í aðrar 26 vikur. Helstu niðurstöður rannsóknarinnar eru settar fram í eftirfarandi töflu:

Tafla 6 Niðurstöður varðandi verkun, úr rannsókn 310 á einlyfjameðferð

	Zonisamíð	Karbamasepín		
n (ITT hópur)	281	300		
Sex mánuðir án floga			Mismunur	Öryggisbil _{95%}
PP-hópur*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% ; 3,1%
ITT-hópur	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% ; 1,4%
≤ 4 flog á 3 mánaða grunntímabili	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% ; 3,7%
> 4 flog á 3 mánaða grunntímabili	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% ; 5,6%
Tólf mánuðir án floga				
PP-hópur	67,6%	74,7%	-7,9%	-17,2% ; 1,5%
ITT-hópur	55,9%	62,3%	-7,7%	-16,1% ; 0,7%
≤ 4 flog á 3 mánaða grunntímabili	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% ; 1,3%
> 4 flog á 3 mánaða grunntímabili	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% ; 17,4%
Undirflokkur floga (6 mánuðir án floga-PP hópur)				
Öll hlutaflug	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% ; 0,0%
Einföld hlutaflug	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% ; 14,7%
Fjölpætt hlutaflug	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% ; -5,9%
Öll altæk krampaflog	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% ; 6,0%
Síðkomin krampaflog	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% ; 7,1%
Altæk krampaflog	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% ; 10,5%

PP = Hópur skv. meðferðaráætlun (Per Protocol); ITT = Hópur skv. meðferðarákvörðun (Intent To Treat)

*Aðalendapunktur

Viðbótarmeðferð við hlutaflogum, með eða án almennrar útbreiðslu hjá fullorðnum

Hjá fullorðnum hefur verið sýnt fram á verkun Zonegran í fjórum tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu í allt að 24 vikur með annaðhvort einum eða tveimur skömmtum á sólarhring. Rannsóknirnar sýna að meðalminnkun á tíðni hlutafloga tengist Zonegran-skammti með viðvarandi verkun við 300-500 mg skammta á sólarhring.

Börn

Viðbótarmeðferð við hlutaflogum, með eða án almennrar útbreiðslu, hjá unglíngum og börnum (6 ára og eldri)

Hjá börnum (6 ára og eldri) hefur verið sýnt fram á virkni zonisamíðs í tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu með 207 þátttakendum og allt að 24 vikna meðferðartíma. Tíðni floga lækkaði um 50% eða meira frá upphafsgildi á því 12 vikna tímabili sem stöðugur skammtur var gefinn hjá 50% þátttakenda sem fengu meðferð með zonisamíði og 31% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Sértæk öryggisvandamál sem komu upp í barnarannsóknunum voru: minnkuð matarlyst og þyngdartap, bíkarbónatlækkun, aukin hætta á nýrnasteinum og vökvapurrd. Öll þessi áhrif og einkum þyngdartap kunna að vera skaðvænleg fyrir vöxt og þroska, og kunna að leiða til almennrar heilsuhnignunar. Í heild eru upplýsingar um áhrif á langtímavöxt og þroska takmarkaðar.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Zonisamíð frásogast nær algjörlega eftir inntöku og verður hámarkspéttni að jafnaði í sermi eða plasma innan 2-5 klst. frá gjöf. Talið er að fyrstu umferðar umbrot séu hverfandi lítil. Heildaraðgengi lyfsins telst vera u.þ.b. 100%. Neysla matar hefur ekki áhrif á aðgengi eftir inntöku, en þó kann að verða einhver bið á hámarkspéttni í plasma og sermi.

Flatarmál undir ferli zonisamíðs (AUC) og hámarkspéttni (C_{max}) jukust nær línulega eftir stakan skammt á skammtabilinu 100-800 mg, og eftir marga skammta á skammtabilinu 100-400 mg einu sinni á sólarhring. Aukning við jafnvægi var örlítið meiri en búist hafði verið við miðað við skammtastærð, líklega sökum mettanlegrar bindingar zonisamíðs við rauð blóðkorn. Jafnvægi náðist innan 13 daga. Uppsöfnun verður örlítið meiri en búist var við miðað við stakan skammt.

Dreifing

Zonisamíð er 40-50% bundið plasmaprótínunum manna og hafa *in vitro* rannsóknir leitt í ljós að nærvera ýmissa flogaveikilyfja (þ.e. fenýtóíns, fenóbarbítóns, karbamasepíns og natríumvalpróats) hefur engin áhrif á það. Dreifingarrúmmálið er um 1,1-1,7 l/kg hjá fullorðnum, sem bendir til þess að zonisamíð dreifist víðsvegar um vefina. Hlutfall í rauðum blóðkornum miðað við plasma er u.þ.b. 15 við litla þéttni og u.þ.b. 3 við meiri þéttni.

Umbrot

Zonisamíð hvarfast einkum við rýrisskiptingu bensísoxasólhringsins í móðurlyfinu af völdum CYP3A4 og myndast þá 2-súlfamóýlasetýlfenól (SMAP), en einnig með N-asetýlerun. Auk þess geta móðurlyfið og 2-súlfamóýlasetýlfenól einnig glúkúróníðtengst. Hvarfefnin, sem ekki var unnt að greina í plasmanu, hafa enga virkni gegn krömpum. Ekkert bendir til þess að zonisamíð stuðli að eigin efnaskiptum.

Brotthvarf

Úthreinsun zonisamíðs við jafnvægi eftir inntöku er u.þ.b. 0,70 l/klst. og helmingunartími brotthvarfs er u.þ.b. 60 klst. án nærveru CYP3A4-virkja. Helmingunartími brotthvarfs var óháður skammtastærð og hafði endurtekin gjöf engin áhrif á hann. Sveiflur í þéttni í sermi eða plasma á gjafabilinu eru litlar (< 30%). Meginútskilnaðarleið zonisamíðumbrotsefna og óbreytts lyfs er með þvagi. Nýrnaúthreinsun óbreytts zonisamíðs er tiltölulega lítil (u.þ.b. 3,5 ml/mín.); u.þ.b. 15-30% af skammtinum útskiljast óbreytt.

Línulegt/ólínulegt samband

Útsetning fyrir zonisamíði eykst með tímanum þar til jafnvægi næst eftir u.þ.b. 8 vikur. Við samanburð á sömu skammtastærð virðast sjúklingar með meiri líkamsþyngd hafa minni jafnvægisþéttni í sermi, en slík áhrif virðast tiltölulega lítil. Aldur (≥ 12 ár) og kyn, að lokinni aðlögun vegna áhrifa líkamsþyngdar, virðast ekki hafa nein sýnileg áhrif á útsetningu fyrir zonisamíði hjá flogaveikisjúklingum við gjöf við jafnvægi. Engin þörf er fyrir skammtaaðlögun með neinum flogaveikilyfjum, þ.m.t. CYP3A4-virkjum.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Zonisamíð lækkar 28 daga meðaltíðni floga í hlutfalli (log-linear) við meðalþéttni zonisamíðs.

Sérstakir sjúklingahópar

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hafði nýrnaúthreinsun eftir staka skammta af zonisamíði jákvæða fylgni við kreatínínúthreinsun. Flatarmál undir ferli zonisamíðs í plasma jókst um 35% hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 20 ml/mín. (sjá einnig kafla 4.2).

Sjúklingar með skerta lifrarástarfsemi: Gögn um lyfjahvörf zonisamíðs hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi hafa ekki verið rannsökuð með fullnægjandi hætti.

Eldri sjúklingar: Ekki kom fram neinn marktækur munur á lyfjahvörfum milli ungra sjúklinga (á aldrinum 21-40 ára) og eldri sjúklinga (65-75 ára).

Börn og unglíngar (5-18 ára): Takmörkuð gögn benda til þess að lyfjahvörf hjá börnum og unglíngum, sem gefið var lyfið þar til jafnvægi náðist við 1, 7 eða 12 mg/kg á sólarhring, í skiptum skömmtum, séu svipuð þeim sem eru hjá fullorðnum að lokinni aðlögun vegna líkamsþyngdar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Niðurstöður, sem komu ekki fram í klínískum rannsóknum – en komu fram hjá hundum við útsetningu fyrir svipaðu magni lyfsins og við klíníska notkun – voru breytingar á lifur (stækkun, dökkbrún aflitun, væg stækkun lifrarfrumna ásamt sammiðja flöguögnum í umfryminu og frymisbólumyndun) sem tengdust auknum efnaskiptum.

Zonisamíð hafði ekki eiturverkanir á erfðæfni og hefur ekki krabbameinsvaldandi áhrif.

Zonisamíð olli þroskatruflunum hjá músum, rottum og hundum og dauða fósturvísa hjá öpum þegar lyfið var gefið á tímabili líffæramyndunar í zonisamíðskömmtum og með plasmabéttni hjá móður svipaðri eða minni en í lækningaskömmtum hjá mönnum.

Í rannsókn á eiturverkunum endurtekinna skammta til inntöku hjá ungum rottum við útsetningu sem var svipuð og hefur komið fram hjá börnum á ráðlögðum hámarksskammti komu fram minnkuð líkamsþyngd og breytt gildi fyrir klíníska meingerð og vefjaskemmdir í nýrum auk breytinga í hegðun. Breytingar á á gildum klínískrar meingerðar og vefjaskemmda í nýrum voru taldar tengjast kolsýruanhýdrasahömlun af völdum zonisamíðs. Áhrifin á þessu skammtastigi voru afturkræf á afturbatátímabilinu. Á hærri skömmtum (2-3-föld altæk útsetning samanborið við meðferðarútsetningu) voru vefjameinafræðileg áhrif á nýru alvarlegri og aðeins afturkræf að hluta.

Flestar aukaverkanir sem komu fram hjá ungum rottum voru svipaðar þeim sem komu fram í rannsóknunum á eiturverkunum endurtekinna skammta af zonisamíði hjá fullorðnum rottum, en hýalíndropar í nýrnápíplum og tímabundinn ofvöxtur komu aðeins fram í rannsókninni á ungum rottum. Á þessu hærra skammtastigi komu fram hjá ungum rottum lækkuð gildi fyrir vöxt, lærða hegðun og þroska. Líklegt var talið að þessi áhrif væru tengd minnkaðri líkamsþyngd og ýktum lyfjafræðilegum áhrifum zonisamíðs við hámarksskammt sem þolist.

Hjá rottum kom fram fækkun á gulbúum og bólfestustöðum við útsetningu sem samsvaraði hámarksmeðferðarskammti hjá mönnum; óreglulegur tíðahringur og fækkun lifandi fóstura komu fram við þrisvar sinnum hærri útsetningargildi.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

örkristallaður sellulósi
hert jurtaolía (úr sojabaunum)
natríumlárlífsúlfat

Hylkissskel

gelatín
títantvíoxíð (E171)
gljálakk
propýlenglýkól
kalíumhýdroxíð
svart járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkningar úr pólývínýlklóríði/PVDC/áli, pakkningar með 14, 28, 56 og 84 hörðum hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

Írlandi

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/307/010

EU/1/04/307/009

EU/1/04/307/003

EU/1/04/307/012

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 10/03/2005

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21/12/2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar www.lyfjastofnun.is

1. HEITI LYFS

Zonegran 100 mg hörð hylki.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg af zonisamíði.

Hjálparefni: 0,002 mg af sólsetursgulu FCF (E110) og 0,147 mg af allúrarauðu AC (E129).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hart hylki inniheldur 3 mg af hertri jurtaolíu (úr sojabaunum).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Hvítur, ógagnsær botn með rauðu, ógagnsæju loki með áletruðu, „ZONEGRAN 100“ í svörtu.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zonegran er ætlað til:

- einlyfjameðferðar við hlutflogum, með eða án almennrar útbreiðslu, hjá fullorðnum með nýgreinda flogaveiki (sjá kafla 5.1);
- viðbótarmeðferðar við hlutflogum, með eða án almennrar útbreiðslu, hjá fullorðnum, unglíngum og börnum 6 ára og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar – fullorðnir

Skammtaaukning og viðhaldsmeðferð

Zonegran má taka eitt sér eða til viðbótar við yfirstandandi meðferð hjá fullorðnum. Skammtinn ber að stilla á grundvelli klínískra áhrifa. Ráðleggingar um skammtaaukningu og viðhaldsskammta eru í töflu 1. Sumir sjúklingar kunna að svara minni skömmtum, einkum þeir sem taka ekki lyf sem eru CYP3A4-virkjar.

Meðferð hætt

Þegar hætta skal meðferð með Zonegran á að minnka skammta smám saman (sjá kafla 4.4). Í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum voru skammtar minnkaðir um 100 mg með 1 viku millibili, samhliða aðlögun skammta af öðrum flogaveikilyfjum (þar sem það var nauðsynlegt).

Tafla 1 Fullorðnir – ráðlögð skammtaaukning og viðhaldsmeðferð

Meðferð	Skammtastillingarfasi			Venjulegur viðhaldsskammtur
	Vika 1 + 2	Vika 3 + 4	Vika 5 + 6	
Einlyfjameðferð – Nýgreindir fullorðnir sjúklingar	100 mg/sólarhring (einu sinni á sólarhring)	200 mg/sólarhring (einu sinni á sólarhring)	300 mg/sólarhring (einu sinni á sólarhring)	300 mg á sólarhring (einu sinni á sólarhring). Ef þörf er á stærri skammti: auka um 100 mg í senn með tveggja vikna millibili í allt að hámarki 500 mg.
Viðbótarmeðferð - samhliða lyfjum sem virkja CYP3A4 (sjá kafla 4.5)	Vika 1 50 mg/sólarhring (í tveimur skömmtum)	Vika 2 100 mg/sólarhring (í tveimur skömmtum)	Vika 3 til 5 Aukning um 100 mg með einnar viku millibili	300 til 500 mg á sólarhring (einu sinni á sólarhring eða í tveimur skömmtum).
- án lyfja sem virkja CYP3A4; eða þegar um skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi er að ræða	Vika 1 + 2 50 mg/sólarhring (í tveimur skömmtum)	Vika 3 + 4 100 mg/sólarhring (í tveimur skömmtum)	Vika 5 til 10 Aukning um allt að 100 mg með tveggja vikna millibili	300 til 500 mg á sólarhring (einu sinni á sólarhring eða í tveimur skömmtum). Sumir sjúklingar kunna að svara minni skömmtum.

Almennar ráðleggingar um skammta Zonegran hjá sérstökum sjúklingahópumBörn (6 ára og eldri)*Skammtaaukning og viðhaldsmeðferð*

Zonegran verður að gefa til viðbótar við yfirstandandi meðferð hjá börnum 6 ára og eldri. Skammtinn ber að stilla á grundvelli klínískra áhrifa. Ráðleggingar um skammtaaukningu og viðhaldsskammta eru í töflu 2. Sumir sjúklingar kunna að svara minni skömmtum, einkum þeir sem ekki eru á lyfjum sem virkja CYP3A4.

Læknar skulu vekja athygli sjúklinga á barnsaldri og foreldra/umönnunaraðila þeirra á innrömmuðum viðvörunarorðum fyrir sjúklinga (í fylgiseðlinum) um forvarnir gegn hitaslagi (sjá kafla 4.4: Börn).

Tafla 2 Börn (6 ára og eldri) – ráðlögð skammtaaukning og viðhaldsmeðferð

Meðferð	Skammtastillingarfasi		Venjulegur viðhaldsskammtur	
	Vika 1	Vika 2 til 8	Sjúklingar sem vega 20 til 55 kg ^a	Sjúklingar sem vega > 55 kg
Viðbótar-meðferð samhliða lyfjum sem virkja CYP3A4 (sjá kafla 4.5)	1 mg/kg/sólarhring (einu sinni á sólarhring)	Auka með vikulegu millibili um 1 mg/kg í hvert sinn	6 til 8 mg/kg/sólarhring (einu sinni á sólarhring)	300 til 500 mg/sólarhring (einu sinni á sólarhring)
- án lyfja sem virkja CYP3A4	Vika 1 + 2 1 mg/kg/sólarhring (einu sinni á sólarhring)	Vikur ≥ 3 Auka með tveggja vikna millibili um 1 mg/kg í hvert sinn	6 til 8 mg/kg/sólarhring (einu sinni á sólarhring)	300 til 500 mg/sólarhring (einu sinni á sólarhring)

Ath.:

- a. Til að tryggja að meðferðarskammti sé viðhaldið skal hafa eftirlit með þyngd barnsins og aðlaga skammtinn eftir því sem þyngd breytist upp að þyngdinni 55 kg. Skammtaáætlunin er 6-8 mg/kg/sólarhring upp að hámarksskammtinum 500 mg/sólarhring.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Zonegran hjá börnum yngri en 6 ára eða sem eru minna en 20 kg að þyngd.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem eru minna en 20 kg að þyngd. Því skal gæta varúðar við meðferð barna 6 ára og eldri sem eru minna en 20 kg að þyngd.

Ekki er alltaf mögulegt að ná nákvæmlega útreiknuðum skammti með hylkjum af þeim styrkleika af Zonegran sem fáanleg eru. Í slíkum tilfellum er því mælt með því að heildarskammturinn af Zonegran sé minnkaður eða stækkaður í næsta skammt sem hægt er að gefa með hylkjum af þeim styrkleika af Zonegran sem fáanleg eru (25 mg, 50 mg og 100 mg).

Meðferð hætt

Þegar hættu á meðferð með Zonegran skal minnka skammta smám saman (sjá kafla 4.4). Í klínískum rannsóknum hjá börnum voru skammtar minnkaðir um u.þ.b. 2 mg/kg í hvert sinn með 1 viku millibili (þ.e. í samræmi við áætlunina í töflu 3).

Tafla 3 Börn (6 ára og eldri) – ráðlögð áætlun um skammtaminnkun

Þyngd	Minnka með vikulegu millibili um:
20 – 28 kg	25 til 50 mg/sólarhring*
29 – 41 kg	50 til 75 mg/sólarhring*
42 – 55 kg	100 mg/sólarhring*
>55 kg	100 mg/sólarhring*

Ath.:

- * Allir skammtar eru einu sinni á sólarhring.

Eldra fólk

Viðhafa ber varúð við upphaf meðferðar hjá eldri sjúklingum vegna þess að takmarkaðar upplýsingar eru fyrir hendi um notkun Zonegran hjá slíkum sjúklingum. Sá sem ávísar lyfjum ætti einnig að gefa gaum að öryggisþætti Zonegran (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Viðhafa ber varúð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi þar eð takmarkaðar upplýsingar eru fyrir hendi um notkun lyfsins hjá slíkum sjúklingum og hugsanlega er þörf á hægari skammtastillingu Zonegran. Þar eð zonisamíð og umbrotsefni þess skiljast út um nýru ætti að stöðva notkun þess hjá sjúklingum sem fá bráða nýrnabilun eða þar sem fram kemur klínískt marktæk og varanleg aukning á kreatíníni í sermi.

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi kom í ljós að nýrnaúthreinsun stakra skammta af zonisamíði hafði jákvæða fylgni við kreatínínúthreinsun. Flatarmál undir ferli zonisamíðs í plasma jókst um 35% hjá einstaklingum með kreatínínúthreinsun < 20 ml/mín.

Sjúklingar með skerta lifrarástarfsemi

Ekki hafa farið fram rannsóknir á notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi. Því er ekki mælt með notkun þess hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarástarfsemi. Viðhafa ber varúð við meðferð sjúklinga með vægt skerta eða meðalskerta lifrarástarfsemi, og þörf gæti verið á hægari skammtastillingu Zonegran.

Lyfjagjöf

Zonegran hörð hylki eru til inntöku.

Áhrif matar

Zonegran má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1 eða súlfónamíðum.

Zonegran inniheldur herta jurtaolíu (úr sojabáunum). Sjúklingar sem eru með ofnæmi fyrir jarðhnetum eða soja mega ekki taka lyfið.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Óútskýrð útbrot

Alvarleg útbrot koma fram í tengslum við Zonegran-meðferð, m.a. Stevens-Johnson heilkenni.

Til greina kemur að stöðva notkun Zonegran hjá sjúklingum sem fá útbrot sem verða ekki skýrð með öðrum hætti. Fylgjast verður vel með öllum sjúklingum, sem fá útbrot á meðan þeir taka Zonegran, og sérstaklega ber að viðhafa aukna varúð hjá sjúklingum sem fá á sama tíma flogaveikilyf sem kunna sjálf að valda útbrotum á húð.

Fráhvarfsflog

Samkvæmt núverandi klínískum starfsreglum ber að draga smám saman úr skömmtum Zonegran hjá sjúklingum með flogaveiki til að forðast flogaköst þegar meðferð er stöðvuð. Ófullnægjandi gögn eru til um það hvernig hætta skal notkun flogaveikilyfja sem gefin eru samhliða, þegar tekist hefur að ná stjórn á flogum með Zonegran ásamt öðrum lyfjum, til þess að ná einlyfjameðferð með Zonegran. Þess vegna verður að gæta varúðar þegar meðferð með flogaveikilyfjum sem gefin hafa verið samhliða, er hætt.

Viðbrögð við súlfónamíði

Zonegran er bensísoxasólafléiða sem inniheldur súlfónamíðhóp. Alvarlegar aukaverkanir af völdum ónæmissvörunar, sem koma fram í tengslum við töku lyfja sem innihalda súlfónamíðhóp, eru m.a. útbrot, ofnæmisviðbrögð og alvarlegar breytingar á blóðmynd, þ.m.t. vanmyndunarblóðleysi sem getur örsjaldan verið banvænt.

Tilvik af kyrningapurð, blóðflagnafæð, hvítornafæð, vanmyndunarblóðleysi, blóðfrumnafæð og hvítfrumnafjölgun hafa verið tilkynnt. Ónógar upplýsingar liggja fyrir til að meta megi tengsl milli skammta, tímalengdar meðferðar og þessara tilvika ef um slík tengsl er að ræða.

Bráð nærsýni og síðkomin þrönghornsgláka

Greint hefur verið frá heilkenni sem samanstendur af bráðri nærsýni í tengslum við síðkomna þrönghornsgláku hjá fullorðnum sjúklingum og börnum sem fá zonisamíð. Einkennin eru m.a. skyndilega minnkuð sjónskerpa og/eða augnverkur. Augnskoðun hefur leitt í ljós nærsýni (myopia), grynkkun framhóls augans (anterior chamber shallowing), blóðsókn í auga (roða) og hækkaðan augnþrýsting. Þetta heilkenni getur tengst vökvasöfnun ofan bráhyrnu (supraciliary effusion) sem leiðir til tilfærslu augasteins og lithimnu fram á við og þar með til þrönghornsgláku. Einkenni geta komið fram innan nokkurra klukkustunda eða vikna frá upphafi meðferðar. Meðferð felst í að hætta notkun zonisamíðs eins fljótt og auðið er að mati meðferðarlæknis og gera viðeigandi ráðstafanir til að draga úr augnþrýstingi. Hækkaður augnþrýstingur af einhverri orsök, sem ekki er meðhöndlaður, getur haft alvarlegar afleiðingar, þar með talið varanlega blindu. Gæta skal varúðar þegar sjúklingar með sögu um augnsjúkdóma eru meðhöndlaðir með zonisamíði.

Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshögðun

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með flogaveikilyfjum við ýmsum ábendingum. Í safngreiningu á slembiröðuðum rannsóknnum sem gerðar voru á flogaveikilyfjum samanborið við lyfleysu kom einnig fram dálítið aukin hætta á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun. Áhættuþættirnir eru ekki þekktir og fyrirliggjandi gögn útiloka ekki möguleikann á aukinni áhættu af Zonegran.

Því skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshögðunar og íhuga viðeigandi meðferð. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) er ráðlagt að leita til læknis ef einkenna sjálfsvígshugsana eða sjálfsvígshögðunar verður vart.

Nýrnasteinar

Sumir sjúklingar, einkum þeir sem hætt er við nýrnasteinamyndun, kunna að vera í aukinni hættu á að fá nýrnasteina og tengd einkenni, svo sem nýrnakveisu, nýrnaveik eða síðuverk. Nýrnasteinamyndun getur leitt til langvinnra nýrnaskemmda. Á meðal áhættuþátta fyrir nýrnasteinamyndun eru fyrri steinmyndun, fjölskyldusaga um nýrnasteinamyndun og óeðlilega mikið kalsíum í þvagi. Enginn af þessum þáttum segir með vissu fyrir um steinmyndun við meðferð með zonisamíði. Auk þess kunna sjúklingar, sem eru að taka önnur lyf sem auka líkur á nýrnasteinamyndun, að vera í aukinni hættu. Aukin vökvaneysla og þvagmyndun kann að hjálpa til við að draga úr hættu á steinmyndun, einkum hjá þeim sem hafa tiltekna áhættuþætti.

Efnaskiptablóðsýring

Efnaskiptablóðsýring með blóðklóríðhækkun, án anjónabils (þ.e. bíkarbónatlækkun í sermi niður fyrir eðlileg viðmiðunarmörk, án langvinnrar öndunarblóðlýtingar) hefur verið tengd við Zonegran meðferð. Efnaskiptablóðsýringin verður vegna taps bíkarbónats um nýru af völdum hömlunar zonisamíðs á kolsýruanhýdrasa. Slík truflun á jónafjafnvægi hefur komið fram þegar Zonegran hefur verið notað í klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu og einnig eftir að lyfið var markaðssett. Yfirleitt kemur efnaskiptablóðsýring af völdum zonisamíðs fram fljótlega eftir að meðferð er hafin en dæmi eru um að það geti gerst hvenær sem er meðan á meðferð stendur. Bíkarbónatlækkun er yfirleitt

lítill – í meðallagi (meðallækkun er u.þ.b. 3,5 mEq/l þegar notaður er 300 mg skammtur á sólarhring hjá fullorðnum) en í mjög sjaldgæfum tilfellum geta sjúklingar fundið fyrir mun meiri lækkun. Meðferðir eða aðstæður sem geta valdið blóðsýringu (svo sem nýrnasjúkdómur, alvarlegir öndunarfærasjúkdómar, síflog, niðurgangur, skurðaðgerð, ketónmyndandi mataræði eða lyf) geta bætt við bikarbonsatlækkandi áhrif zonisamíðs.

Hættan á efnaskiptablóðsýringu af völdum zonisamíðs virðist vera tíðari og alvarlegri hjá yngri sjúklingum. Viðeigandi mat og eftirlit skal haft með bikarbonsatþéttni í sermi hjá sjúklingum sem taka zonisamíð og hafa undirliggjandi sjúkdóma sem gætu aukið hættuna á blóðsýringu, hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á aukaverkunum vegna blóðsýringar og hjá sjúklingum sem hafa einkenni sem benda til efnaskiptablóðsýringar. Ef efnaskiptablóðsýring kemur fram og er viðvarandi skal íhuga að minnka skammta af Zonegran eða hætta meðferðinni (með því að minnka skammta smám saman eða minnka meðferðarskammtinn) þar sem það getur valdið beinrýrnun. Ef ákvörðun er tekin um að halda áfram Zonegran meðferð þrátt fyrir viðvarandi blóðsýringu skal íhuga meðferð með basa.

Efnaskiptablóðsýring getur hugsanlega leitt til ofstigs í blóði (hýperammónímía), sem skýrt hefur verið frá með eða án heilakvilla meðan á meðferð með zonisamíði stendur. Hættan á hyperammónímíu getur aukist hjá sjúklingum sem taka önnur lyf á sama tíma, sem geta valdið hýperammónímíu í blóði (t.d. valproate), eða sem eru með undirliggjandi þvagrásartruflanir eða skerta hvatberaverkun í lifur. Mælt er með því að huga hyperammónímíu heilakvilla og mæla magn ammoníaks í þeim sjúklingum sem þróa með sér óútskýrðan svefnhöfga eða breytingu á andlegu ástandi meðan á meðferð með zonisamíði stendur.

Zonegran ætti að nota með varúð hjá fullorðnum sjúklingum sem fá samtímis meðferð með kolsýruanhýdrasahemlum, svo sem tópiramati eða asetazolamíði, þar eð ónóg gögn eru fyrir hendi til að útiloka lyfhrifamiliverkanir (sjá einnig kafla 4.4, Börn, og kafla 4.5).

Hitaslag

Tilvik af minni svitamyndun og hækkuðum líkamshita hafa verið tilkynnt, einkum hjá börnum (sjá ítarleg varnaðarorð í kafla 4.4, Börn). Aðgát skal viðhöfð hjá fullorðnum þegar Zonegran er ávísað ásamt öðrum lyfjum sem útsetja sjúklinga sjúkdómum sem tengjast hita, svo sem kolsýruanhýdrasahemlum og andkólínvirkum lyfjum (sjá einnig kafla 4.4, Börn).

Brisbólga

Hjá sjúklingum sem taka Zonegran og fá klínísk einkenni um brisbólgu er mælt með að fylgst sé með magni brislíþasa og amýlasa. Ef brisbólga greinist, án þess að önnur orsök sé augljós, er mælt með því að hugleitt verði að stöðva meðferð með Zonegran og grípa til viðeigandi meðferðar.

Rákvöðvalýsa

Hjá sjúklingum, sem gefið er Zonegran og finna fyrir alvarlegum vöðvaverkjum og/eða vöðvamáttleysi, ásamt eða án sótthita, er mælt með því að könnuð séu merki um vöðvaskaða, þ.m.t. magn kreatínfosfókínasa og aldólasa í sermi. Ef þéttni þessara efna hefur hækkað, og önnur orsök er ekki augljós, svo sem áverkar eða alflog, er mælt með því að hugleitt verði að stöðva meðferð með Zonegran og grípa til viðeigandi meðferðar.

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Zonegran stendur og í einn mánuð eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.6). Zonegran má ekki nota hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn nema brýna nauðsyn beri til og aðeins ef ávinningur fyrir móðurina er talinn réttlæta hættuna fyrir fóstrið. Konur á barneignaraldri sem meðhöndlaðar eru með zonisamíði skulu fá læknisfræðilega sérfræðiráðgjöf, Konan skal vera fyllilega

upplýst um og skilja hugsanleg áhrif Zonegran á fóstrið og ræða skal áhættuna á móti ávinningnum við sjúklinginn áður en meðferð er hafin. Áður en meðferð með Zonegran er hafin hjá konu á barneignaraldri skal íhuga þungunarpróf. Ef þungun er fyrirhuguð þurfa konur að hitta sérfræðinginn til að endurmeta meðferðina með Zonegran og íhuga aðra meðferðarmöguleika fyrir getnað og áður en hætt er á getnaðarvörn. Konum á barneignaraldri skal ráðlagt að hafa tafarlaust samband við lækinn ef konan verður þunguð eða telur að hún gæti verið þunguð og tekur Zonegran. Læknar, sem gefa sjúklingum Zonegran, ættu að leitast við að tryggja að sjúklingar séu að fullu upplýstir um nauðsyn þess að nota viðeigandi öruggar getnaðarvarnir og beita klínískri dómgreind við mat á því hvort getnaðarvarnartöflur, eða skammtar innihaldsefna getnaðarvarnartaflna, séu viðeigandi miðað við klínískt ástand viðkomandi sjúklings.

Líkamsþyngd

Zonegran kann að valda þyngdartapi. Ef sjúklingur léttist, eða er of léttur meðan meðferð með lyfinu fer fram, kemur til greina að ráðleggja fæðubótarefni eða aukna neyslu matar. Ef um er að ræða verulegt og óæskilegt þyngdartap kemur til greina að stöðva gjöf Zonegran. Þyngdartap getur hugsanlega verið alvarlegra hjá börnum (sjá kafla 4.4, Börn).

Börn

Ofangreind varnaðarorð og varúðarreglur gilda einnig um unglunga og börn. Neðangreind varnaðarorð og varúðarreglur eiga sérstaklega við um börn og unglunga.

Hitaslag og vökvapurð

Forvarnir gegn ofhitnun og vökvapurð hjá börnum

Zonegran getur valdið því að börn svitni minna og ofhitni, ef barnið fær ekki viðeigandi meðferð getur það valdið heilaskemmdum og dauða. Hættan er mest hjá börnum, sérstaklega í heitu veðri.

Þegar barn tekur Zonegran:

- Skal halda barninu kældu, einkum í heitu veðri
- Verður barnið að forðast mikla hreyfingu, einkum þegar heitt er í veðri
- Skal barnið drekka mikið af köldu vatni
- Má barnið ekki taka nein eftirfarandi lyf:

kolsýruanhýdrasahemla (svo sem topíramat og asetazólamíð) og andkólnvirk lyf (svo sem klómipramín, hýdroxýzín, dífenhýdrámín, halóperídól, imipramín og oxýbútýnín).

EF VART VERÐUR VIÐ EINHVER AF EFTIRFARANDI EINKENNUM ÞARFNAST BARNIÐ BRÁÐRAR LÆKNISAÐSTOÐAR:

Húð barnsins verður mjög heit og það svitnar lítið eða ekkert, barnið verður ringlað, fær vöðvakrampa, hraðan hjartslátt eða andardrátt.

- Farðu með barnið á svalan, skuggsælan stað
- Kældu húð barnsins með vatni
- Gefðu barninu kalt vatn að drekka

Tilvik minni svita og hækkaðs líkamshita hafa aðallega verið tilkynnt hjá börnum. Hitaslag sem krafðist meðferðar á sjúkrahúsi greindist í sumum tilfellum. Tilkynnt hefur verið um hitaslag sem krafðist meðferðar á sjúkrahúsi og leiddi til dauða. Flest tilvik voru tilkynnt á tímabilum þegar heitt var í veðri. Læknar skulu ræða við sjúklingana og umönnunaraðila þeirra um hversu alvarlegt hitaslag getur verið, við hvaða aðstæður það getur átt sér stað og til hvaða aðgerða skal grípa ef einkenni koma fram. Benda skal sjúklingum eða umönnunaraðilum þeirra á að þeir verða að viðhalda nægjanlegu vökvamagni í líkamanum og forðast mikinn hita og mikið líkamlegt erfiði, eftir ástandi sjúklingsins. Læknar sem ávísa lyfinu skulu vekja athygli sjúklunga á barnsaldri og foreldra/umönnunaraðila þeirra á ráðleggingum í fylgiseðlinum um forvarnir gegn hitaslagi og ofhitnun hjá börnum. Ef einkenni

vökvæþurrðar, minnkaðrar svitamyndunar eða hækkaðs líkamshita koma fram skal íhuga að hætta notkun Zonegran.

Hjá börnum skal ekki nota Zonegran samtímis öðrum lyfjum sem gera sjúklinga viðkvæmari fyrir truflunum eða sjúkdómum tengdum háu hitastigi; á meðal slíkra lyfja eru kolsýruanhýdrasahemlar og andkólínvirk lyf.

Líkamsþyngd

Þyngdartap sem leiddi til versnunar á almennu líkamsástandi, ásamt því að flogaveikilyf voru ekki tekin, hefur verið tengt banvænum tilvikum (sjá kafla 4.8). Ekki er mælt með Zonegran fyrir börn undir eðlilegri þyngd miðað við aldur og hæð (skilgreining í samræmi við flokkun Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar á líkamsþyngdarstuðlum sem eru aðlagðir eftir aldri) eða með minnkaða matarlyst.

Tíðni minnkaðrar líkamsþyngdar er í samræmi milli aldurshópa (sjá kafla 4.8); en í ljósi þess hve alvarlegt þyngdartap getur verið hjá börnum skal hafa eftirlit með líkamsþyngd hjá þessum hópi. Íhuga skal að nota fæðubótarefni eða auka fæðuinntöku ef líkamsþyngd sjúklingsins eykst ekki í samræmi við vaxtarlínurit; að öðrum kosti skal hætta notkun Zonegran.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem eru minna en 20 kg að þyngd. Því skal gæta varúðar við meðferð barna 6 ára og eldri sem eru minna en 20 kg að þyngd. Langtímaáhrif þyngdartaps hjá börnum á vöxt og þroska eru óþekkt.

Efnaskiptablóðsýring

Hættan á efnaskiptablóðsýringu af völdum zonisamíðs virðist vera tíðari og alvarlegri hjá börnum og unglingum. Viðeigandi mat og eftirlit skal haft með bíkarbónatþéttni í sermi hjá þessum hópi (sjá ítarleg varnaðarorð í kafla 4.4 – Efnaskiptablóðsýring; sjá tíðni bíkarbónatlækkunar í kafla 4.8). Langtímaáhrif bíkarbónatlækkunar á vöxt og þroska eru óþekkt.

Zonegran skal ekki nota hjá börnum sem eru á meðferð með öðrum kolsýruanhýdrasahemlum, svo sem tópiramati og asetazolamíði (sjá kafla 4.5).

Nýrnasteinar

Nýrnasteinar hafa myndast hjá börnum (sjá ítarleg varnaðarorð í kafla 4.4 – Nýrnasteinar). Sumir sjúklingar, einkum þeir sem hætt er við nýrnasteinamyndun, kunna að vera í aukinni hættu á að fá nýrnasteina og tengd einkenni, svo sem nýrnakveisu, nýrnaveik eða síðuverk. Nýrnasteinamyndun getur leitt til langvinnra nýrnaskemmda. Á meðal áhættuþátta fyrir nýrnasteinamyndun eru fyrri steinmyndun, fjölskyldusaga um nýrnasteinamyndun og óeðlilega mikið kalsíum í þvagi. Enginn af þessum þáttum segir með vissu fyrir um steinmyndun við meðferð með zonisamíði. Aukin vökvaneysla og þvagmyndun kann að hjálpa til við að draga úr hættu á steinmyndun, einkum hjá þeim sem hafa tiltekna áhættuþætti. Læknirinn skal ákveða hvort framkvæma skuli nýrnaómskoðun. Finnist nýrnasteinar skal hætta notkun Zonegran.

Truflun á lifrarstarfsemi

Hækkuð gildi gall- og lifrabreyta svo sem alanín-amínótransferasa (ALT), aspartat-amínótransferasa (AST), gamma-glútamýltransferasa (GGT) og bílírúbíns hafa komið fram hjá börnum og unglingum, án nokkurs skýrs mynsturs í gildum sem mælst hafa ofan efri eðlilegra marka. Leiki grunur á aukaverkunum á lifur skal samt sem áður meta lifrarstarfsemi og íhuga að hætta meðferð með Zonegran.

Vitsmunastarfsemi

Vitsmunaskerðing hjá sjúklingum með flogaveiki hefur verið tengd undirliggjandi meingerð og/eða meðferð með flogaveikislyfjum. Í samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var á zonisamíði hjá börnum og unglingum var hlutfall sjúklinga með vitsmunaskerðingu hærra í zonisamíð-hópnum en í lyfleysuhópnum.

Hjálparefni

Zonegran 100 mg hörð hylki innihalda gult litarefni, sólsetursgult FCF (E110) og rautt litarefni, allúrarautt AC (E129), sem geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif Zonegran á cýtókróm-P450-ensím

Í *in vitro* rannsóknum á lifrarfrymisögnum (microsomes) úr mönnum hefur komið fram lítil sem engin (< 25%) hömlun á cýtókróm-P450-ísóensímunum 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 við þéttni óbundins zonisamíðs sem er u.þ.b. tvöföld klínískt mikilvæg sermisþéttni eða hærri. Því er ekki búist við að Zonegran hafi áhrif á lyfjahvörf annarra lyfja með cýtókróm-P450-miðluðum ferlum eins og fram kemur með karbamasepíni, fenýtóíni, etínýlestradíoli og desípramíni *in vivo*.

Hugsanleg áhrif Zonegran á önnur lyf

Flogaveikilyf

Hjá flogaveikisjúklingum hafði meðferð með Zonegran, við jafnvægi, engin klínískt marktæk lyfjahvarfafræðileg áhrif á karbamasepín, lamótrigín, fenýtóín eða natríumvalpróat.

Getnaðarvarnatöflur

Í klínískum rannsóknum á heilbrigðum einstaklingum hafði meðferð með Zonegran, við jafnvægi, ekki nein áhrif á sermisþéttni etínýlestradíols eða noretísteróns frá samsettum getnaðarvarnatöflum.

Kolsýruanhýdrasahemlar

Nota skal Zonegran með varúð hjá fullorðnum sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með kolsýruanhýdrasahemlum svo sem tópiramati og asetazólamíði. Ekki eru fyrir hendi fullnægjandi gögng sem útiloka milliverkun lyfhrifa (sjá kafla 4.4).

Zonegran skal ekki nota hjá börnum sem eru á meðferð með öðrum kolsýruanhýdrasahemlum, svo sem tópiramati og asetazólamíði (sjá kafla 4.4, Börn).

P-gp hvarfefni

Rannsókn á rannsóknastofu (*in vitro*) leiðir í ljós að zonisamíð er vægur hemill á P-gp (MDR1) með IC₅₀ 267 μmól/l og fræðilegur möguleiki er á því að zonisamíð hafi áhrif á lyfjahvörf efna sem eru P-gp hvarfefni. Viðhafa ber varúð við upphaf og lok meðferðar með zonisamíði og ef zonisamíðskammti er breytt hjá sjúklingum sem einnig eru gefin lyf sem eru P-gp hvarfefni (t.d. digoxín, kínidín).

Hugsanlegar milliverkanir lyfja sem hafa áhrif á Zonegran

Í klínískum rannsóknum hafði samtímis gjöf lamótrigíns engin merkjanleg áhrif á lyfjahvörf zonisamíðs. Gjöf Zonegran ásamt öðrum lyfjum, sem kunna að valda nýrnasteinamyndun, getur valdið aukinni hættu á nýrnasteinum og því ætti að varast samtímis gjöf slíkra lyfja.

Zonisamíð hvarfast að hluta af völdum CYP3A4 (rýrisskiptingar) en einnig af völdum N-asetýltransferasa og við glúkúrónsýrutengingu; því kunna efni, sem geta virkjað eða hamlað slíkum ensímum, haft áhrif á lyfjahvörf zonisamíðs.

- Virkjun ensíma: Útsetning fyrir zónísamíði er minni hjá flogaveikisjúklingum sem gefin eru lyf sem virkja CYP3A4, svo sem fenýtóín, karbamasepín og fenóbarbítón. Ólíklegt er talið að slík áhrif séu klínískt marktæk þegar Zonegran er bætt við yfirstandandi meðferð; hins vegar geta komið fram breytingar á þéttni zonisamíðs ef samtímis gjöf flogaveikilyfja sem virkja CYP3A4 eða annarra lyfja er stöðvuð eða hafin, eða skammturinn aðlagður, og þá kann að reynast nauðsynlegt að aðlaga skammt Zonegran sem gefinn er. Rifampísín er öflugur CYP3A4-virkir.

Ef samtímisgjöf reynist nauðsynleg ber að hafa nákvæmt eftirlit með sjúklingnum og aðlaga skammt Zonegran og annarra CYP3A4 hvarfefna eftir þörfum.

- CYP3A4-hömlun: Samkvæmt klínískum gögnum virðast þekktir sértækir og ósértækir CYP3A4-hemlar ekki hafa klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvarfafræðilegar breytur m.t.t. útsetningar fyrir zonisamíði. Gjöf annaðhvort ketókónasóls (400 mg/sólarhring) eða címetidíns (1.200 mg á sólarhring), við jafnvægi, hafði engin mikilvæg klínísk áhrif á lyfjahvarfafræði stakra skammta af zonisamíði sem gefnir voru heilbrigðum einstaklingum. Því ætti ekki að reynast nauðsynlegt að breyta Zonegran-skömmtum þegar lyfið er gefið ásamt þekktum CYP3A4-hemlum.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Zonegran stendur og í einn mánuð eftir að meðferð lýkur.

Zonegran má ekki nota hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn nema brýna nauðsyn beri til og aðeins ef ávinningur fyrir móðurina er talinn réttlæta hættuna fyrir fóstrið. Konur á barneignaraldri sem eru á meðferð með zonisamíði skulu fá sérfræðiráðgjöf. Konan skal vera fyllilega upplýst um og skilja hugsanleg áhrif Zonegran á fóstrið og ræða skal þessa áhættu við sjúklinginn í tengslum við ávinninginn áður en meðferð hefst. Íhuga skal þungunarpróf hjá konum á barneignaraldri áður en meðferð með zonisamíði hefst. Ef þungun er fyrirhuguð þurfa konur að hitta sérfræðinginn til að endurmeta meðferðina með zonisamíði og íhuga aðra meðferðarmöguleika fyrir getnað og áður en hætt er á getnaðarvörn.

Eins og við á um öll flogaveikilyf skal forðast að hætta meðferð með zonisamíði snögglega, þar eð slíkt kann að valda tilfallandi flogaköstum sem gætu haft alvarlegar afleiðingar fyrir bæði móðurina og ófædda barnið. Hætta á fæðingargalla barns er tvöföld til þreföld hjá mæðrum sem gefið er flogaveikilyf. Algengustu fæðingargallar sem tilkynnt hefur verið um eru skarð í vör, vansköpun í hjarta- og æðakerfi og galli í fósturmænu. Meðferð með mörgum flogaveikilyfjum kann að valda meiri hættu á meðfæddri vansköpun en einlyfjameðferð.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Zonegran á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hjá mönnum er hugsanleg áhætta á alvarlegum meðfæddum vansköpunum og taugaþroskaröskunum ekki þekkt.

Gögn úr skráningarrannsókn benda til aukins hlutfalls nýbura með lága fæðingarþyngd, fyrirbura eða léttbura (small for gestational age, SGA). Þessi aukning frá u.þ.b. 5% til 8% fyrir nýbura með lága fæðingarþyngd, u.þ.b. 8% til 10% fyrir fyrirbura og u.þ.b. 7% til 12% fyrir léttbura, allt samanborið við mæður sem eru á einlyfjameðferð með lamótrigíni.

Zonegran má ekki nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til að mati læknisins og aðeins ef ávinningur fyrir móðurina er talinn réttlæta hættuna fyrir fóstrið. Ef Zonegran er ávísað á meðgöngu, skal upplýsa sjúklinga um hugsanlegan fósturskaða og mælt er með notkun á virkum lágmarksskammti ásamt nákvæmu eftirliti.

Brjóstgjöf

Zonisamíð skilst út í brjóstamjólki; þéttni í brjóstamjólki er svipuð þéttni í plasma móður. Taka þarf ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Zonegran. Vegna

Þess hve lengi zonisamíð helst í líkamanum má ekki hefja brjóstgjöf fyrir en einum mánuði eftir að meðferð með Zonegran lýkur.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif zonisamíðs á frjósemi manna. Dýrarannsóknir hafa sýnt breytingar á frjósemisbreytum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar, þar sem sumir sjúklingar kunna að finna til syfju eða erfiðleika með einbeitingu, einkum á fyrri stigum meðferðar eða eftir að skammtur hefur verið aukinn skal ráðleggja sjúklingum að viðhafa varúð við athafnir sem krefjast mikillar árvekni, svo sem við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggislýsingum

Zonegran hefur verið gefið fleiri en 1.200 sjúklingum í klínískum rannsóknum, og af þeim fengu fleiri en 400 Zonegran í a.m.k. 1 ár. Auk þess hefur fengist víðtæk reynsla af zonisamíði eftir markaðssetningu í Japan síðan 1989 og í Bandaríkjunum síðan 2000.

Zonegran er bensísoxasólafléiða sem inniheldur súlfónamíðhóp. Alvarlegar aukaverkanir af völdum ónæmissvörunar, sem koma fram í tengslum við töku lyfja sem innihalda súlfónamíðhóp, eru m.a. útbrot, ofnæmisviðbrögð og alvarlegar breytingar á blóðmynd, þ.m.t. vanmyndunarblóðleysi sem getur örsjaldan verið banvænt (sjá kafla 4.4).

Algengustu aukaverkanir í samanburðarrannsóknum með viðbótarmeðferð voru svefnhöfgi, sundl og lystarleysi. Algengustu aukaverkanirnar í slembiraðaðri samanburðarrannsókn á einlyfjameðferð þar sem gerður var samanburður á zonisamíði og karbamasepín forðalyfi voru lækkun bikarbónats, minnkuð matarlyst og þyngdartap. Tíðni verulega óeðlilegrar lækkunar bikarbónats í sermi (lækkun niður í minna en 17 mEq/l og um meira en 5 mEq/l) var 3,8%. Tíðni verulegs þyngdartaps, um 20% eða meira var 0,7%.

Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

Aukaverkanir tengdar Zonegran, sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum og könnunum eftir markaðssetningu, eru birtar í töflu hér að neðan. Tíðnin er tilgreind samkvæmt eftirfarandi reglu:

Mjög algengar	≥ 1/10
Algengar	≥ 1/100 til < 1/10
Sjaldgæfar	≥ 1/1.000 til < 1/100
Mjög sjaldgæfar	≥ 1/10.000 til < 1/1.000
Koma örsjaldan fyrir	< 1/10.000
Tíðni ekki þekkt	Ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

Tafla 4 Aukaverkanir tengdar Zonegran sem komið hafa fram þegar það var notað til viðbótarmeðferðar í klínískum rannsóknum og könnunum eftir markaðssetningu

Flokkun eftir líffærum (MedDRA-flokkun)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Lungnabólga Þvagfærasýking	

Flokkun eftir líffærum (MedDRA-flokkun)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Blóð og eitlar		Flekkblæðing		Kyrningaþurrð Vanmyndunarblóðleysi Hvítfrumnafjölgun Hvítkornafæð Eitlastækkarir Blóðfrumnafæð Blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi		Ofnæmi		Lyfjatengt ofnæmisheilkenni Lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og almennum einkennum
Efnaskipti og næring	Lystarleysi		Kalíumskortur í blóði	Efnaskiptablóðsýring Nýrnarpíplublóðsýring
Geðræn vandamál	Æsingur Skapstygð Ringlun Þunglyndi	Geðsveiflur Kvíði Svefnleysi Geðrof	Reiði Árásargirni Sjálfsvígshugsanir Tilraun til sjálfsvígs	Ofskynjanir
Taugakerfi	Ósamhæfðar hreyfingar Sundl Minnis-skerðing Svefnhöfgi	Hæg hugsun (bradyphrenia) Athyglisruflun Augntin Náladofi Taltruflun Skjálfti	Krampi	Minnisleysi Dá Alflog Vöðvaslensheilkenni Illkynja sefunarheilkenni Síflog
Augu	Tvísýni			Þrönghornsgláka Augnverkur Nærsýni Þokusýn Minnkuð sjónskerpa
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti				Mæði Ásvelgingslungnabólga Öndunarfærakvilli Ofnæmislungnabólga
Meltingarfæri		Kviðverkir Hægðatregða Niðurgangur Meltingartruflanir Ógleði	Uppköst	Brisbólga
Lifur og gall			Gallblöðrubólga Gallsteinar	Lifrarfrumuskemmd
Húð og undirhúð		Útbrot Kláði Hármissir		Svitaleysi Regnbogaroðasótt Stevens-Johnson heilkenni Drep í húðþekju

Flokkun eftir líffærum (MedDRA-flokkun)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Stoðkerfi og stoðvefur				Rákvöðvalýsa
Nýru og þvagfæri		Nýrnasteina-myndun	Nýrnasteinn	Vatnsnýra Nýrnabilun Óeðlilegt þvag
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta Flensulík einkenni Sótthiti Bjúgur í útlimum		
Rannsóknaniðurstöður	Bíkarbónat-lækkun	Þyngdartap		Aukning kreatínkínasa í blóði Aukning kreatíníns í blóði Aukið þvagefni í blóði Óeðlileg lifrarpróf
Áverkar og eitranir				Hitaslag

Auk þess eru einstök dæmi um óútskýrðan skyndidauða flogaveikisjúklinga (SUDEP) við gjöf á Zonegran.

Tafla 5 Aukaverkanir í slembiraðaðri samanburðarrannsókn á einlyfjameðferð þar sem gerður var samanburður á zonisamíði og karbamasepín forðalyfi

Flokkun eftir líffærum (MedDRA fagorð†)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Þvagfærasýking Lungnabólga
Blóð og eitlar			Hvítkornafæð Blóðflagnafæð
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst	Kalíumskortur í blóði
Geðræn vandamál		Æsingur Þunglyndi Svefnleysi Skapsveiflur Kvíði	Ringlun Brátt geðrof Árásargirni Sjálfsvígshugsanir Ofskynjanir
Taugakerfi		Ósamhæfðar hreyfingar Sundl Minnisskerðing Svefnhöfgi Hæg hugsun Athyglustruflun Náladofi	Augntin Taltruflanir Skjálfti Krampi
Augu		Tvísýni	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Öndunarfærakvilli

Flokkun eftir líffærum (MedDRA fagorð†)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Meltingarfæri		Hægðatregða Niðurgangur Meltingartruflanir Ógleði Uppköst	Kviðverkir
Lifur og gall			Bráð gallblöðrubólga
Húð og undirhúð		Útbrot	Kláði Flekkblæðingar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Preyta Sóttthiti Skapstyggð	
Rannsóknaniðurstöður	Bíkarbónat-lækkun	Þyngdartap Aukning kreatínínasa í blóði Aukning alanín amínótransferasa Aukning aspartat amínótransferasa	Óeðlilegar niðurstöður greiningar á þvagi

† MedDRA útgáfa 13.1

Viðbótarupplýsingar um sérstaka hópa

Aldraðir

Heildargreining á upplýsingum um öryggi hjá 95 öldruðum sjúklingum sýndi hlutfallslega hærri tíðni tilkynninga um þjúg í útlimum og kláða í samanburði við fullorðna.

Upplýsingar fengnar eftir markaðssetningu benda til þess að tíðni tilkynninga um Stevens-Johnson heilkenni og lyfjatengt ofnæmisheilkenni sé hærri hjá sjúklingum 65 ára og eldri en hjá sjúklingum almennt.

Börn

Lýsing aukaverkana zonisamíðs hjá börnum á aldrinum 6 til 17 ára í klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu var í samræmi við lýsinguna fyrir fullorðna. Á meðal 465 þátttakenda í gagnagrunninum um öryggi barna (þ. á m. 67 þátttakendur til viðbótar úr framhaldsfasa klínísku samanburðarrannsóknarinnar) urðu 7 dauðsföll (1,5%; 14,6/1000 mannaár): 2 tilvik sífloga (status epilepticus), þar af eitt sem tengdist miklu þyngdartapi (10% innan 3 mánaða) hjá þátttakanda undir eðlilegri þyngd ásamt því að flogaveikilyf voru svo ekki tekin; 1 tilvik höfuðáverka/margúls (haematoma); og 4 dauðsföll hjá þátttakendum sem voru þegar með starfræna skerðingu á taugastarfsemi af ýmsum orsökum (2 tilvik sýklasóttar/líffærabilunar vegna lungnabólgu, 1 óútskýrður skyndidauði flogaveikissjúklings (SUDEP) og 1 tilvik höfuðáverka). Samtals 70,4% af börnum sem fengu zonisamíð í samanburðarrannsókninni eða opinni framhaldsrannsókn hennar voru með a.m.k. eina mælingu bíkarbónats fyrir neðan 22 mmól/l sem kom fram í meðferðinni.

Bíkarbónatgildi mældust einnig lág í langan tíma (miðgildi 188 dagar).

Heildargreining á öryggisupplýsingum 420 barna (183 þátttakenda á aldrinum 6 til 11 ára og 237 þátttakenda á aldrinum 12 til 16 ára, þar sem meðaltími meðferðar var u.þ.b. 12 mánuðir) hefur sýnt tiltölulega hærri tíðni lungnabólgu, vökvaþurrðar, minni svita, óeðlilegra lifrarprófa, miðeyrabólgu, kokbólgu, skútubólgu og sýkingar í efri öndunarvegi, hósta, blóðnasa og nefslímubólgu, kviðverkja, uppkasta, útbrot og exems og hita samanborið við fullorðna (einkum hjá þátttakendum yngri en 12 ára) og, með lágri tíðni, minnisleysis, aukins kreatíníns, eitlastækkana og blóðflagnafæðar. Tíðni minnkaðrar líkamsþyngdar um 10% eða meira var 10,7% (sjá kafla 4.4). Í sumum tilvikum minnkaðrar líkamsþyngdar varð töf á því að viðkomandi einstaklingur kæmist upp á næsta Tanner-stig og á beinþroska.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Dæmi eru um ofskömmtnun fyrir slysi eða af ráðnum hug hjá fullorðnum sjúklingum og börnum. Í sumum tilvikum var ofskömmtnun einkennalaus, einkum ef hún leiddi til uppkasta eða magaskolunar án tafar. Í öðrum tilvikum komu fram einkenni í kjölfar ofskömmtnunar, t.d. svefnhöfði, ógleði, magabólga, augntín, vöðvaykkjakrampi, dá, hægláttur, minnkuð nýrnastarfsemi, lágþrýstingur og öndunarbæling. Skráð var mjög há plasmabéttni, 100,1 µg/ml af zonisamíði u.þ.b. 31 klst. eftir að sjúklingur tók of stóran skammt af Zonegran og klónasepami; sjúklingurinn féll í svefná og fékk öndunarbælingu en kom til meðvitundar fimm dögum síðar og ekki varð vart við nein eftirköst.

Meðferð

Ekki eru fyrir hendi nein sérstök móteitur gegn ofskömmtnun Zonegran. Ef um er að ræða grun um nýlega ofskömmtnun kemur til greina magaskolun eða örvun til uppkasta svo fremi venjulegar ráðstafanir séu gerðar til að vernda öndunarveginn. Mælt er með almennri stuðningsmeðferð, þ.m.t. tíðu eftirliti með lífsmörkum og nákvæmu eftirliti. Zonisamíð hefur langan helmingunartíma brotthvarfs og því geta áhrif þess orðið þrálát. Blóðskilun dró úr plasmabéttni zonisamíðs hjá sjúklingi með skerta nýrnastarfsemi og má telja hana meðferð við ofskömmtnun ef klínískar ábendingar eru um það, en þó hefur þetta ekki verið formlega rannsakað sem meðferð við ofskömmtnun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, önnur flogaveikilyf, ATC-flokkur: N03AX15

Zonisamíð er bensísoxasól-afleiða. Þetta er flogaveikilyf með veika kolsýruanhýdrasavirkni *in vitro*. Zonisamíð er efnafræðilega óskylt öðrum flogaveikilyfjum.

Verkunarháttur

Verkunarháttur zonisamíðs hefur ekki verið skilgreindur að fullu en það virðist verka á spennunæm natríum- og kalsíumgöng og trufla þannig samræmd taugungaskot, draga úr dreifingu flogaskota og trufla eftirfylgjandi flogavirkni. Zonisamíð hefur einnig stillandi áhrif á taugungahömlun af völdum gamma-amínósmjörksýru.

Lyfhrif

Krampaleysandi virkni zonisamíðs hefur verið metin í ýmsum líkönum, hjá allmörgum dýrategundum með framkölluðum eða náttúrulegum flogum, og virðist zonisamíð verka sem flogaleysandi lyf á breiðu sviði í slíkum líkönum. Zonisamíð kemur í veg fyrir hámarksraflostsköst og dregur úr dreifingu floganna, þ.m.t. útbreiðslu floga frá heilaberki til undirbarkarhluta, og bælir virkni á flogavaldandi upphafsstað. Gagnstætt því sem á við um fenýtóín og karbamasepín verkar zonisamíð hins vegar frekar á flog sem eiga upptök sín í heilaberki.

Verkun og öryggi

Einlyfjameðferð við hlutaflugum, með eða án almennrar útbreiðslu

Sýnt var fram á verkun zonisamíð einlyfjameðferðar í tvíblindri, jafngildis-, samanburðarrannsókn á samhliða hópum, með samanburði við karbamaxepín forðalyf hjá 583 fullorðnum einstaklingum með nýgreind hlutaflug með eða án almennrar útbreiðslu yfir í altæk krampaflog. Einstaklingarnir fengu meðferð með karbamasepíni eða zonisamíði samkvæmt slembiröðun og stóð meðferðin í allt að 24 mánuði, en það fór eftir svörun við meðferðinni. Skammtar voru auknir smám saman hjá hverjum einstaklingi í upphaflegan markskammt sem var 600 mg af karbamasepíni eða 300 mg af zonisamíði. Hjá einstaklingum sem fengu flog var skammturinn aukinn í næsta markskammt, þ.e. 800 mg af karbamasepíni eða 400 mg af zonisamíði. Hjá einstaklingum sem fengu aftur flog var skammturinn aukinn í hámarksskammt sem var 1200 mg af karbamasepíni eða 500 mg af zonisamíði. Einstaklingar sem voru án floga í 26 vikur á markskamti héldu áfram með þann skammt í aðrar 26 vikur. Helstu niðurstöður rannsóknarinnar eru settar fram í eftirfarandi töflu:

Tafla 6 Niðurstöður varðandi verkun, úr rannsókn 310 á einlyfjameðferð

	Zonisamíð	Karbamasepín		
n (ITT hópur)	281	300		
Sex mánuðir án floga			Mismunur	Öryggisbil _{95%}
PP-hópur*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% ; 3,1%
ITT-hópur	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% ; 1,4%
≤ 4 flog á 3 mánaða grunntímabili	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% ; 3,7%
> 4 flog á 3 mánaða grunntímabili	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% ; 5,6%
Tólf mánuðir án floga				
PP-hópur	67,6%	74,7%	-7,9%	-17,2% ; 1,5%
ITT-hópur	55,9%	62,3%	-7,7%	-16,1% ; 0,7%
≤ 4 flog á 3 mánaða grunntímabili	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% ; 1,3%
> 4 flog á 3 mánaða grunntímabili	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% ; 17,4%
Undirflokkur floga (6 mánuðir án floga-PP hópur)				
Öll hlutaflug	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% ; 0,0%
Einföld hlutaflug	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% ; 14,7%
Fjölpætt hlutaflug	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% ; -5,9%
Öll altæk krampaflog	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% ; 6,0%
Síðkomin krampaflog	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% ; 7,1%
Altæk krampaflog	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% ; 10,5%

PP = Hópur skv. meðferðaráætlun (Per Protocol); ITT = Hópur skv. meðferðarákvörðun (Intent To Treat)

*Aðalendapunktur

Viðbótarmeðferð við hlutaflogum, með eða án almennrar útbreiðslu hjá fullorðnum

Hjá fullorðnum hefur verið sýnt fram á verkun Zonegran í fjórum tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu í allt að 24 vikur með annaðhvort einum eða tveimur skömmtum á sólarhring. Rannsóknirnar sýna að meðalminnkun á tíðni hlutafloga tengist Zonegran-skammti með viðvarandi verkun við 300-500 mg skammta á sólarhring.

Börn

Viðbótarmeðferð við hlutaflogum, með eða án almennrar útbreiðslu, hjá unglingum og börnum (6 ára og eldri)

Hjá börnum (6 ára og eldri) hefur verið sýnt fram á virkni zonisamíðs í tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu með 207 þátttakendum og allt að 24 vikna meðferðartíma. Tíðni floga lækkaði um 50% eða meira frá upphafsgildi á því 12 vikna tímabili sem stöðugur skammtur var gefinn hjá 50% þátttakenda sem fengu meðferð með zonisamíði og 31% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Sértæk öryggisvandamál sem komu upp í barnarannsóknunum voru: minnkuð matarlyst og þyngdartap, bíkarbónatlækkun, aukin hætta á nýrnasteinum og vökvapurrd. Öll þessi áhrif og einkum þyngdartap kunna að vera skaðvænleg fyrir vöxt og þroska, og kunna að leiða til almennrar heilsuhnignunar. Í heild eru upplýsingar um áhrif á langtímavöxt og þroska takmarkaðar.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Zonisamíð frásogast nær algjörlega eftir inntöku og verður hámarkspéttni að jafnaði í sermi eða plasma innan 2-5 klst. frá gjöf. Talið er að fyrstu umferðar umbrot séu hverfandi lítil. Heildaraðgengi lyfsins telst vera u.þ.b. 100%. Neysla matar hefur ekki áhrif á aðgengi eftir inntöku, en þó kann að verða einhver bið á hámarkspéttni í plasma og sermi.

Flatarmál undir ferli zonisamíðs (AUC) og hámarkspéttni (C_{max}) jukust nær línulega eftir stakan skammt á skammtabilinu 100-800 mg, og eftir marga skammta á skammtabilinu 100-400 mg einu sinni á sólarhring. Aukning við jafnvægi var örlítið meiri en búist hafði verið við miðað við skammtastærð, líklega sökum mettanlegrar bindingar zonisamíðs við rauð blóðkorn. Jafnvægi náðist innan 13 daga. Uppsöfnun verður örlítið meiri en búist var við miðað við stakan skammt.

Dreifing

Zonisamíð er 40-50% bundið plasmaprótínum manna og hafa *in vitro* rannsóknir leitt í ljós að nærvera ýmissa flogaveikilyfja (þ.e. fenýtóíns, fenóbarbítóns, karbamasepíns og natríumvalpróats) hefur engin áhrif á það. Dreifingarrúmmálið er um 1,1-1,7 l/kg hjá fullorðnum, sem bendir til þess að zonisamíð dreifist víðsvegar um vefina. Hlutfall í rauðum blóðkornum miðað við plasma er u.þ.b. 15 við litla þéttni og u.þ.b. 3 við meiri þéttni.

Umbrot

Zonisamíð hvarfast einkum við rýrisskiptingu bensísóxasólhringsins í móðurlyfinu af völdum CYP3A4 og myndast þá 2-súlfamóýlasetýlfenól (SMAP), en einnig með N-asetýlerun. Auk þess geta móðurlyfið og 2-súlfamóýlasetýlfenól einnig glúkúróníðtengst. Hvarfefnin, sem ekki var unnt að greina í plasmanu, hafa enga virkni gegn krömpum. Ekkert bendir til þess að zonisamíð stuðli að eigin efnaskiptum.

Brotthvarf

Úthreinsun zonisamíðs við jafnvægi eftir inntöku er u.þ.b. 0,70 l/klst. og helmingunartími brotthvarfs er u.þ.b. 60 klst. án nærveru CYP3A4-virkja. Helmingunartími brotthvarfs var óháður skammtastærð og hafði endurtekin gjöf engin áhrif á hann. Sveiflur í þéttni í sermi eða plasma á gjafabilinu eru litlar (< 30%). Meginútskilnaðarleið zonisamíðumbrotsefna og óbreytts lyfs er með þvagi. Nýrnaúthreinsun óbreytts zonisamíðs er tiltölulega lítil (u.þ.b. 3,5 ml/mín.); u.þ.b. 15-30% af skammtinum útskiljast óbreytt.

Línulegt/ólínulegt samband

Útsetning fyrir zonisamíði eykst með tímanum þar til jafnvægi næst eftir u.þ.b. 8 vikur. Við samanburð á sömu skammtastærð virðast sjúklingar með meiri líkamsþyngd hafa minni jafnvægisþéttni í sermi, en slík áhrif virðast tiltölulega lítil. Aldur (≥ 12 ár) og kyn, að lokinni aðlögun vegna áhrifa líkamsþyngdar, virðast ekki hafa nein sýnileg áhrif á útsetningu fyrir zonisamíði hjá flogaveikisjúklingum við gjöf við jafnvægi. Engin þörf er fyrir skammtaáðlögun með neinum flogaveikilyfjum, þ.m.t. CYP3A4-virkjum.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Zonisamíð lækkar 28 daga meðaltíðni floga í hlutfalli (log-linear) við meðalþéttni zonisamíðs.

Sérstakir sjúklingahópar

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hafði nýrnaúthreinsun eftir staka skammta af zonisamíði jákvæða fylgni við kreatínínúthreinsun. Flatarmál undir ferli zonisamíðs í plasma jókst um 35% hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 20 ml/mín. (sjá einnig kafla 4.2).

Sjúklingar með skerta lifrarástarfsemi: Gögn um lyfjahvörf zonisamíðs hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi hafa ekki verið rannsökuð með fullnægjandi hætti.

Eldri sjúklingar: Ekki kom fram neinn marktækur munur á lyfjahvörfum milli ungra sjúklinga (á aldrinum 21-40 ára) og eldri sjúklinga (65-75 ára).

Börn og unglíngar (5-18 ára): Takmörkuð gögn benda til þess að lyfjahvörf hjá börnum og unglíngum, sem gefið var lyfið þar til jafnvægi náðist við 1, 7 eða 12 mg/kg á sólarhring, í skiptum skömmtum, séu svipuð þeim sem eru hjá fullorðnum að lokinni aðlögun vegna líkamsþyngdar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Niðurstöður, sem komu ekki fram í klínískum rannsóknum – en komu fram hjá hundum við útsetningu fyrir svipaðu magni lyfsins og við klíníska notkun – voru breytingar á lifur (stækkun, dökkbrún aflitun, væg stækkun lifrarfrumna ásamt sammiðja flöguögnum í umfryminu og frymisbólumyndun) sem tengdust auknum efnaskiptum.

Zonisamíð hafði ekki eiturverkanir á erfðæfni og hefur ekki krabbameinsvaldandi áhrif.

Zonisamíð olli þroskatruflunum hjá músum, rottum og hundum og dauða fósturvísa hjá öpum þegar lyfið var gefið á tímabili líffæramyndunar í zonisamíðskömmtum og með plasmabéttni hjá móður svipaðri eða minni en í lækningaskömmtum hjá mönnum.

Í rannsókn á eiturverkunum endurtekinna skammta til inntöku hjá ungum rottum við útsetningu sem var svipuð og hefur komið fram hjá börnum á ráðlögðum hámarksskammti komu fram minnkuð líkamsþyngd og breytt gildi fyrir klíníska meingerð og vefjaskemmdir í nýrum auk breytinga í hegðun. Breytingar á á gildum klínískrar meingerðar og vefjaskemmda í nýrum voru taldar tengjast kolsýruanhýdrasahömlun af völdum zonisamíðs. Áhrifin á þessu skammtastigi voru afturkræf á afturbatátímabilinu. Á hærri skömmtum (2-3-föld altæk útsetning samanborið við meðferðarútsetningu) voru vefjameinafræðileg áhrif á nýru alvarlegri og aðeins afturkræf að hluta.

Flestar aukaverkanir sem komu fram hjá ungum rottum voru svipaðar þeim sem komu fram í rannsóknunum á eiturverkunum endurtekinna skammta af zonisamíði hjá fullorðnum rottum, en hýalíndropar í nýrnápíplum og tímabundinn ofvöxtur komu aðeins fram í rannsókninni á ungum rottum. Á þessu hærra skammtastigi komu fram hjá ungum rottum lækkuð gildi fyrir vöxt, lærða hegðun og þroska. Líklegt var talið að þessi áhrif væru tengd minnkaðri líkamsþyngd og ýktum lyfjafraðilegum áhrifum zonisamíðs við hámarksskammt sem þolist.

Hjá rottum kom fram fækkun á gulbúum og bólfestustöðum við útsetningu sem samsvaraði hámarksmeðferðarskammti hjá mönnum; óreglulegur tíðahringur og fækkun lifandi fóstra komu fram við þrisvar sinnum hærri útsetningargildi.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

örkristallaður sellulósi
hert jurtaolía (úr sojabaunum)
natríumlárlsúlfat

Hylkisshell

gelatín
títantvíoxíð (E171)
allúrarautt AC (E129)
sólsetursgult FCF (E110)
gljálakk
propýlenglýkól
kalíumhýdroxíð
svart járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkningar úr pólývínýlklóríði/PVDC/áli, pakkningar með 28, 56, 84, 98 og 196 hörðum hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 10/03/2005
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21/12/2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar www.lyfjastofnun.is

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Zonegran 25 mg hörð hylki
zonisamíð

2. VIRKT EFNI

Í hverju hörðu hylki eru 25 mg af zonisamíði.

3. HJÁLPAEFNI

Hert jurtaolía (úr sojabaunum).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 hörð hylki
28 hörð hylki
56 hörð hylki
84 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚDARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Zonegran 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Þynnupakkning

1. HEITI LYFS

Zonegran 25 mg hörð hylki
zonisamíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Amdipharm

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Zonegran 50 mg hörð hylki
zonisamíð

2. VIRKT EFNI

Í hverju hörðu hylki eru 50 mg af zonisamíði.

3. HJÁLPAREFNI

Hert jurtaolía (úr sojabaunum).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 hörð hylki
28 hörð hylki
56 hörð hylki
84 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskytt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Zonegran 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Þynnupakkning

1. HEITI LYFS

Zonegran 50 mg hörð hylki
zonisamíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Amdipharm

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Zonegran 100 mg hörð hylki
zonisamíð

2. VIRKT EFNI

Í hverju hörðu hylki eru 100 mg af zonisamíði.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig herta jurtaolíu (úr sojabáunum), sólsetursgult FCF (E110) og allúrarautt AC (E129).
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 hörð hylki
56 hörð hylki
84 hörð hylki
98 hörð hylki
196 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Zonegran 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Þynnupakkning

1. HEITI LYFS

Zonegran 100 mg hörð hylki
zonisamíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Amdipharm

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Zonegran 25 mg, 50 mg og 100 mg hörð hylki zonisamíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Zonegran og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zonegran
3. Hvernig nota á Zonegran
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zonegran
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zonegran og við hverju það er notað

Zonegran inniheldur virka innihaldsefnið zonisamíð og er notað sem flogaveikilyf.

Það er notað til meðferðar við flogum sem hafa áhrif á hluta heilans (hlutflog), sem getur síðan leitt til floga sem hafa áhrif á allan heilann (almenn útbreiðsla).

Zonegran er hægt að nota:

- Eitt sér til meðferðar við flogum hjá fullorðnum.
- Ásamt öðrum flogaveikilyfjum til meðferðar við flogum hjá fullorðnum, unglíngum og börnum 6 ára og eldri.

2. Áður en byrjað er að nota Zonegran

Ekki má nota Zonegran:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir zonisamíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6),
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir öðrum súlfónamíðlyfjum. Til dæmis súlfónamíð sýklalyfjum, tíasíð þvagræsilyfjum og súlfónýlúrea sykursýkilyfjum.
- ekki má nota lyfið ef um er að ræða ofnæmi fyrir jarðhnetum eða soja.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Zonegran tilheyrir flokki lyfja (súlfónamíða) sem geta valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, alvarlegum húútbrotum og blóðsjúkdómum sem í mjög sjaldgæfum tilvikum geta leitt til dauða (sjá kafla 4. Hugsanlegar aukaverkanir).

Alvarleg útbrot koma fyrir í tengslum við Zonegran-meðferð, m.a. Stevens-Johnson-heilkenni.

Notkun Zonegran getur leitt til hárra gilda ammoníaks í blóði sem gæti leitt til breytinga á heilastarfsemi, sérstaklega ef önnur lyf sem geta aukið magn ammoníaks (t.d. valproat) eru notuð samhliða, eða ef þú ert með erfðasjúkdóm sem veldur því að of mikið ammoníak safnast upp í líkamanum (truflun á þvagefnishring) eða ef þú ert með lifrарvandamál. Hafðu strax samband við lækninn ef þú finnur fyrir óeðlilegri syfju eða ringlun.

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Zonegran er notað ef þú:

- ert yngri en 12 ára þar sem þú getur verið í meiri hættu á að *svitamyndun minnki, að fá hitaslag, lungnabólgu og lifrarkvilla*. Ekki er mælt með því að nota Zonegran ef þú ert yngri en 6 ára.
- ert aldraður/öldruð, þar sem hugsanlega þarf að aðlaga Zonegran skammtinn hjá þér og meiri líkur eru á að þú fái ofnæmisviðbrögð, alvarleg útbrot, þrota í fótum og fótleggjum og kláða þegar þú tekur Zonegran (sjá kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir).
- hefur lifrarkvilla, þar sem hugsanlega þarf að aðlaga Zonegran skammtinn hjá þér.
- hefur augnkvilla eins og gláku.
- hefur nýrnakvilla, þar sem hugsanlega þarf að aðlaga Zonegran skammtinn hjá þér.
- hefur fengið nýrnasteina, því notkun lyfsins getur aukið hættu á myndun nýrnasteina hjá þér. **Dragið úr hættu á nýrnasteinum með því að drekka nóg vatn.**
- býrð á stað, eða ert í frí, þar sem mjög heitt er í veðri. Zonegran getur dregið úr svitamyndun sem getur valdið hækkuðum líkamshita. **Dragið úr hættu á ofhitnun með því að drekka nóg vatn og kæla líkamann.**
- ert undir eðlilegri þyngd miðað við aldur og hæð eða hefur lést mikið, þar sem Zonegran getur valdið þyngdartapi. Segðu læknum frá þessu vegna þess að hugsanlega verður að hafa eftirlit með þessu.
- ert þunguð eða gæti orðið þunguð (sjá kaflann „Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi“ til að fá frekari upplýsingar).

Láttu læknum vita áður en þú tekur Zonegran ef eitthvað af þessu á við um þig.

Börn og unglingar

Talaðu við læknum um eftirfarandi áhættuþætti:

Forvarnir gegn ofhitnun og vökvaþurrð hjá börnum

Zonegran getur valdið því að barnið þitt svitni minna og ofhitni, ef barnið fær ekki viðeigandi meðferð getur það valdið heilaskemmdum og dauða. Hættan er mest hjá börnum, sérstaklega í heitu veðri.

Þegar barnið þitt tekur Zonegran:

- Haltu barninu kældu, einkum í heitu veðri
- Barnið verður að forðast mikla hreyfingu, einkum þegar heitt er í veðri
- Gefðu barninu nóg af köldu vatni að drekka
- Barnið má ekki taka nein eftirfarandi lyf:

kolsýruanhýdrasahemla (svo sem topíramat og asetazólamíð) og andkólínvirk lyf (svo sem klómipramín, hýdroxýzín, dífenhýdramín, halóperídól, imipramín og oxýbútýnín).

Ef húð barnsins verður mjög heit og það svitnar lítið eða ekkert, barnið verður ringlað, fær vöðvakrampa, hraðan hjartslátt eða andardrátt:

- Farðu með barnið á svalan, skuggsælan stað
- Kældu húð barnsins með svampi vettum í svölu (ekki köldu) vatni
- Gefðu barninu þínu kalt vatn að drekka
- Leitaðu tafarlaust lækniástoðar fyrir barnið.

- Líkamsþyngd: Vigtaðu barnið mánaðarlega og farðu með það til læknisins eins fljótt og unnt er ef barnið þyngist ekki nægilega. Ekki er mælt með Zonegran fyrir börn sem eru undir eðlilegri þyngd miðað við aldur og hæð eða með litla matarlyst, og gæta skal varúðar við notkun lyfsins hjá þeim sem eru undir 20 kg að þyngd.
- Hækkað sýrustig í blóði og nýrnasteinar: Dragið úr þessari áhættu með því að tryggja að barnið drekki nægilega mikið vatn og taki ekki nein önnur lyf sem gætu valdið nýrnasteinum (sjá Notkun

annarra lyfja samhliða Zonegran). Læknirinn mun hafa eftirlit með magni bíkarbónats í blóði barnsins og með nýrum þess (sjá einnig kafla 4).

Ekki gefa þetta lyf börnum yngri en 6 ára, því ekki er vitað hvort hugsanlegur ávinningur af notkun lyfsins er meiri en áhættan hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Zonegran

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

- Nota skal Zonegran með varúð hjá fullorðnum þegar það er tekið samtímis lyfjum sem geta valdið nýrnasteinum, svo sem tópiramati eða asetazólamíði. Þessi samsetning er ekki ráðlögð handa börnum.
- Zonegran getur hugsanlega aukið blóðþéttni lyfja svo sem dígoxíns og kínidíns, því getur þurft að minnka skammta þeirra.
- Önnur lyf svo sem fenýtóín, karbamazepín, fenóbarbitón og rifampicín geta lækkað blóðþéttni Zonegran og því getur þurft að aðlaga Zonegran skammtinn.

Notkun Zonegran með mat eða drykk

Zonegran má taka með eða án matar.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Ef þú ert kona á barneignaraldri verðurðu að nota viðeigandi getnaðarvarnir á meðan þú tekur og í einn mánuð eftir að meðferð með Zonegran er lokið.

Ef þú hyggst verða þunguð skaltu ræða við lækninn áður en þú hættir á getnaðarvörn og áður en þú verður þunguð um möguleikann á að skipta yfir í aðra viðeigandi meðferð. Láttu lækninn strax vita ef þú ert þunguð eða telur að þú gætir verið þunguð. Þú skalt ekki hætta meðferðinni án þess að ræða það við lækninn.

Þú mátt aðeins taka Zonegran á meðgöngu samkvæmt fyrirmælum læknis. Rannsóknir hafa leitt í ljós aukna hættu á fæðingargöllum hjá börnum kvenna sem taka flogaveikilyf. Hættan á fæðingargöllum eða taugaþroskaröskunum (vandamálum með þroska heilans) fyrir barnið þitt eftir að þú tekur Zonegran á meðgöngu er ekki þekkt. Rannsókn leiddi í ljós að börn mæðra sem notuðu zonisamíð á meðgöngu voru minni við fæðingu en gert var ráð fyrir miðað við meðgöngulengd, samanborið við börn mæðra sem fengu einlyfjameðferð með lamótrigíni. Gakktu úr skugga um að þú hafir fengið allar upplýsingar um áhættu og ávinning af notkun zonisamíðs við flogaveiki á meðgöngu.

Ekki hafa barn á brjósti meðan þú tekur né heldur í einn mánuð eftir að þú hættir að taka Zonegran.

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif zonisamíðs á frjósemi manna. Dýrarrannsóknir hafa sýnt breytingar á frjósemisbreytum.

Akstur og notkun véla

Zonegran kann að hafa áhrif á einbeitingu og getu til að bregðast við og kann að valda syfju, einkum við upphaf meðferðar eða eftir að skammturinn hefur verið aukinn. Gæta skal sérstakrar varúðar við akstur eða notkun véla ef Zonegran hefur slík áhrif á þig.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Zonegran

Zonegran inniheldur sólsetursgult FCF (E110) og allúrarautt AC (E129)

Zonegran 100 mg hörð hylki innihalda gult litarefni sem nefnist sólsetursgult FCF (E110) og rautt litarefni sem nefnist allúrarautt AC (E129), sem geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

Zonegran inniheldur sojaolíu. Þú mátt ekki nota lyfið ef þú ert með ofnæmi fyrir jarðhnetum eða soja.

3. Hvernig nota á Zonegran

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna

Pegar Zonegran er tekið eitt sér:

- Upphafsskammtur er 100 mg einu sinni á sólarhring.
- Skammtinn má auka um allt að 100 mg með tveggja vikna millibili.
- Ráðlagður skammtur er 300 mg einu sinni á sólarhring.

Pegar Zonegran er tekið ásamt öðrum flogaveikilyfjum:

- Upphafsskammtur eru 50 mg á sólarhring sem tekinn er í tveim jafnstórum 25 mg skömmtum.
- Skammtinn má auka um allt að 100 mg með eins til tveggja vikna millibili.
- Ráðlagður sólarhringsskammtur er á bilinu 300 mg til 500 mg.
- Sumt fólk svarar minni skömmtum. Hugsanlega má auka skammtinn hægar ef þú verður var/vör við aukaverkanir, ert aldraður sjúklingur eða ef þú ert með nýrnakvilla eða lifrarástandamál.

Notkun handa börnum (6 til 11 ára) og unglíngum (12 til 17 ára) sem eru a.m.k. 20 kg að þyngd:

- Upphafsskammturinn er 1 mg á hvert kg líkamsþyngdar, tekinn einu sinni á sólarhring.
- Auka má skammtinn um 1 mg á hvert kg líkamsþyngdar með einnar til tveggja vikna millibili.
- Ráðlagður sólarhringsskammtur er 6 til 8 mg á hvert kg fyrir barn með líkamsþyngd upp að 55 kg eða 300 til 500 mg fyrir barn með líkamsþyngd yfir 55 kg (hvor skammturinn sem er minni), tekinn einu sinni á sólarhring.

Dæmi: Barn sem er 25 kg á þyngd skal taka 25 mg einu sinni á sólarhring fyrstu vikuna. Svo er sólarhringsskammturinn aukinn um 25 mg í byrjun hvernar viku þar til sólarhringsskammti á bilinu 150 til 200 mg er náð.

Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings ef þér finnst áhrifin af Zonegran vera of mikil eða of lítil.

- Zonegran hylki verður að gleypa heil með vatni.
- Ekki má tyggja hylkin.
- Zonegran má taka einu sinni eða tvisvar á sólarhring, samkvæmt fyrirmælum læknisins.
- Ef þú tekur Zonegran tvisvar á sólarhring, taktu þá helming sólarhringsskammtsins að morgni og hinn helminginn að kvöldi.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú hefur tekið meira Zonegran en mælt er fyrir um áttu að segja það án tafar umönnunaraðila (skyldmenni eða vini), læknum eða lyfjafræðingi eða hafa samband við næstu bráðadeild og taka lyfið með þér. Vera kann að þú verðir syfjaður/syfjuð og þú gætir misst meðvitund. Þér gæti einnig orðið óglatt eða illt í maganum, þú gætir fengið vöðvakippi, ósjálfráðar augnhreyfingar, yfirliðstilfinningu eða hægjan hjartslátt og einnig getur dregið úr öndun og nýrnastarfsemi. Ekki er ráðlegt að aka.

Ef gleymist að taka Zonegran

- Þótt þú gleymir að taka einn skammt, engar áhyggjur: Taktu næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Zonegran

- Zonegran er ætlað til meðferðar í lengri tíma. Ekki minnka skammtinn þinn eða hætta á lyfinu nema lækurinn mæli svo fyrir.
- Ef lækurinn ráðleggur þér að hætta að taka Zonegran verður skammturinn þinn minnkaður smám saman til þess að draga úr hættu á fleiri flogaköstum.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Zonegran tilheyrir flokki lyfja (súlfónamíða) sem geta valdið alvarlegu ofnæmi, alvarlegum húðútbrotum og blóðsjúkdómum sem getur örsjaldan verið banvænt.

Hafðu samband við lækninn án tafar ef þú:

- finnur til öndunarörðugleika, ert með þrota í andliti, vörum eða tungu, færð alvarleg útbrot á húð, þar sem slík einkenni geta bent til alvarlegs ofnæmis.
- sýnir merki ofhitunar – hár líkamshiti en lítill eða enginn sviti, hraður hjartsláttur og andardráttur, vöðvakrampar og ringlun.
- færð sjálfsskaða- eða sjálfsvígshugsanir. Hjá nokkrum af þeim sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með flogaveikilyfjum eins og Zonegran hefur orðið vart við sjálfsskaða- og sjálfsvígshugsanir.
- finnur fyrir vöðvaverkjum eða vöðvamáttleysi, þar sem slíkt getur verið merki um óeðlilegt niðurbrot vöðva sem getur valdið nýrnakvillum.
- finnur fyrir skyndilegum sársauka í baki eða maga, ef þvaglát eru sár eða ef þú tekur eftir blóði í þvagi, en slíkt getur verið merki um nýrnasteina.
- færð sjóntruflanir eins og augnverk eða þokusýn á meðan þú tekur Zonegran.

Hafðu samband við lækninn eins fljótt og auðið er ef þú:

- færð útbrot af óþekktum orsökum, þar sem þau geta orðið að alvarlegum útbrotum eða flögnun húðar.
- finnur óvenju mikla þreytu eða hita, ert með hálssærindi, eitlastækkarir eða finnst þú fá mar auðveldar en áður, því slíkt getur bent til blóðsjúkdóms.
- sýnir merki hækkaðs sýrustigs í blóði – finnur fyrir höfuðverk, syfju, mæði og lystarleysi. Læknirinn gæti þurft að hafa eftirlit með því eða veita meðferð.

Læknirinn þinn gæti ákveðið að láta þig hætta að taka Zonegran.

Algengustu aukaverkanir Zonegran eru vægar. Þær koma fyrir í fyrsta meðferðarmánuði og minnka venjulega með áframhaldandi meðferð. Hjá börnum á aldrinum 6–17 ára voru aukaverkanir í samræmi við neðangreint, með eftirfarandi undantekningum: lungnabólga, vökvaþurrð (ofþornun), minni sviti (algengar) og óeðlileg gildi lifrarensíma (sjaldgæfar).

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- æsingur, skapstygð, ringlun, þunglyndi
- skert samhæfing vöðva, sundl, minnisskerðing, syfja, tvísýni
- lystarleysi, lækkun bíkarbónats í blóði (efnis sem hindrar að blóðið verði súrt).

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- svefnleysi, undarlegar og óvenjulegar hugsanir, kvíði og tilfinningasveiflur
- hæg hugsun, einbeitingarskortur, taltruflanir, óeðlilegt húðskyn (náladofi), skjálfti, ósjálfráðar augnhreyfingar
- nýrnasteinar
- húðútbrot, kláði, ofnæmisviðbrögð, hiti, þreyta, flensulík einkenni, hármisssir
- flekkblæðingar (lítið mar sem myndast þegar blóð lekur úr æðum í húð)
- þyngdartap, ógleði, meltingaróþægindi, kviðverkir, niðurgangur, hægðatregða.
- þroti í fótum og fótleggjum.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- reiði, árásgirni, sjálfsvígshugsanir, tilraun til sjálfsvígs

- uppköst
- gallblöðrubólga, gallsteinar
- nýrnasteinar
- sýking í lungum/lungnabólga, sýkingar í þvagfærum
- kalíumskortur í blóði, krampar/flog.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- ofskynjanir, minnisleysi, dá, illkynja sefunarheilkenni (sjúklingur getur ekki hreyft sig, svitamyndun, sótthiti, þvagleki), síflog (langvarandi eða endurtekin flog)
- öndunarfærakvillar, mæði, bólga í lungum.
- brisbólga (sár verkur í maga eða baki).
- lifrarkvillar, nýrnabilun, aukinn styrkur kreatíníns í blóði (úrgangsefni sem nýrun ættu venjulega að fjarlægja).
- alvarleg útbrot eða flögnun húðar (þér getur liðið illa eða verið með hita á sama tíma).
- óeðlilegt niðurbrot vöðva (þú gætir fundið fyrir verkjum eða máttleysi í vöðvunum) sem getur leitt til nýrnakvilla.
- eitlastækkarir, blóðkvillar (fækkun blóðkorna sem getur aukið líkur á sýkingu og gefið þér fölt yfirbragð, valdið þreytu, sótthita og þér er hættara við að fá auðveldar mar).
- minni svitamyndun, ofhitnun.
- gláka, sem er vökvastífla í auganu sem veldur auknum augnþrýstingi. Augnverkur, þokusýn eða minnkuð sjón geta komið fram og verið merki um gláku.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Zonegran

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnupakkningunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við hvers kyns skemmdir á hylkjum, þynnupakkningu, öskju eða ef nokkur sýnileg merki eru um löskun lyfsins. Skilið pakkningunum til lyfjafræðings.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zonegran inniheldur

Virka efnið í Zonegran er zonisamíði.

Zonegran 25 mg hörð hylki innihalda 25 mg af zonisamíði. Zonegran 50 mg hörð hylki innihalda 50 mg af zonisamíði. Zonegran 100 mg hörð hylki innihalda 100 mg af zonisamíði.

Önnur innihaldsefni í hylkjunum eru: örkristallaður sellulósi, hert jurtaolía (úr sojabaunum) og natríumlárlsúlfat.

- Hylkisskelin inniheldur: gelatín, títantvíoxíð (E171), gljálakk, própýlenglýkól, kalíumhýdroxíð og svart járnnoxíð (E172). Auk þessi inniheldur 100 mg hylkisskelin sólsetursgult FCF (E110) og allúrarautt (E129).

Sjá kafla 2 varðandi mikilvægar upplýsingar um innihaldsefni sem nefnast: sólsetursgult FCF (E110) og allúrarautt AC (E129) og herta jurtaolíu (úr sojabaunum).

Lýsing á útliti Zonegran og pakkningastærðir

- Zonegran 25 mg hörð hylki eru með hvítan og ógagnsæjan botn með hvítu ógagnsæju loki og á þau er letrað merki og „ZONEGRAN 25“ með svörtu.
- Zonegran 50 mg hörð hylki eru með hvítan og ógagnsæjan botn með gráu ógagnsæju loki og á þau er letrað merki og „ZONEGRAN 50“ með svörtu.
- Zonegran 100 mg hörð hylki eru með hvítan og ógagnsæjan botn með rauðu ógagnsæju loki og á þau er letrað merki og „ZONEGRAN 100“ með svörtu.

Zonegran-hylkjum er pakkað í þynnupakkningar og eru afgreidd í pökkum með:

- 25 mg: 14, 28, 56 og 84 hylkjum
- 50 mg: 14, 28, 56 og 84 hylkjum
- 100 mg: 28, 56, 84, 98 og 196 hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Amdipharm Limited
3 Burlington Road,
Dublin 4, D04 RD68,
Írlandi
Netfang: medicalinformation@advanzpharma.com

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Amdipharm Limited
Tel: +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

Magyarország

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

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: + 49 (0) 69 66 58 50
(Niemcy)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar www.lyfjastofnun.is

Viðauki IV

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir zonisamíð eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

„Notkun á meðgöngu“ er mikilvæg hugsanleg áhætta fyrir zonisamíð. Zonisamíð má hvorki nota á meðgöngu né hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn, nema augljósa nauðsyn beri til og aðeins ef mögulegur ávinningur er talinn réttlæta áhættuna fyrir fósttrið. Klínískar upplýsingar um hugsanlega áhættu á meðfæddum vansköpunum og taugaþroskaröskunum sem tengjast notkun zonisamíðs á meðgöngu eru mjög takmarkaðar og þessi áhætta er enn óþekkt. Í núverandi lyfjaupplýsingum er þess getið að hugsanleg hættu sem stafar af notkun zonisamíðs á meðgöngu hjá mönnum sé óþekkt, en þær geta ekki sérstaklega um hættuna á meðfæddum vansköpunum og taugaþroskaröskunum. Talið er að lyfjaupplýsingarnar ættu að endurspegla fyrirbyggjandi vísindalega þekkingu í tengslum við þessa hugsanlegu áhættu, til að tryggja að heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar séu nægilega upplýstir um það sem vitað er um áhættuna sem tengist notkun á meðgöngu. Ennfremur þarf að breyta þeim ráðstöfunum til lágmörkunar áhættu í tengslum við notkun hjá konum á barneignaraldri og á meðgöngu sem tilgreindar eru í lyfjaupplýsingunum. Með tilliti til kröfunnar um að konur á barneignaraldri noti örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og óvissunnar um áhættu fyrir fósttrið sem tengist notkun á meðgöngu ætti að íhuga þungunarpróf áður en meðferð hefst, til að útiloka þungun, eins og ráðlagt er um önnur flogaveikilyf. Þar að auki ætti að koma skýrt fram í lyfjaupplýsingunum að endurmat á lyfjameðferð við flogaveiki skuli fara fram fyrir getnað og áður en hætt er á getnaðarvörn, auk þess sem hin brýna þörf á endurskoðun af hendi læknisins sem meðhöndlar sjúklinginn ef grunur leikur á þungun eða ef þungun er staðfest ætti að koma skýrt fram í lyfjaupplýsingunum. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta ætti lyfjaupplýsingum lyfsins sem inniheldur zonisamíð því til samræmis.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir zonisamíð telur CHMP að jafnvægi á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur zonisamíð, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.