

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zonegran 25 mg kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel, hard inneholder 25 mg zonisamid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver kapsel, hard inneholder 0,75 mg hydrogenert vegetabilsk olje (fra soyabønner)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

En hvit, opak bunn og en hvit, opak topp påtrykt "ZONEGRAN 25" i svart.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zonegran er indisert som:

- monoterapi ved behandling av partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering, hos voksne pasienter med nydiagnostisert epilepsi (se pkt. 5.1)
- tilleggsbehandling ved behandling av partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering, hos voksne, ungdom og barn fra 6 års alder.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering - Voksne

Doseøkning og vedlikehold

Zonegran kan tas som monoterapi eller legges til eksisterende behandling hos voksne. Dosen bør titreres ut fra klinisk effekt. Anbefalt doseøkning og vedlikeholdsdoser gis i tabell 1. Noen pasienter, spesielt de som ikke tar CYP3A4-induserende midler, kan respondere på lavere doser.

Seponering

Når Zonegranbehandling skal avsluttes skal den seponeres gradvis (se pkt. 4.4). I kliniske studier med voksne pasienter er dosereduksjoner på 100 mg med ukentlige intervaller brukt med samtidig justering av andre antiepileptikadoser (ved behov).

Tabell 1 Voksne – anbefalt doseøkning og vedlikeholdsregime

Behandlingsregime	Titreringsfase			Vanlig vedlikeholdsdose
	Uke 1 + 2	Uke 3 + 4	Uke 5 + 6	
Monoterapi – Nydiagnostiserte voksne pasienter	100 mg/døgn (én gang daglig)	200 mg/døgn (én gang daglig)	300 mg/døgn (én gang daglig)	300 mg per døgn (én gang daglig). Ved behov for en høyere dose: øk med to ukers intervaller, med økninger på 100 mg, inntil maksimalt 500 mg.
Tilleggsbehandling - med CYP3A4-induserende midler (se pkt. 4.5)	Uke 1 50 mg/døgn (fordelt på to doser)	Uke 2 100 mg /døgn (fordelt på to doser)	Uke 3 til 5 Øk med én ukes intervaller, med økninger på 100 mg	300 til 500 mg per døgn (én gang daglig eller fordelt på to doser).
- uten CYP3A4-induserende midler, eller ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon	Uke 1 + 2 50 mg/døgn (fordelt på to doser)	Uke 3 + 4 100 mg / døgn (fordelt på to doser)	Uke 5 til 10 Øk med to ukers intervaller, med økninger på inntil 100 mg	300 til 500 mg per døgn (én gang daglig eller fordelt på to doser). Noen pasienter kan respondere på lavere doser.

Generelle doseringsanbefalinger for Zonegran i spesielle pasientpopulasjonerPediatrik populasjon (fra 6 års alder)*Doseøkning og vedlikehold*

Zonegran skal legges til eksisterende behandling hos pediatrike pasienter fra 6 års alder. Dosen må titreres ut fra klinisk effekt. Anbefalt doseøkning og vedlikeholdsdoser er angitt i tabell 2. Noen pasienter, spesielt de som ikke tar CYP3A4-induserende midler, kan respondere på lavere doser.

Leger må gjøre pediatrike pasienter og deres foreldre / omsorgspersoner oppmerksomme på Pasientvarslingsboksen (i pakningsvedlegget) om hvordan hetslag forebygges (se pkt. 4.4: Pediatrik populasjon).

Tabell 2 Pediatrisk populasjon (fra 6 års alder) – anbefalt doseøkning og vedlikeholdsregime

Behandlingsregime	Titreringsfase		Vanlig vedlikeholdsdose	
	Uke 1	Uke 2 til 8	Pasienter med vekt 20 til 55 kg ^a	Pasienter med vekt > 55 kg
Tilleggsbehandling - med CYP3A4-induserende midler (se pkt. 4.5)	1 mg/kg/døgn (én gang daglig)	Øk med én ukes intervaller , med økninger på 1 mg/kg	6 til 8 mg/kg/døgn (én gang daglig)	300 – 500 mg/døgn (én gang daglig)
- uten CYP3A4-induserende midler	Uke 1 + 2 1 mg/kg/døgn (én gang daglig)	Uke ≥ 3 Øk med to ukers intervaller , med økninger på 1 mg/kg	6 to 8 mg/kg/døgn (én gang daglig)	300 - 500 mg/døgn (én gang daglig)

OBS:

- a. For å sikre at terapeutisk dose opprettholdes skal barnets vekt monitoreres og dosen vurderes ved vektendringer opp til en vekt på 55 kg. Doseregimet er 6-8 mg/kg/døgn opp til en maksimaldose på 500 mg/døgn.

Sikkerhet og effekt av Zonegran hos barn under 6 år eller de under 20 kg har ennå ikke blitt fastslått.

Det foreligger begrensede data fra kliniske studier hos pasienter med kroppsvekt under 20 kg. Derfor skal barn over 6 års alder med kroppsvekt under 20 kg behandles med forsiktighet.

Det er ikke alltid mulig å oppnå beregnet dose nøyaktig med de kommersielt tilgjengelige kapselstyrkene av Zonegran. I disse tilfellene anbefales det derfor at totaldosen av Zonegran rundes opp eller ned til nærmeste tilgjengelige dose som kan oppnås med kommersielt tilgjengelige kapselstyrker av Zonegran (25 mg, 50 mg og 100 mg).

Seponering

Når behandling med Zonegran skal stoppes må den seponeres gradvis (se pkt. 4.4.). I kliniske studier av pediatriske pasienter, ble ned-titrering gjennomført ved ukentlige dosereduksjoner i endringer på ca 2 mg/kg (dvs i overensstemmelse med planen i tabell 3).

Tabell 3 Pediatrisk population (fra 6 års alder) – anbefalt plan for ned-titrering

Vekt	Ukentlig dosereduksjon i endringer på:
20 – 28 kg	25 til 50 mg / døgn*
29 – 41 kg	50 til 75 mg / døgn*
42 – 55 kg	100 mg / døgn*
>55 kg	100 mg / døgn*

OBS:

- * Alle doser er én gang daglig.

Eldre

Det bør utvises forsiktighet ved behandlingsstart hos eldre pasienter da det er begrenset informasjon om bruk av Zonegran hos disse pasientene. Foreskrivere bør også ta hensyn til Zonegrans sikkerhetsprofil (se pkt. 4.8).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det må utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon, da det er begrenset informasjon om bruk hos slike pasienter og en langsommere titrering av Zonegran kan være nødvendig. Da zonisamid og dets metabolitter utskilles via nyrene, bør det seponeres hos pasienter som utvikler akutt nyresvikt eller hvis det oppdages en klinisk signifikant vedvarende økning av serumkreatinin.

Hos personer med nedsatt nyrefunksjon var nyreclearance av enkeltdoser av zonisamid positivt korrelert med kreatininclearance. Plasma AUC for zonisamid var økt med 35 % hos personer med kreatininclearance < 20 ml/minutt.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke undersøkt. Bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon anbefales derfor ikke. Det må utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, og langsommere titrering av Zonegran kan være nødvendig.

Administrasjonsmåte

Zonegran harde kapsler er til oral bruk.

Effekt av mat

Zonegran kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor sulfonamider.

Zonegran inneholder hydrogenert vegetabilsk olje (fra soyabønner). Pasienter som er allergiske overfor peanøtter eller soya skal ikke ta dette legemidlet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Uforklarlig utslett

Alvorlig utslett forekommer i forbindelse med Zonegranbehandling, inkludert tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom.

Det må vurderes å seponere Zonegran hos pasienter som utvikler et ellers uforklarlig utslett. Alle pasienter som utvikler utslett mens de tar Zonegran må følges tett, med ekstra forsiktighet hos pasienter som får samtidige antiepileptika som uavhengig kan utløse hudutslett.

Seponeringsanfall

I henhold til gjeldende klinisk praksis må seponering av Zonegran hos pasienter med epilepsi foretas ved gradvis dosereduksjon, for å redusere muligheten for anfall ved seponering. Det er ikke tilstrekkelige data for seponering av samtidige antiepileptika straks det er oppnådd anfallskontroll med Zonegran i tilleggssituasjon, for å oppnå monoterapi med Zonegran. Seponering av samtidige antiepileptika må derfor foretas med forsiktighet.

Sulfonamidreaksjoner

Zonegran er et benzisoksazolderivat som inneholder en sulfonamidgruppe. Alvorlige immunbaserte bivirkninger som er forbundet med legemidler inneholdende en sulfonamidgruppe er utslett, allergisk

reaksjon og store hematologiske forstyrrelser, inkludert aplastisk anemi, som i svært sjeldne tilfeller kan være fatalt.

Tilfeller av agranulocytose, trombocytopeni, leukopeni, aplastisk anemi, pancytopeni og leukocytose er rapportert. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon til å vurdere en eventuell sammenheng mellom dose og behandlingsvarighet og disse hendelsene.

Akutt myopi og sekundært vinkelblokkglaukom

Et syndrom bestående av akutt myopi forbundet med sekundært vinkelblokkglaukom er rapportert hos voksne og pediatrike pasienter som har fått zonisamid. Symptomer omfatter akutt innsettende redusert synsskarphet og/eller øyesmerter. Oftalmologiske funn kan omfatte myopi, grunnere forkammer og okulær hyperemi (rødhet) samt økt intraokulært trykk. Dette syndromet kan være forbundet med supraciliær effusjon som medfører at linse og iris forskyves fremover, med sekundært vinkelblokkglaukom. Symptomer kan oppstå noen timer til uker etter behandlingsstart. Behandling omfatter seponering av zonisamid, så raskt som behandlende lege anser det mulig, og relevante tiltak for å redusere intraokulært trykk. Økt intraokulært trykk uavhengig av etiologi, kan dersom det ikke behandles medføre alvorlig sekvele, inkludert permanent synstap. Det bør utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med en anamnese med øyesykdommer ved bruk av zonisamid.

Selvmodstanker og selvmordsrelatert adferd

Selvmodstanker og selvmordsrelatert adferd er rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptiske legemidler for flere indikasjoner. En meta-analyse av randomiserte placebokontrollerte forsøk med antiepileptika har vist en liten økning i risiko for selvmodstanker og selvmordsrelatert adferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med Zonegran.

Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmodstanker eller selvmordsrelatert adferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom selvmodstanker eller selvmordsrelatert adferd oppstår.

Nyrestein

Noen pasienter, spesielt de med predisposisjon for nyrestein, kan ha økt risiko for nyresteindannelse og ledsagende tegn og symptomer som nyrekolikk, nyresmerter eller smerter i siden. Nyrestein kan medføre kronisk nyreskade. Risikofaktorer for nyrestein inkluderer tidligere steindannelse, familiebakgrunn med nyrestein og hyperkalsuri. Ingen av disse risikofaktorene kan med sikkerhet forutsi steindannelse under behandling med zonisamid. I tillegg kan pasienter som tar andre legemidler forbundet med nyrestein ha økt risiko. Økt væskeinntak og urinproduksjon kan bidra til å redusere risikoen for steindannelse, spesielt hos de med disponerende risikofaktorer.

Metabolsk acidose

Hyperkloremisk, ikke-aniondifferanse, metabolsk acidose (dvs. redusert serumbikarbonat under normalt referanseområde i fravær av kronisk respiratorisk alkalose) er forbundet med Zonegranbehandling. Denne metabolske acidosen skyldes bikarbonattap via nyrene som følge av zonisamids hemmende effekt på karboanhydrase. Slik elektrolyttubalanse er sett ved bruk av Zonegran i placebokontrollerte kliniske studier og etter markedsføring. Zonisamidindusert metabolsk acidose oppstår vanligvis tidlig i behandlingen, men tilfeller kan oppstå når som helst under behandling. Mengden bikarbonat reduseres med en vanligvis liten til moderat (gjennomsnittlig reduksjon på ca 3,5 mEqv/l ved døgndoser på 300 mg hos voksne). I sjeldne tilfeller kan pasienter få mer alvorlig reduksjon. Tilstander eller behandlinger som disponerer for acidose (som nyresykdom, alvorlig respirasjonssykdom, status epilepticus, diaré, kirurgi, ketogen diett og legemidler) kan være additive til zonisamids bikarbonatsenkende effekt.

Risiko for zonisamidindusert metabolsk acidose synes å være mer hyppig og alvorlig hos yngre pasienter. Egnet vurdering og måling av serumbikarbonatnivåer bør foretas hos pasienter som tar zonisamid og har underliggende tilstander som kan øke acidoserisikoen, hos pasienter som har økt risiko for negative følger av metabolsk acidose og hos pasienter med symptomer på metabolsk acidose. Hvis metabolsk acidose utvikles og vedvarer, bør det vurderes å redusere dosen eller seponere Zonegran (ved gradvis seponering eller reduksjon av terapeutisk dose) siden osteopeni kan utvikles. Hvis det besluttes at pasienten skal fortsette med Zonegran til tross for vedvarende acidose, bør alkalibehandling vurderes.

Metabolsk acidose kan potensielt føre til hyperammonemi, som er blitt rapportert med eller uten encefalopati under behandling med zonisamid. Risikoen for hyperammonemi kan øke hos pasienter som samtidig tar andre legemidler som kan forårsake hyperammonemi (f.eks. valproat), eller som har en underliggende ureasylusforstyrrelse eller redusert mitokondrieaktivitet i leveren. Hos pasienter som utvikler uforklarlig letargi eller endringer i mental status under behandling med zonisamid, anbefales det å vurdere hyperammonemisk encefalopati og å måle ammoniakkverdier.

Zonegran bør brukes med forsiktighet hos voksne pasienter som samtidig behandles med karboanhydrasehemmere som topiramat eller acetazolamid, da det ikke er tilstrekkelige data til å utelukke en farmakodynamisk interaksjon (se også pkt. 4.4 Pediatrisk populasjon og pkt. 4.5).

Heteslag

Tilfeller av redusert svetting og forhøyet kroppstemperatur er rapportert, hovedsakelig hos pediatriske pasienter (se pkt. 4.4 Pediatrisk populasjon for fullstendig advarsel). Det bør utvises forsiktighet hos voksne når Zonegran foreskrives sammen med andre legemidler som disponerer pasienter for varmerelaterte lidelser, som karboanhydrasehemmere og legemidler med antikolinerg aktivitet (se også pkt. 4.4 Pediatrisk populasjon).

Pankreatitt

Hos pasienter som tar Zonegran og utvikler klinisk tegn og symptomer på pankreatitt, anbefales det at nivåer av pankreaslipase og -amylase kontrolleres. Ved åpenbar pankreatitt i fravær av annen klar årsak, anbefales det at seponering av Zonegran vurderes og relevant behandling startes.

Rabdomyolyse

Hos pasienter som tar Zonegran og utvikler alvorlige muskelsmerter og/eller svakhet, med eller uten feber, anbefales det at markører for muskelskade sjekkes, inkludert serumnivåer av kreatinkinase og aldolase. Hvis de er forhøyet i fravær av annen klar årsak som traume eller grand mal-anfall, anbefales det at seponering av Zonegran vurderes og relevant behandling startes.

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling med Zonegran og i én måned etter seponering (se pkt. 4.6). Zonegran skal ikke brukes hos kvinner som kan bli gravide og som ikke bruker sikker prevensjon, med mindre det er nødvendig og kun hvis den potensielle nytten anses å rettferdiggjøre risikoen for fosteret. Spesialistråd skal gis til kvinner som behandles med zonisamid og som kan bli gravide. Kvinnen skal informeres grundig om og forstå de mulige virkningene av Zonegran på fosteret, og disse risikoene sett i forhold til nytten skal diskuteres med pasienten før behandlingen starter. Før oppstart av behandling med Zonegran hos en kvinne som kan bli gravid, skal en graviditetstest vurderes. Kvinner som planlegger å bli gravide, skal møte sine spesialister for å revurdere behandlingen med Zonegran og vurdere andre behandlingsmuligheter før de blir gravide og før de slutter med prevensjon. Kvinner som kan bli gravide skal rådes til å kontakte legen sin umiddelbart dersom de blir gravide eller tror at de kan være gravide mens de tar Zonegran. Leger som behandler pasienter med Zonegran skal sørge for at pasientene er grundig informert om behovet for å bruke sikker prevensjon, og bør bruke klinisk skjønn ved vurdering av om orale antikonseptiva, eller dosene av komponentene i orale antikonseptiva, er egnet ut fra den enkelt pasients kliniske situasjon.

Kroppsvekt

Zonegran kan gi vekttap. Kosttilskudd eller økt fødeinntak kan vurderes hvis pasienten taper vekt eller er undervektig ved bruk av dette legemidlet. Ved betydelig, uønsket vekttap bør seponering av Zonegran vurderes. Vekttap er potensielt mer alvorlig hos barn (se pkt. 4.4 Pediatrisk populasjon).

Pediatrisk populasjon

Advarslene og forsiktighetsreglene som er nevnt ovenfor gjelder også ungdom og pediatriske pasienter. Advarslene og forsiktighetsreglene som er nevnt nedenfor er mer relevante for ungdom og pediatriske pasienter.

Heteslag og dehydrering

Forebygging av overoppheting og dehydrering hos barn

Zonegran kan gjøre at barn svetter mindre og blir overopphetet og dersom barnet ikke behandles kan dette føre til hjerneskade og død. Barn er mest utsatte spesielt i varmt vær.

Når et barn tar Zonegran:

- Må barnet holdes avkjølt spesielt i varmt vær
- Må barnet unngå hard fysisk trening spesielt når det er varmt i været
- Må barnet drikke rikelig med kaldt vann
- Må barnet ikke ta noen av de følgende legemidlene:

Karboanhydrasehemmere (som topiramat og acetazolamid) og antikolinerge midler (som klomipramin, hydroksyzin, difenhydramin, haloperidol, imipramin og oksybutinin).

DERSOM NOE AV DET FØLGENDE OPPSTÅR TRENGER BARNET ØYEBLIKKELIG MEDISINSK VURDERING:

Huden føles veldig varm med lite eller ingen svette, eller barnet blir forvirret eller har muskelkramper, eller barnets puls eller pust blir rask.

- Ta barnet til et kjølig, skyggefullt sted
- Hold barnets hud kjølig med vann
- Gi barnet kaldt vann å drikke

Tilfeller av redusert svetting og forhøyet kroppstemperatur har hovedsakelig vært rapportert hos pediatriske pasienter. Heteslag som krever sykehusbehandling har vært diagnostisert i noen tilfeller. Heteslag som krevde sykehusbehandling og medførte død har vært rapportert. De fleste hendelser oppsto i varmeperioder. Leger må diskutere det potensielle alvorlet ved heteslag, i hvilke situasjoner dette kan oppstå, så vel som hva som skal gjøres dersom tegn eller symptomer skulle oppstå, med pasienter og deres omsorgspersoner. Pasienter og deres omsorgspersoner må advares om å passe på å opprettholde væskebalanse og unngå høye temperaturer og harde fysiske belastninger avhengig av pasientens tilstand. Foreskrivende lege skal gjøre pediatriske pasienter og deres foreldre / omsorgspersoner oppmerksomme på rådene i pakningsvedlegget om hvordan forebygge heteslag og overoppheting hos barn. Ved tegn eller symptomer på dehydrering, redusert svetteproduksjon eller forhøyet kroppstemperatur, bør seponering av Zonegran vurderes.

Zonegran skal ikke benyttes som tilleggsbehandling hos pediatriske pasienter som får andre legemidler som disponerer for varmerelaterte lidelser, som karboanhydrasehemmere og legemidler med antikolinerg aktivitet.

Kroppsvekt

Vekttap med påfølgende redusert allmenntilstand og manglende inntak av antiepileptika har vært relatert til et fatalt resultat (se pkt. 4.8). Zonegran er ikke anbefalt til pediatriske pasienter med undervekt (definert i henhold til WHO's aldersjusterte BMI-kategorier) eller redusert appetitt.

Insidensen av redusert kroppsvekt er konsistent over alle aldersgrupper (se pkt. 4.8), og gitt det potensielle alvoret av vekttap hos barn skal vekt overvåkes i denne populasjonen. Kosttilskudd eller økt fødeinntak må vurderes dersom pasientens vektøkning ikke er i samsvar med vekstkurver, ellers må Zonegran seponeres.

Det foreligger begrensede data fra kliniske studier hos pasienter med kroppsvekt under 20 kg. Derfor skal barn over 6 års alder med kroppsvekt under 20 kg behandles med forsiktighet. Langtidseffekten av vekttap på vekst og utvikling i den pediatrike populasjon er ukjent.

Metabolsk acidose

Risikoen for zonisamidindusert metabolsk acidose synes å være hyppigere og mer alvorlig hos barn og ungdom. Egnert vurdering og måling av serumbikarbonatnivåer må foretas i denne populasjonen (se pkt. 4.4 – Metabolsk acidose for fullstendig advarsel, se pkt. 4.8 for forekomst av lav bikarbonat). Langtidseffekten av lave bikarbonatnivåer på vekst og utvikling i den pediatrike populasjon er ukjent.

Zonegran skal ikke benyttes som tilleggsbehandling hos pediatrike pasienter som behandles med andre karboanhydrasehemmere som topiramat og acetazolamid (se pkt. 4.5).

Nyrestein

Nyrestein har forekommet hos pediatrike pasienter (se pkt. 4.4 Nyrestein for fullstendig advarsel). Noen pasienter, spesielt de som er disponert for nyrestein, kan ha forhøyet risiko for å danne nyrestein og ledsagende tegn og symptomer som nyrekolikk, nyresmerter eller smerter i siden. Nyrestein kan føre til kronisk nyreskade. Risikofaktorer for nyrestein inkluderer tidligere steindannelse, en familiehistorie med nyrestein og hyperkalsuri. Ingen av disse risikofaktorer kan med sikkerhet forutsi steindannelse under zonisamidbehandling.

Økt væskeinntak og urinproduksjon kan bidra til å redusere faren for steindannelse, spesielt hos de med disponerende risikofaktorer. Ultralyd av nyrer bør foretas etter legens vurdering. Dersom nyrestein oppdages skal Zonegran seponeres.

Leverdysfunksjon

Forhøyede nivåer av leverfunksjonsparametre som alanin-aminotransferase (ALAT), aspartat-aminotransferase (ASAT), gamma-glutamyltransferase (GGT) og bilirubin har forekommet hos pediatrike pasienter og ungdom, uten noe konsistent mønster i de observerte verdier over øvre normalområde. Ved mistanke om en hepatisk hendelse skal uansett leverfunksjon følges og seponering av Zonegran vurderes.

Effekt på læring

Lærevansker hos pasienter som lider av epilepsi har vært assosiert med den underliggende patologi og/eller behandling med antiepileptika. I en zonisamid placebokontrollert studie hos barn og ungdom var andelen pasienter med lærevansker større i zonisamidgruppen sammenlignet med placebogruppen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av Zonegran på cytokrom P450-enzym

In vitro-studier med humane levermikrosomer viste ingen eller liten (<25 %) hemming av cytokrom P450-isozym 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 ved zonisamidnivåer på ca det dobbelte eller mer enn klinisk relevante ubundne serumkonsentrasjoner. Zonegran forventes derfor ikke å påvirke farmakokinetikken til andre legemidler via cytokrom P450-medierte mekanismer, som vist for karbamazepin, fenytoin, etinyløstradiol og desipramin *in vivo*.

Potensiale for at Zonegran påvirker andre legemidler

Antiepileptika

Hos epilepsipasienter ga "steady state"-dosering med Zonegran ingen klinisk relevante farmakokinetiske effekter på karbamazepin, lamotrigin, fenytoin eller natriumvalproat.

Orale antikonseptiva

I kliniske studier med friske forsøkspersoner påvirket ikke "steady state"-dosering med Zonegran serumkonsentrasjoner av etinyløstradiol eller noretisteron i et kombinert oralt antikonseptivum.

Karboanhydrasehemmere

Zonegran bør brukes med forsiktighet hos voksne pasienter som samtidig behandles med karboanhydrasehemmere som topiramat og acetazolamid, da det er ikke tilstrekkelige data til å utelukke en mulig farmakodynamisk interaksjon (se pkt. 4.4).

Zonegran skal ikke benyttes som tilleggsbehandling hos pediatriske pasienter som behandles med andre karboanhydrasehemmere som topiramat og acetazolamid (se pkt. 4.4 Pediatrisk populasjon).

P-gp-substrat

En *in vitro*-studie viser at zonisamid er en svak hemmer av P-gp (MDR1) med en IC₅₀ på 267 µmol/l, og det foreligger en teoretisk mulighet for at zonisamid kan påvirke farmakokinetikken til legemidler som er P-gp-substrater. Forsiktighet anbefales ved oppstart og seponering av zonisamidbehandling og ved endring av zonisamiddosen hos pasienter som også får legemidler som er P-gp-substrater (f.eks. digoksin, kinidin).

Potensielle legemiddelinteraksjoner som påvirker Zonegran

I kliniske studier hadde samtidig administrasjon av lamotrigin ingen åpenbar effekt på zonisamids farmakokinetikk. Kombinasjon av Zonegran og andre legemidler som kan gi nyrestein kan øke risikoen for å utvikle nyrestein. Samtidig administrasjon av slike legemidler bør derfor unngås.

Zonisamid metaboliseres delvis av CYP3A4 (reduktiv spaltning), og også av N-acetyltransferaser og ved konjugering med glukuronsyre. Substanser som kan indusere eller hemme disse enzymene kan derfor påvirke zonisamids farmakokinetikk:

- Enzyminduksjon: Eksponering for zonisamid er lavere hos epilepsipasienter som får CYP3A4-induserende midler som fenytoin, karbamazepin og fenobarbital. Disse effektene er sannsynligvis ikke av klinisk signifikans når Zonegran legges til eksisterende behandling, men endringer i zonisamidskonsentrasjoner kan forekomme hvis samtidige CYP3A4-induserende antiepileptika eller andre legemidler seponeres, dosejusteres eller innføres, og justering av Zonegrandosen kan være nødvendig. Rifampicin er en potent CYP3A4-induktør. Hvis samtidig administrasjon er nødvendig bør pasienten følges tett og dosen av Zonegran og andre CYP3A4-substrater justeres etter behov.
- CYP3A4-hemming: Ut fra kliniske data synes ikke kjente spesifikke og uspesifikke CYP3A4-hemmere å ha klinisk relevant effekt på zonisamids farmakokinetiske eksponeringsparametre. "Steady state"-dosering av ketokonazol (400 mg/døgn) eller cimetidin (1200 mg/døgn) hadde ingen klinisk relevante effekter på enkelt-dosefarmakokinetikken til zonisamid gitt til friske forsøkspersoner. Endring av Zonegrandosering skulle derfor ikke være nødvendig ved samtidig administrasjon av kjente CYP3A4-hemmere.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling med Zonegran, og i én måned etter seponering.

Zonegran skal ikke brukes hos kvinner som kan bli gravide og som ikke bruker sikker prevensjon, med mindre det er nødvendig og kun hvis den potensielle nytten anses å rettferdiggjøre risikoen for fosteret. Spesialistråd skal gis til kvinner som behandles med zonisamid og som kan bli gravide. Kvinnen skal informeres grundig om og forstå de mulige virkningene av Zonegran på fosteret, og disse risikoene sett i forhold til nytten skal diskuteres med pasienten før behandlingen starter. Graviditetstest skal vurderes før oppstart av behandling med zonisamid hos kvinner som kan bli gravide. Kvinner som planlegger å bli gravide, skal møte sine spesialister for å revurdere behandlingen med zonisamid og vurdere andre behandlingsmuligheter før de blir gravide og før de slutter med prevensjon.

Som med alle antiepileptiske legemidler, skal plutselig seponering av zonisamid unngås, da dette kan føre til gjennombruddsanfall som kan ha alvorlige konsekvenser for kvinnen og det ufødte barnet. Risikoen for fødselsdefekter er økt med en faktor 2 til 3 i barn født av mødre som er behandlet med et antiepileptisk legemiddel. De hyppigst rapporterte fødselsdefektene er kløft i leppen, kardiovaskulære misdannelser og nevralrørsdefekt. Behandlinger med flere antiepileptiske legemidler kan være forbundet med en høyere risiko for medfødte misdannelser enn ved monoterapi.

Graviditet

Det er begrensede data på bruk av Zonegran hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Hos mennesker er potensiell risiko for store medfødte misdannelser og nevrologiske utviklingsforstyrrelser ukjent.

Data fra en registerstudie antyder en økning i andel av barn som fødes med lav fødselsvekt (LBW), før termin eller er små for gestasjonsalder (SGA). Disse økningene er fra omtrent 5 % til 8 % for LBW, fra omtrent 8 % til 10 % for fødsel før terminen og fra omtrent 7 % til 12 % for SGA, og er sammenlignet med mødre som ble behandlet med lamotrigin monoterapi.

Zonegran skal ikke brukes under svangerskapet med mindre det er nødvendig og kun hvis den potensielle nytten anses å rettferdiggjøre risikoen for fosteret. Hvis Zonegran foreskrives i løpet av svangerskapet, skal pasienter grundig informeres om den potensielle faren for fosteret. Det anbefales at det brukes den laveste effektive dosen i tillegg til nøye overvåkning.

Amming

Zonisamid skilles ut i morsmelk hos mennesker, og konsentrasjonen i morsmelk er tilsvarende som i morens plasma. Det må tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Zonegran skal avsluttes/avstås fra. På grunn av zonisamids lange retensjonstid i kroppen, må ikke amming startes igjen før en måned etter at Zonegranbehandlingen er fullført.

Fertilitet

Det foreligger ikke kliniske data på effektene av zonisamid på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier har vist forandringer i fertilitetsparametre (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Da noen pasienter kan oppleve døsighet eller konsentrasjonsvansker, spesielt tidlig i behandlingen eller etter en doseøkning, må pasienter imidlertid rådes til å utvise forsiktighet under aktiviteter som krever høy grad av oppmerksomhet, f.eks. bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Zonegran er gitt til over 1200 pasienter i kliniske studier, hvorav mer enn 400 fikk Zonegran i minst 1 år. I tillegg foreligger det utstrakt erfaring med zonisamid etter lansering i Japan i 1989 og i USA i 2000.

Man skal være oppmerksom på at Zonegran er et benzisoksazolderivat som inneholder en sulfonamidgruppe. Alvorlige immunbaserte bivirkninger som er forbundet med legemidler inneholdende en sulfonamidgruppe er utslett, allergisk reaksjon og store hematologiske forstyrrelser, inkludert aplastisk anemi, som i svært sjeldne tilfeller kan være fatalt (se pkt. 4.4).

De vanligste bivirkningene i kontrollerte tilleggsbehandlingsstudier var søvnighet, svimmelhet og anoreksi. De vanligste bivirkningene i en randomisert, kontrollert monoterapi studie som sammenlignet zonisamid og karbamazepin i depotformulering var redusert bikarbonat, redusert appetitt og vekttap. Insidensen av markert, unormalt lav serumbikarbonat (en reduksjon til under 17 mEqv/l og på mer enn 5 mEqv/l) var 3,8 %. Insidensen av markert vekttap på 20 % eller mer var 0,7 %.

Bivirkningstabell

Bivirkninger forbundet med Zonegran innhentet fra kliniske studier og overvåking etter lansering er vist i tabellen under. Frekvensene er ordnet etter følgende system:

Svært vanlige	$\geq 1/10$
Vanlige	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Mindre vanlige	$\geq 1/1000$ til $< 1/100$
Sjeldne	$\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$
Svært sjeldne	$< 1/10\ 000$
Ikke kjent	kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

Tabell 4 Bivirkninger forbundet med Zonegran som tilleggsbehandling i kliniske studier og etter markedsføring

Organklasse-system (MedDRA-terminologi)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Svært sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Pneumoni Urinveisinfeksjon	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Ekkymose		Agranulocytose Aplastisk anemi Leukocytose Leukopeni Lymfadenopati Pancytopeni Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet		Legemiddelindusert overfølsomhets-syndrom Legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer

Organklasse-system (MedDRA-terminologi)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Svært sjeldne
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer	Anoreksi		Hypokalemi	Metabolsk acidose Renal tubulær acidose
Psykiatriske lidelser	Uro Irritabilitet Forvirrings-tilstand Depresjon	Affektlabilitet Angst Søvnløshet Psykotiske lidelser	Sinne Aggresjon Selvmordstanker Selvmordsforsøk	Hallusinasjon
Nevrologiske sykdommer	Ataksi Svimmelhet Svekket hukommelse Søvnighet	Bradyfreni Oppmerksomhetsforstyrrelser Nystagmus Parestesi Taleforstyrrelser Skjelving	Kramper	Amnesi Koma Grand mal-anfall Myastenisyndrom Nevroleptisk malignt syndrom Status epilepticus
Øyesykdommer	Diplopi			Vinkelblokkglaukom Øyesmerter Myopi Tåkesyn Redusert synsskarphet
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				Dyspné Aspirasjonspneumon i Sykdommer i respirasjonsorganer Overfølsomhetspneumoni
Gastro-intestinale sykdommer		Abdominale smerter Forstoppelse Diaré Dyspepsi Kvalme	Oppkast	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier			Kolecystitt Gallestein	Levercelleskade
Hud- og underhuds-sykdommer		Utslett Pruritus Alopeci		Anhidrose Erythema multiforme Stevens-Johnsons syndrom Toksisk epidermal nekrolyse
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Rabdomyolyse

Organklasse-system (MedDRA-terminologi)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Svært sjeldne
Sykdommer i nyre og urinveier		Nyrestein	Urinstein	Hydronefrose Nyresvikt Urinforstyrrelser
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Tretthet Influensa-liknende sykdom Pyreksi Perifere ødem		
Undersøkelser	Redusert bikarbonat	Vekttap		Økt blodkreatinkinase Økt blodkreatinin Økt blodurea Unormale leverfunksjonstester
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer				Heteslag

I tillegg har det vært isolerte tilfeller av brå og uforklarlig død hos epilepsipasienter (Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients - SUDEP) som har fått Zonegran.

Tabell 5 Bivirkninger i en randomisert, kontrollert monoterapistudie som sammenlignet zonisamid og karbamazepin i depotformulering

Organklasser (MedDRA-terminologi†)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Urinveisinfeksjon Pneumoni
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Leukopeni Trombocytopeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Redusert appetitt	Hypokalemi
Psykiatriske lidelser		Uro Depresjon Søvnløshet Humørsvingninger Angst	Forvirringstilstand Akutt psykose Aggresjon Selvmordstanker Hallusinasjon
Nevrologiske sykdommer		Ataksi Svimmelhet Svekket hukommelse Søvnighet Bradyfreni Oppmerksomhetsforstyrrelser Parestesi	Nystagmus Taleforstyrrelser Skjelving Kramper
Øyesykdommer		Diplopi	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Sykdommer i respirasjonsorganer

Organklasser (MedDRA-terminologi†)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer		Forstoppelse Diaré Dyspepsi Kvalme Oppkast	Abdominale smerter
Sykdommer i lever og galleveier			Akuttolecystitt
Hud- og underhudssykdommer		Utslett	Pruritus Ekkymose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Tretthet Pyreksi Irritabilitet	
Undersøkelser	Redusert bikarbonat	Vekttap Økt blodkreatinkinase Økt alaninaminotransferase Økt aspartataminotransferase	Unormale urinprøver

† MedDRA versjon 13.1

Tilleggsinformasjon om spesielle populasjoner:

Eldre

En samlet analyse av sikkerhetsdata fra 95 eldre forsøkspersoner har vist en relativt høyere rapporteringsfrekvens for perifere ødem og pruritus sammenlignet med voksenpopulasjonen.

Gjennomgang av data fremkommet etter markedsføring indikerer at pasienter over 65 år rapporterer en høyere frekvens enn befolkningen generelt av følgende hendelser: Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og legemiddelindusert overfølsomhetssyndrom (Drug Induced Hypersensitivity syndrome, DIHS).

Pediatrisk populasjon

Bivirkningsprofilen til zonisamid hos pediatriske pasienter i alderen 6 til 17 år i placebokontrollerte kliniske studier var konsistent med den hos voksne. Blant 465 individer i den pediatriske sikkerhetsdatabasen (inkludert ytterligere 67 individer fra den forlengede delen av den kontrollerte kliniske studien) var det 7 dødsfall (1,5 %, 14,6/1000 person-år): 2 tilfeller av status epilepticus, hvorav ett var relatert til alvorlig vekttap (10 % i løpet av 3 måneder) hos et undervektig individ og påfølgende manglende inntak av legemidler, 1 tilfelle av hodeskade/hematom og 4 dødsfall blant individer med underliggende nevrologisk funksjonssvikt av ulike årsaker (2 tilfeller av pneumoniindusert sepsis/organsvikt, 1 SUDEP og 1 hodeskade). Totalt 70,4 % av pediatriske individer som fikk ZNS i den kontrollerte studien eller i den fortsatte åpne studien, hadde minst én behandlingsindusert bikarbonatmåling under 22 mmol/l. Varigheten av lave bikarbonatmålinger var også lang (median 188 døgn).

En samlet analyse av sikkerhetsdata på 420 pediatriske individer (183 individer i alderen 6 til 11 år, og 237 individer i alderen 12 til 16 år med en median eksponeringsvarighet på ca 12 måneder) har vist en relativt høyere rapporteringshyppighet av pneumoni, dehydrering, redusert svetteproduksjon, unormale leverfunksjonstester, mellomørebetennelse, faryngitt, bihulebetennelse og øvre luftveisinfeksjon, hoste, neseblødning og rhinitt, magesmerter, oppkast, utslett og eksem, og feber sammenlignet med den voksne populasjonen (spesielt hos individer under 12 år) og sjeldnere, amnesi, forhøyet kreatinin, lymfadenopati og trombocytopeni. Insidensen av redusert kroppsvekt på 10 % eller mer var 10,7 % (se pkt. 4.4). I noen tilfeller med vektreduksjon var det en forsinkelse i overgangen til neste Tanner-nivå og i beinutviklingen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det har vært tilfeller av utilsiktet og tilsiktet overdosering hos voksne og pediatriske pasienter. I noen tilfeller var overdoseringene asymptomatiske, spesielt når oppkast eller tømning oppsto raskt. I andre tilfeller var overdoseringen ledsaget av symptomer som søvnighet, kvalme, gastritt, nystagmus, myokloni, koma, bradykardi, nedsatt nyrefunksjon, hypotensjon og respirasjonshemming. En svært høy plasmakonsentrasjon på 100,1 µg/ml zonisamid ble registrert ca 31 timer etter at en pasient tok en overdose med Zonegran og klonazepam. Pasienten ble komatøs og hadde respirasjonshemming, men fikk tilbake bevisstheten fem dager senere og hadde ikke sekvele.

Behandling

Ingen spesifikke antidoter for Zonegranoverdosering er tilgjengelige. Etter en mistenkt nylig overdosering kan tømning av maven ved ventrikkelskylling eller ved utløsning av oppkast være indisert med de vanlige forholdsreglene for å beskytte luftveiene. Generell støttebehandling er indisert, inkludert hyppig kontroll av vitale tegn og tett observasjon. Zonisamid har en lang eliminasjonshalveringstid, så dets effekter kan vedvare. Selv om det ikke formelt er undersøkt for behandling av overdosering, reduserte hemodialyse plasmakonsentrasjoner av zonisamid hos en pasient med nedsatt nyrefunksjon, og kan vurderes som behandling for overdosering hvis klinisk indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, andre antiepileptika, ATC-kode: N03A X15

Zonisamid er et benzisoksazolderivat. Det er et antiepileptikum med svak karboanhydraseaktivitet *in-vitro*. Det er ikke kjemisk beslektet med andre antiepileptika.

Virkningsmekanisme

Zonisamids virkningsmekanisme er ikke helt klarlagt, men det synes å virke på spenningsfølsomme natrium- og kalsiumkanaler, og derved avbryte synkronisert nevronal utløsning, redusere spredningen av anfallsutbrudd og avbryte påfølgende epileptisk aktivitet. Zonisamid har også en modulerende effekt på GABA-mediert nevronal hemming.

Farmakodynamiske effekter

Zonisamids antikonvulsive aktivitet er undersøkt i en rekke modeller, hos flere arter med induserte eller naturlige anfall, og zonisamid synes å virke som et bredspektret antiepileptikum i disse modellene. Zonisamid forebygger maksimale elektrosjokkanfall og begrenser anfallsspredning, inkludert spredning av anfall fra cortex til subkortikale strukturer og undertrykker epileptogen fokusaktivitet. I motsetning til fenytoin og karbamazepin virker zonisamid fortrinnsvis på anfall med opphav i cortex.

Klinisk effekt og sikkerhet

Monoterapi ved partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering

Effekt av zonisamid som monoterapi ble fastslått i en dobbeltblindet, parallellgruppe, likeverdighetssammenligning med karbamazepin i depotformulering (PR) hos 583 voksne forsøkspersoner med nydiagnostiserte partielle anfall, med eller uten sekundære generaliserte tonisk-

kloniske anfall. Forsøkspersonene ble randomisert til karbamazepin eller zonisamid og fikk behandling i inntil 24 måneder avhengig av respons. Forsøkspersonene ble titrert til første måldose på 600 mg karbamazepin eller 300 mg zonisamid. Forsøkspersoner som fikk et anfall ble titrert til neste måldose, dvs. 800 mg karbamazepin eller 400 mg zonisamid. Forsøkspersoner som fikk et ytterligere anfall ble titrert til maksimal måldose på 1200 mg karbamazepin eller 500 mg zonisamid. Forsøkspersoner som var anfallsfrie i 26 uker på måldosenivået fortsatte med denne dosen i ytterligere 26 uker.

Hovedresultater fra studien presenteres i denne tabellen:

Tabell 6 Effekresultater fra monoterapistudie 310

	Zonisamid	Karbamazepin		
n (ITT-populasjon)	281	300		
Seks måneders anfallsfrihet			Forskjell	CI _{95 %}
PP-populasjon*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 %, 3,1 %
ITT-populasjon	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 %, 1,4 %
≤ 4 anfall i 3 måneders baselineperiode	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 %, 3,7 %
> 4 anfall i 3 måneders baselineperiode	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 %, 5,6 %
Tolv måneders anfallsfrihet				
PP-populasjon	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	- 17,2 %, 1,5 %
ITT-populasjon	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	- 16,1 %, 0,7 %
≤ 4 anfall i 3 måneders baselineperiode	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 %, 1,3 %
> 4 anfall i 3 måneders baselineperiode	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 %, 17,4 %
Anfallsundergruppe (6 måneders anfallsfrihet – PP-populasjon)				
Alle partielle	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 %, 0,0 %
Enkle partielle	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 %, 14,7 %
Komplekse partielle	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 %, -5,9 %
Alle generaliserte tonisk-kloniske	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 %, 6,0 %
Sekundære tonisk-kloniske	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 %, 7,1 %
Generaliserte tonisk-kloniske	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 %, 10,5 %

PP = Per protokoll-populasjon, ITT = “Intent To Treat”-populasjon

*Primært endepunkt

Tilleggsbehandling ved behandling av partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering, hos voksne

Hos voksne er effekt av Zonogran vist i 4 dobbeltblindede, placebokontrollerte studier med perioder på inntil 24 uker med dosering én eller to ganger daglig. Disse studiene viste at median reduksjon av

frekvensen av partielle anfall er relatert til Zonegrandosen med vedvarende effekt ved doser på 300-500 mg per døgn.

Pediatrisk populasjon

Tilleggsbehandling ved behandling av partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering, hos ungdom og pediatriske pasienter (fra 6 års alder)

Hos pediatriske pasienter (fra 6 års alder), er effekten av zonisamid vist i en dobbeltblindet, placebokontrollert studie som omfattet 207 individer og hadde en behandlingsvarighet opp til 24 uker. En reduksjon i anfallsfrekvens på 50 % eller mer fra baseline i løpet av perioden på 12 uker med stabil dose ble observert hos 50 % av de zonisamidbehandlede individene og hos 31 % av de pasientene som fikk placebo.

Spesielle sikkerhetsforhold som oppsto i de pediatriske studiene var: redusert appetitt og vekttap, reduserte bikarbonatnivåer, økt risiko for nyrestein og dehydrering. Alle disse effektene særlig vekttap, kan ha negativ betydning for vekst og utvikling, og kan medføre generelt redusert helse. Samlet sett er det begrensede data på effekt vekst og utvikling over lengre tid.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Zonisamid absorberes nesten fullstendig etter oral administrasjon, og når vanligvis maksimale serum- eller plasmakonsentrasjoner innen 2 til 5 timer etter dosering. "First pass"-metabolismen antas å være ubetydelig. Absolutt biotilgjengelighet er anslått å være ca 100 %. Oral biotilgjengelighet påvirkes ikke av føde, selv om maksimale plasma- og serumkonsentrasjoner kan oppnås forsinket.

Zonisamids AUC og C_{max} -verdier økte nesten lineært etter enkeltdoser i doseområdet 100-800 mg og etter gjentatte doser i doseområdet 100-400 mg én gang daglig. Økningen ved "steady state" var noe høyere enn forventet ut fra dosen, sannsynligvis på grunn av den mettbare bindingen av zonisamid til erytrocytter. "Steady state" ble oppnådd innen 13 dager. Akkumulering forekommer i noe høyere grad enn forventet i forhold til enkeltdosering.

Distribusjon

Zonisamid er 40 - 50 % bundet til humane plasmaproteiner, og *in vitro*-studier viser at dette er upåvirket av nærvær av forskjellige antiepileptika (dvs. fenytoin, fenobarbital, karbamazepin og natriumvalproat). Tilsynelatende distribusjonsvolum er ca 1,1 - 1,7 l/kg hos voksne og indikerer at zonisamid i stor grad distribueres til vev. Erytrocytt/plasmaforholdet er ca 15 ved lave konsentrasjoner og ca 3 ved høyere konsentrasjoner.

Biotransformasjon

Zonisamid metaboliseres hovedsakelig ved CYP3A4s reductive spalting av benzisoksazolringen i modersubstansen, som danner 2-sulfamoylacetylfenol (SMAP) og også ved N-acetylering. Modersubstansen og SMAP kan i tillegg glukuronideres. Metabolittene, som ikke kunne påvises i plasma, har ikke antikonvulsiv aktivitet. Det er ingen holdepunkter for at zonisamid induserer sin egen metabolisme.

Eliminasjon

Tilsynelatende clearance av zonisamid ved "steady state" etter oral administrasjon er ca 0,70 l/time, og terminal eliminasjonshalveringstid er ca 60 timer i fravær av CYP3A4-induktører. Eliminasjonshalveringstiden var uavhengig av dose og ikke påvirket av gjentatt administrasjon. Svingningen i serum- eller plasmakonsentrasjoner innenfor et doseringsintervall er lav (< 30 %).

Zonisamidmetabolitter og uendret legemiddel utskilles hovedsakelig via urin. Nyreclearance for uendret zonisamid er relativt lav (ca 3,5 ml/minutt), ca 15 - 30 % av dosen elimineres uendret.

Linearitet/ikke-linearitet

Zonisamideksponering øker med tiden inntil "steady state" er oppnådd etter ca 8 uker. Ved sammenligning på samme dosenivå synes personer med høyere total kroppsvekt å ha lavere "steady state" serumkonsentrasjoner, men denne effekten synes å være relativt beskjeden. Alder (≥ 12 år) og kjønn etter justering for kroppsvekteffekter, har ingen tilsynelatende effekt på zonisamideksponering hos epilepsipasienter ved "steady state"-dosering. Det er ikke behov for dosejustering med noen av AED, inkludert CYP3A4-induktører.

Farmakokinetiske-farmakodynamiske forhold

Zonisamid reduserer 28 dagers gjennomsnittlig anfallsfrekvens og reduksjonen er proporsjonal (log-lineær) med den gjennomsnittlige zonisamidkonsentrasjonen.

Spesielle pasientgrupper

Hos personer med nedsatt nyrefunksjon var nyreclearance ved enkeltdoser av zonisamid positivt korrelert med kreatininclearance. Plasma AUC for zonisamid var økt med 35 % hos personer med kreatininclearance <20 ml/minutt (se også pkt. 4.2.).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon: Zonisamids farmakokinetikk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke tilstrekkelig undersøkt.

Eldre: Det ble ikke observert klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken mellom unge (21-40 år) og eldre (65-75 år).

Barn og ungdom (5-18 år): Begrensede data indikerer at farmakokinetikken hos barn og ungdom dosert til "steady state" med 1, 7 eller 12 mg/kg daglig, fordelt på flere doser, er tilsvarende som observert hos voksne, etter justering for kroppsvekt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Funn som ikke er observert i kliniske studier, men som er sett hos hunder ved eksponeringsnivåer tilsvarende klinisk bruk, er leverforandringer (fortørring, mørkebrun misfarging, lett hepatocytforstørrelse med konsentriske lamellegemer i cytoplasma og cytoplasmavakuolisering) forbundet med økt metabolisme.

Zonisamid var ikke gentoksisk og hadde ikke karsinogenitet.

Zonisamid ga utviklingsavvik hos mus, rotter og hunder og var embryoletalt hos aper, når det ble gitt i organogeneseperioden med zonisamiddosering og plasmanivåer hos moren tilsvarende eller under terapeutiske nivåer hos mennesker.

I en oral toksisitetstudie med gjentatt dosering hos unge rotter, ved eksponeringsnivå tilsvarende de som er observert hos pediatrike pasienter ved maksimal anbefalt dose, ble det observert reduksjoner i kroppsvekt og forandringer i renal histopatologi og kliniske patologiparametre og endringer i adferd. Endringer i renal histopatologi og kliniske patologiparametre var antatt å være relatert til karboanhydrasehemming fra zonisamid. Effektene ved dette dosenivået var reversible i løpet av restitueringsperioden. Ved høyere dosenivåer (2-3 ganger systemisk eksponering sammenlignet med terapeutisk eksponering) var de renale histopatologiske effektene mer alvorlige og bare delvis reversible. De fleste bivirkninger observert hos de unge rottene var de samme som ble sett i de orale toksisitetstudiene med gjentatt dosering av zonisamid hos voksne rotter, men hyalindråper i renale tubuli og transitorisk hyperplasi ble kun observert i studien av unge. Ved dette høyere dosenivået, viste unge rotter reduksjon i vekst, læring og utviklingsparametre. Disse effektene ble antatt å

sannsynligvis være relatert til den reduserte kroppsvekten og forsterkede farmakologiske effekter av zonisamid ved den maksimalt tålte dosen.

Hos rotter ble det observert redusert antall corpora lutea og implantasjonssteder ved eksponeringsnivå tilsvarende den maksimale terapeutiske dosen hos mennesker, og ujevn østrogensyklus og redusert antall levende fostre ble observert ved tre ganger høyere eksponeringsnivå.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Mikrokrystallinsk cellulose

Hydrogenert vegetabilsk olje (fra soyabønner)

Natriumlaurylsulfat

Kapselskall

Gelatin

Titandioksid (E171)

Skjellakk

Propylenglykol

Kaliumhydroksid

Svart jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC/aluminium blisterpakninger, pakninger med 14, 28, 56 og 84 kapsler, harde.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10/03/2005
Dato for siste fornyelse: 21/12/2009

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zonegran 50 mg kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel, hard inneholder 50 mg zonisamid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver kapsel, hard inneholder 1,5 mg hydrogenert vegetabilsk olje (fra soyabønner)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

En hvit, opak bunn og en grå, opak topp påtrykt "ZONEGRAN 50" i svart.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zonegran er indisert som:

- monoterapi ved behandling av partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering, hos voksne pasienter med nydiagnostisert epilepsi (se pkt. 5.1)
- tilleggsbehandling ved behandling av partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering, hos voksne, ungdom og barn fra 6 års alder.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering - Voksne

Doseøkning og vedlikehold

Zonegran kan tas som monoterapi eller legges til eksisterende behandling hos voksne. Dosen bør titreres ut fra klinisk effekt. Anbefalt doseøkning og vedlikeholdsdoser gis i tabell 1. Noen pasienter, spesielt de som ikke tar CYP3A4-induserende midler, kan respondere på lavere doser.

Seponering

Når Zonegranbehandling skal avsluttes skal den seponeres gradvis (se pkt. 4.4). I kliniske studier med voksne pasienter er dosereduksjoner på 100 mg med ukentlige intervaller brukt med samtidig justering av andre antiepileptikadoser (ved behov).

Tabell 1 Voksne – anbefalt doseøkning og vedlikeholdsregime

Behandlingsregime	Titreringsfase			Vanlig vedlikeholdsdose
	Uke 1 + 2	Uke 3 + 4	Uke 5 + 6	
Monoterapi – Nydiagnostiserte voksne pasienter	100 mg/døgn (én gang daglig)	200 mg/døgn (én gang daglig)	300 mg/døgn (én gang daglig)	300 mg per døgn (én gang daglig). Ved behov for en høyere dose: øk med to ukers intervaller, med økninger på 100 mg, inntil maksimalt 500 mg.
Tilleggsbehandling - med CYP3A4-induserende midler (se pkt. 4.5)	Uke 1 50 mg/døgn (fordelt på to doser)	Uke 2 100 mg /døgn (fordelt på to doser)	Uke 3 til 5 Øk med én ukes intervaller, med økninger på 100 mg	300 til 500 mg per døgn (én gang daglig eller fordelt på to doser).
- uten CYP3A4-induserende midler, eller ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon	Uke 1 + 2 50 mg/døgn (fordelt på to doser)	Uke 3 + 4 100 mg / døgn (fordelt på to doser)	Uke 5 til 10 Øk med to ukers intervaller, med økninger på inntil 100 mg	300 til 500 mg per døgn (én gang daglig eller fordelt på to doser). Noen pasienter kan respondere på lavere doser.

Generelle doseringsanbefalinger for Zonegran i spesielle pasientpopulasjonerPediatrik populasjon (fra 6 års alder)*Doseøkning og vedlikehold*

Zonegran skal legges til eksisterende behandling hos pediatrike pasienter fra 6 års alder. Dosen må titreres ut fra klinisk effekt. Anbefalt doseøkning og vedlikeholdsdoser er angitt i tabell 2. Noen pasienter, spesielt de som ikke tar CYP3A4-induserende midler, kan respondere på lavere doser.

Leger må gjøre pediatrike pasienter og deres foreldre / omsorgspersoner oppmerksomme på Pasientvarslingsboksen (i pakningsvedlegget) om hvordan hetslag forebygges (se pkt. 4.4: Pediatrik populasjon).

Tabell 2 Pediatrisk populasjon (fra 6 års alder) – anbefalt doseøkning og vedlikeholdsregime

Behandlingsregime	Titreringsfase		Vanlig vedlikeholdsdose	
Tilleggsbehandling - med CYP3A4-induserende midler (se pkt. 4.5)	Uke 1	Uke 2 til 8	Pasienter med vekt 20 til 55 kg ^a	Pasienter med vekt > 55 kg
	1 mg/kg/døgn (én gang daglig)	Øk med én ukes intervaller , med økninger på 1 mg/kg	6 til 8 mg/kg/døgn (én gang daglig)	300 – 500 mg/døgn (én gang daglig)
- uten CYP3A4-induserende midler	Uke 1 + 2	Uke ≥ 3	6 to 8 mg/kg/døgn (én gang daglig)	300 - 500 mg/døgn (én gang daglig)
	1 mg/kg/døgn (én gang daglig)	Øk med to ukers intervaller , med økninger på 1 mg/kg		

OBS:

- a. For å sikre at terapeutisk dose opprettholdes skal barnets vekt monitoreres og dosen vurderes ved vektendringer opp til en vekt på 55 kg. Doseregimet er 6-8 mg/kg/døgn opp til en maksimaldose på 500 mg/døgn.

Sikkerhet og effekt av Zonegran hos barn under 6 år eller de under 20 kg har ennå ikke blitt fastslått.

Det foreligger begrensede data fra kliniske studier hos pasienter med kroppsvekt under 20 kg. Derfor skal barn over 6 års alder med kroppsvekt under 20 kg behandles med forsiktighet.

Det er ikke alltid mulig å oppnå beregnet dose nøyaktig med de kommersielt tilgjengelige kapselstyrkene av Zonegran. I disse tilfellene anbefales det derfor at totaldosen av Zonegran rundes opp eller ned til nærmeste tilgjengelige dose som kan oppnås med kommersielt tilgjengelige kapselstyrker av Zonegran (25 mg, 50 mg og 100 mg).

Seponering

Når behandling med Zonegran skal stoppes må den seponeres gradvis (se pkt. 4.4.). I kliniske studier av pediatriske pasienter, ble ned-titrering gjennomført ved ukentlige dosereduksjoner i endringer på ca 2 mg/kg (dvs i overensstemmelse med planen i tabell 3).

Tabell 3 Pediatrisk population (fra 6 års alder) – anbefalt plan for ned-titrering

Vekt	Ukentlig dosereduksjon i endringer på:
20 – 28 kg	25 til 50 mg / døgn*
29 – 41 kg	50 til 75 mg / døgn*
42 – 55 kg	100 mg / døgn*
>55 kg	100 mg / døgn*

OBS:

- * Alle doser er én gang daglig.

Eldre

Det bør utvises forsiktighet ved behandlingsstart hos eldre pasienter da det er begrenset informasjon om bruk av Zonegran hos disse pasientene. Foreskrivere bør også ta hensyn til Zonegrans sikkerhetsprofil (se pkt. 4.8).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det må utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon, da det er begrenset informasjon om bruk hos slike pasienter og en langsommere titrering av Zonegran kan være nødvendig. Da zonisamid og dets metabolitter utskilles via nyrene, bør det seponeres hos pasienter som utvikler akutt nyresvikt eller hvis det oppdages en klinisk signifikant vedvarende økning av serumkreatinin.

Hos personer med nedsatt nyrefunksjon var nyreclearance av enkeltdoser av zonisamid positivt korrelert med kreatininclearance. Plasma AUC for zonisamid var økt med 35 % hos personer med kreatininclearance < 20 ml/minutt.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke undersøkt. Bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon anbefales derfor ikke. Det må utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, og langsommere titrering av Zonegran kan være nødvendig.

Administrasjonsmåte

Zonegran harde kapsler er til oral bruk.

Effekt av mat

Zonegran kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor sulfonamider.

Zonegran inneholder hydrogenert vegetabilsk olje (fra soyabønner). Pasienter som er allergiske overfor peanøtter eller soya skal ikke ta dette legemidlet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Uforklarlig utslett

Alvorlig utslett forekommer i forbindelse med Zonegranbehandling, inkludert tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom.

Det må vurderes å seponere Zonegran hos pasienter som utvikler et ellers uforklarlig utslett. Alle pasienter som utvikler utslett mens de tar Zonegran må følges tett, med ekstra forsiktighet hos pasienter som får samtidige antiepileptika som uavhengig kan utløse hudutslett.

Seponeringsanfall

I henhold til gjeldende klinisk praksis må seponering av Zonegran hos pasienter med epilepsi foretas ved gradvis dosereduksjon, for å redusere muligheten for anfall ved seponering. Det er ikke tilstrekkelige data for seponering av samtidige antiepileptika straks det er oppnådd anfallskontroll med Zonegran i tilleggssituasjon, for å oppnå monoterapi med Zonegran. Seponering av samtidige antiepileptika må derfor foretas med forsiktighet.

Sulfonamidreaksjoner

Zonegran er et benzisoksazolderivat som inneholder en sulfonamidgruppe. Alvorlige immunbaserte bivirkninger som er forbundet med legemidler inneholdende en sulfonamidgruppe er utslett, allergisk

reaksjon og store hematologiske forstyrrelser, inkludert aplastisk anemi, som i svært sjeldne tilfeller kan være fatalt.

Tilfeller av agranulocytose, trombocytopeni, leukopeni, aplastisk anemi, pancytopeni og leukocytose er rapportert. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon til å vurdere en eventuell sammenheng mellom dose og behandlingsvarighet og disse hendelsene.

Akutt myopi og sekundært vinkelblokkglaukom

Et syndrom bestående av akutt myopi forbundet med sekundært vinkelblokkglaukom er rapportert hos voksne og pediatrike pasienter som har fått zonisamid. Symptomer omfatter akutt innsettende redusert synsskarphet og/eller øyesmerter. Oftalmologiske funn kan omfatte myopi, grunnere forkammer og okulær hyperemi (rødhet) samt økt intraokulært trykk. Dette syndromet kan være forbundet med supraciliær effusjon som medfører at linse og iris forskyves fremover, med sekundært vinkelblokkglaukom. Symptomer kan oppstå noen timer til uker etter behandlingsstart. Behandling omfatter seponering av zonisamid, så raskt som behandlende lege anser det mulig, og relevante tiltak for å redusere intraokulært trykk. Økt intraokulært trykk uavhengig av etiologi, kan dersom det ikke behandles medføre alvorlig sekvele, inkludert permanent synstap. Det bør utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med en anamnese med øyesykdommer ved bruk av zonisamid.

Selvmodstanker og selvmordsrelatert adferd

Selvmodstanker og selvmordsrelatert adferd er rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptiske legemidler for flere indikasjoner. En meta-analyse av randomiserte placebokontrollerte forsøk med antiepileptika har vist en liten økning i risiko for selvmodstanker og selvmordsrelatert adferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med Zonegran.

Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmodstanker eller selvmordsrelatert adferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom selvmodstanker eller selvmordsrelatert adferd oppstår.

Nyrestein

Noen pasienter, spesielt de med predisposisjon for nyrestein, kan ha økt risiko for nyresteindannelse og ledsagende tegn og symptomer som nyrekolikk, nyresmerter eller smerter i siden. Nyrestein kan medføre kronisk nyreskade. Risikofaktorer for nyrestein inkluderer tidligere steindannelse, familiebakgrunn med nyrestein og hyperkalsuri. Ingen av disse risikofaktorene kan med sikkerhet forutsi steindannelse under behandling med zonisamid. I tillegg kan pasienter som tar andre legemidler forbundet med nyrestein ha økt risiko. Økt væskeinntak og urinproduksjon kan bidra til å redusere risikoen for steindannelse, spesielt hos de med disponerende risikofaktorer.

Metabolsk acidose

Hyperkloremisk, ikke-aniondifferanse, metabolsk acidose (dvs. redusert serumbikarbonat under normalt referanseområde i fravær av kronisk respiratorisk alkalose) er forbundet med Zonegranbehandling. Denne metabolske acidosen skyldes bikarbonattap via nyrene som følge av zonisamids hemmende effekt på karboanhydrase. Slik elektrolyttubalanse er sett ved bruk av Zonegran i placebokontrollerte kliniske studier og etter markedsføring. Zonisamidindusert metabolsk acidose oppstår vanligvis tidlig i behandlingen, men tilfeller kan oppstå når som helst under behandling. Mengden bikarbonat reduseres med en vanligvis liten til moderat (gjennomsnittlig reduksjon på ca 3,5 mEqv/l ved døgndoser på 300 mg hos voksne). I sjeldne tilfeller kan pasienter få mer alvorlig reduksjon. Tilstander eller behandlinger som disponerer for acidose (som nyresykdom, alvorlig respirasjonssykdom, status epilepticus, diaré, kirurgi, ketogen diett og legemidler) kan være additive til zonisamids bikarbonatsenkende effekt.

Risiko for zonisamidindusert metabolsk acidose synes å være mer hyppig og alvorlig hos yngre pasienter. Egnet vurdering og måling av serumbikarbonatnivåer bør foretas hos pasienter som tar zonisamid og har underliggende tilstander som kan øke acidoserisikoen, hos pasienter som har økt risiko for negative følger av metabolsk acidose og hos pasienter med symptomer på metabolsk acidose. Hvis metabolsk acidose utvikles og vedvarer, bør det vurderes å redusere dosen eller seponere Zonegran (ved gradvis seponering eller reduksjon av terapeutisk dose) siden osteopeni kan utvikles. Hvis det besluttes at pasienten skal fortsette med Zonegran til tross for vedvarende acidose, bør alkalibehandling vurderes.

Metabolsk acidose kan potensielt føre til hyperammonemi, som er blitt rapportert med eller uten encefalopati under behandling med zonisamid. Risikoen for hyperammonemi kan øke hos pasienter som samtidig tar andre legemidler som kan forårsake hyperammonemi (f.eks. valproat), eller som har en underliggende ureasylusforstyrrelse eller redusert mitokondrieaktivitet i leveren. Hos pasienter som utvikler uforklarlig letargi eller endringer i mental status under behandling med zonisamid, anbefales det å vurdere hyperammonemisk encefalopati og å måle ammoniakverdier.

Zonegran bør brukes med forsiktighet hos voksne pasienter som samtidig behandles med karboanhydrasehemmere som topiramat eller acetazolamid, da det ikke er tilstrekkelige data til å utelukke en farmakodynamisk interaksjon (se også pkt. 4.4 Pediatrisk populasjon og pkt. 4.5).

Heteslag

Tilfeller av redusert svetting og forhøyet kroppstemperatur er rapportert, hovedsakelig hos pediatriske pasienter (se pkt. 4.4 Pediatrisk populasjon for fullstendig advarsel). Det bør utvises forsiktighet hos voksne når Zonegran foreskrives sammen med andre legemidler som disponerer pasienter for varmerelaterte lidelser, som karboanhydrasehemmere og legemidler med antikolinerg aktivitet (se også pkt. 4.4 Pediatrisk populasjon).

Pankreatitt

Hos pasienter som tar Zonegran og utvikler klinisk tegn og symptomer på pankreatitt, anbefales det at nivåer av pankreaslipase og -amylase kontrolleres. Ved åpenbar pankreatitt i fravær av annen klar årsak, anbefales det at seponering av Zonegran vurderes og relevant behandling startes.

Rabdomyolyse

Hos pasienter som tar Zonegran og utvikler alvorlige muskelsmerter og/eller svakhet, med eller uten feber, anbefales det at markører for muskelskade sjekkes, inkludert serumnivåer av kreatinkinase og aldolase. Hvis de er forhøyet i fravær av annen klar årsak som traume eller grand mal-anfall, anbefales det at seponering av Zonegran vurderes og relevant behandling startes.

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling med Zonegran og i én måned etter seponering (se pkt. 4.6). Zonegran skal ikke brukes hos kvinner som kan bli gravide og som ikke bruker sikker prevensjon, med mindre det er nødvendig og kun hvis den potensielle nytten anses å rettferdiggjøre risikoen for fosteret. Spesialistråd skal gis til kvinner som behandles med zonisamid og som kan bli gravide. Kvinnen skal informeres grundig om og forstå de mulige virkningene av Zonegran på fosteret, og disse risikoene sett i forhold til nytten skal diskuteres med pasienten før behandlingen starter. Før oppstart av behandling med Zonegran hos en kvinne som kan bli gravid, skal en graviditetstest vurderes. Kvinner som planlegger å bli gravide, skal møte sine spesialister for å revurdere behandlingen med Zonegran og vurdere andre behandlingsmuligheter før de blir gravide og før de slutter med prevensjon. Kvinner som kan bli gravide skal rådes til å kontakte legen sin umiddelbart dersom de blir gravide eller tror at de kan være gravide mens de tar Zonegran. Leger som behandler pasienter med Zonegran skal sørge for at pasientene er grundig informert om behovet for å bruke sikker prevensjon, og bør bruke klinisk skjønn ved vurdering av om orale antikonseptiva, eller dosene av komponentene i orale antikonseptiva, er egnet ut fra den enkelt pasients kliniske situasjon.

Kroppsvekt

Zonegran kan gi vekttap. Kosttilskudd eller økt fødeinntak kan vurderes hvis pasienten taper vekt eller er undervektig ved bruk av dette legemidlet. Ved betydelig, uønsket vekttap bør seponering av Zonegran vurderes. Vekttap er potensielt mer alvorlig hos barn (se pkt. 4.4 Pediatrisk populasjon).

Pediatrisk populasjon

Advarslene og forsiktighetsreglene som er nevnt ovenfor gjelder også ungdom og pediatriske pasienter. Advarslene og forsiktighetsreglene som er nevnt nedenfor er mer relevante for ungdom og pediatriske pasienter.

Heteslag og dehydrering

Forebygging av overoppheting og dehydrering hos barn

Zonegran kan gjøre at barn svetter mindre og blir overopphetet og dersom barnet ikke behandles kan dette føre til hjerneskade og død. Barn er mest utsatte spesielt i varmt vær.

Når et barn tar Zonegran:

- Må barnet holdes avkjølt spesielt i varmt vær
- Må barnet unngå hard fysisk trening spesielt når det er varmt i været
- Må barnet drikke rikelig med kaldt vann
- Må barnet ikke ta noen av de følgende legemidlene:

Karboanhydrasehemmere (som topiramat og acetazolamid) og antikolinerge midler (som klomipramin, hydroksyzin, difenhydramin, haloperidol, imipramin og oksybutinin).

DERSOM NOE AV DET FØLGENDE OPPSTÅR TRENGER BARNET ØYEBLIKKELIG MEDISINSK VURDERING:

Huden føles veldig varm med lite eller ingen svette, eller barnet blir forvirret eller har muskelkramper, eller barnets puls eller pust blir rask.

- Ta barnet til et kjølig, skyggefullt sted
- Hold barnets hud kjølig med vann
- Gi barnet kaldt vann å drikke

Tilfeller av redusert svetting og forhøyet kroppstemperatur har hovedsakelig vært rapportert hos pediatriske pasienter. Heteslag som krever sykehusbehandling har vært diagnostisert i noen tilfeller. Heteslag som krevde sykehusbehandling og medførte død har vært rapportert. De fleste hendelser oppsto i varmeperioder. Leger må diskutere det potensielle alvoret ved heteslag, i hvilke situasjoner dette kan oppstå, så vel som hva som skal gjøres dersom tegn eller symptomer skulle oppstå, med pasienter og deres omsorgspersoner. Pasienter og deres omsorgspersoner må advares om å passe på å opprettholde væskebalanse og unngå høye temperaturer og harde fysiske belastninger avhengig av pasientens tilstand. Foreskrivende lege skal gjøre pediatriske pasienter og deres foreldre / omsorgspersoner oppmerksomme på rådene i pakningsvedlegget om hvordan forebygge heteslag og overoppheting hos barn. Ved tegn eller symptomer på dehydrering, redusert svetteproduksjon eller forhøyet kroppstemperatur, bør seponering av Zonegran vurderes.

Zonegran skal ikke benyttes som tilleggsbehandling hos pediatriske pasienter som får andre legemidler som disponerer for varmerelaterte lidelser, som karboanhydrasehemmere og legemidler med antikolinerg aktivitet.

Kroppsvekt

Vekttap med påfølgende redusert allmenntilstand og manglende inntak av antiepileptika har vært relatert til et fatalt resultat (se pkt. 4.8). Zonegran er ikke anbefalt til pediatriske pasienter med undervekt (definert i henhold til WHO's aldersjusterte BMI-kategorier) eller redusert appetitt.

Insidensen av redusert kroppsvekt er konsistent over alle aldersgrupper (se pkt. 4.8), og gitt det potensielle alvoret av vekttap hos barn skal vekt overvåkes i denne populasjonen. Kosttilskudd eller økt fødeinntak må vurderes dersom pasientens vektøkning ikke er i samsvar med vekstkurver, ellers må Zonegran seponeres.

Det foreligger begrensede data fra kliniske studier hos pasienter med kroppsvekt under 20 kg. Derfor skal barn over 6 års alder med kroppsvekt under 20 kg behandles med forsiktighet. Langtidseffekten av vekttap på vekst og utvikling i den pediatriske populasjon er ukjent.

Metabolsk acidose

Risikoen for zonisamidindusert metabolsk acidose synes å være hyppigere og mer alvorlig hos barn og ungdom. Egnet vurdering og måling av serumbikarbonatnivåer må foretas i denne populasjonen (se pkt. 4.4 – Metabolsk acidose for fullstendig advarsel, se pkt. 4.8 for forekomst av lav bikarbonat). Langtidseffekten av lave bikarbonatnivåer på vekst og utvikling i den pediatriske populasjon er ukjent.

Zonegran skal ikke benyttes som tilleggsbehandling hos pediatriske pasienter som behandles med andre karboanhydrasehemmere som topiramat og acetazolamid (se pkt. 4.5).

Nyrestein

Nyrestein har forekommet hos pediatriske pasienter (se pkt. 4.4 Nyrestein for fullstendig advarsel). Noen pasienter, spesielt de som er disponert for nyrestein, kan ha forhøyet risiko for å danne nyrestein og ledsagende tegn og symptomer som nyrekolikk, nyresmerter eller smerter i siden. Nyrestein kan føre til kronisk nyreskade. Risikofaktorer for nyrestein inkluderer tidligere steindannelse, en familiehistorie med nyrestein og hyperkalsuri. Ingen av disse risikofaktorer kan med sikkerhet forutsi steindannelse under zonisamidbehandling. Økt væskeinntak og urinproduksjon kan bidra til å redusere faren for steindannelse, spesielt hos de med disponerende risikofaktorer. Ultralyd av nyrer bør foretas etter legens vurdering. Dersom nyrestein oppdages skal Zonegran seponeres.

Leverdysfunksjon

Forhøyede nivåer av leverfunksjonsparametre som alanin-aminotransferase (ALAT), aspartat-aminotransferase (ASAT), gamma-glutamyltransferase (GGT) og bilirubin har forekommet hos pediatriske pasienter og ungdom, uten noe konsistent mønster i de observerte verdier over øvre normalområde. Ved mistanke om en hepatisk hendelse skal uansett leverfunksjon følges og seponering av Zonegran vurderes.

Effekt på læring

Lærevansker hos pasienter som lider av epilepsi har vært assosiert med den underliggende patologi og/eller behandling med antiepileptika. I en zonisamid placebokontrollert studie hos barn og ungdom var andelen pasienter med lærevansker større i zonisamidgruppen sammenlignet med placebogruppen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av Zonegran på cytokrom P450-enzym

In vitro-studier med humane levermikrosomer viste ingen eller liten (<25 %) hemming av cytokrom P450-isozym 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 ved zonisamidnivåer på ca det dobbelte eller mer enn klinisk relevante ubundne serumkonsentrasjoner. Zonegran forventes derfor ikke å påvirke farmakokinetikken til andre legemidler via cytokrom P450-medierte mekanismer, som vist for karbamazepin, fenytoin, etinyløstradiol og desipramin *in vivo*.

Potensiale for at Zonegran påvirker andre legemidler

Antiepileptika

Hos epilepsipasienter ga "steady state"-dosering med Zonegran ingen klinisk relevante farmakokinetiske effekter på karbamazepin, lamotrigin, fenytoin eller natriumvalproat.

Orale antikonseptiva

I kliniske studier med friske forsøkspersoner påvirket ikke "steady state"-dosering med Zonegran serumkonsentrasjoner av etinyløstradiol eller noretisteron i et kombinert oralt antikonseptivum.

Karboanhydrasehemmere

Zonegran bør brukes med forsiktighet hos voksne pasienter som samtidig behandles med karboanhydrasehemmere som topiramat og acetazolamid, da det er ikke tilstrekkelige data til å utelukke en mulig farmakodynamisk interaksjon (se pkt. 4.4).

Zonegran skal ikke benyttes som tilleggsbehandling hos pediatriiske pasienter som behandles med andre karboanhydrasehemmere som topiramat og acetazolamid (se pkt. 4.4 Pediatriisk populasjon).

P-gp-substrat

En *in vitro*-studie viser at zonisamid er en svak hemmer av P-gp (MDR1) med en IC₅₀ på 267 µmol/l, og det foreligger en teoretisk mulighet for at zonisamid kan påvirke farmakokinetikken til legemidler som er P-gp-substrater. Forsiktighet anbefales ved oppstart og seponering av zonisamidbehandling og ved endring av zonisamiddosen hos pasienter som også får legemidler som er P-gp-substrater (f.eks. digoksin, kinidin).

Potensielle legemiddelinteraksjoner som påvirker Zonegran

I kliniske studier hadde samtidig administrasjon av lamotrigin ingen åpenbar effekt på zonisamids farmakokinetikk. Kombinasjon av Zonegran og andre legemidler som kan gi nyrestein kan øke risikoen for å utvikle nyrestein. Samtidig administrasjon av slike legemidler bør derfor unngås.

Zonisamid metaboliseres delvis av CYP3A4 (reduktiv spaltning), og også av N-acetyltransferaser og ved konjugering med glukuronsyre. Substanser som kan indusere eller hemme disse enzymene kan derfor påvirke zonisamids farmakokinetikk:

- Enzyminduksjon: Eksponering for zonisamid er lavere hos epilepsipasienter som får CYP3A4-induserende midler som fenytoin, karbamazepin og fenobarbital. Disse effektene er sannsynligvis ikke av klinisk signifikans når Zonegran legges til eksisterende behandling, men endringer i zonisamidkonsentrasjoner kan forekomme hvis samtidige CYP3A4-induserende antiepileptika eller andre legemidler seponeres, dosejusteres eller innføres, og justering av Zonegrandosen kan være nødvendig. Rifampicin er en potent CYP3A4-induktør. Hvis samtidig administrasjon er nødvendig bør pasienten følges tett og dosen av Zonegran og andre CYP3A4-substrater justeres etter behov.
- CYP3A4-hemming: Ut fra kliniske data synes ikke kjente spesifikke og uspesifikke CYP3A4-hemmere å ha klinisk relevant effekt på zonisamids farmakokinetiske eksponeringsparametre. "Steady state"-dosering av ketokonazol (400 mg/døgn) eller cimetidin (1200 mg/døgn) hadde ingen klinisk relevante effekter på enkeltdosefarmakokinetikken til zonisamid gitt til friske forsøkspersoner. Endring av Zonegrandosering skulle derfor ikke være nødvendig ved samtidig administrasjon av kjente CYP3A4-hemmere.

Pediatriisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling med Zonegran, og i én måned etter seponering.

Zonegran skal ikke brukes hos kvinner som kan bli gravide og som ikke bruker sikker prevensjon, med mindre det er nødvendig og kun hvis den potensielle nytten anses å rettferdiggjøre risikoen for fosteret. Spesialistråd skal gis til kvinner som behandles med zonisamid og som kan bli gravide. Kvinnen skal informeres grundig om og forstå de mulige virkningene av Zonegran på fosteret, og disse risikoene sett i forhold til nytten skal diskuteres med pasienten før behandlingen starter. Graviditetstest skal vurderes før oppstart av behandling med zonisamid hos kvinner som kan bli gravide. Kvinner som planlegger å bli gravide, skal møte sine spesialister for å revurdere behandlingen med zonisamid og vurdere andre behandlingsmuligheter før de blir gravide og før de slutter med prevensjon.

Som med alle antiepileptiske legemidler, skal plutselig seponering av zonisamid unngås, da dette kan føre til gjennombruddsanfall som kan ha alvorlige konsekvenser for kvinnen og det ufødte barnet. Risikoen for fødselsdefekter er økt med en faktor 2 til 3 i barn født av mødre som er behandlet med et antiepileptisk legemiddel. De hyppigst rapporterte fødselsdefektene er kløft i leppen, kardiovaskulære misdannelser og nevralrørsdefekt. Behandlinger med flere antiepileptiske legemidler kan være forbundet med en høyere risiko for medfødte misdannelser enn ved monoterapi.

Graviditet

Det er begrensede data på bruk av Zonegran hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Hos mennesker er potensiell risiko for store medfødte misdannelser og nevrologiske utviklingsforstyrrelser ukjent.

Data fra en registerstudie antyder en økning i andel av barn som fødes med lav fødselsvekt (LBW), før termin eller er små for gestasjonsalder (SGA). Disse økningene er fra omtrent 5 % til 8 % for LBW, fra omtrent 8 % til 10 % for fødsel før terminen og fra omtrent 7 % til 12 % for SGA, og er sammenlignet med mødre som ble behandlet med lamotrigin monoterapi.

Zonegran skal ikke brukes under svangerskapet med mindre det er nødvendig og kun hvis den potensielle nytten anses å rettferdiggjøre risikoen for fosteret. Hvis Zonegran foreskrives i løpet av svangerskapet, skal pasienter grundig informeres om den potensielle faren for fosteret. Det anbefales at det brukes den laveste effektive dosen i tillegg til nøye overvåkning.

Amming

Zonisamid skilles ut i morsmelk hos mennesker, og konsentrasjonen i morsmelk er tilsvarende som i morens plasma. Det må tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Zonegran skal avsluttes/avstås fra. På grunn av zonisamids lange retensjonstid i kroppen, må ikke amming startes igjen før en måned etter at Zonegranbehandlingen er fullført.

Fertilitet

Det foreligger ikke kliniske data på effektene av zonisamid på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier har vist forandringer i fertilitetsparametre (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Da noen pasienter kan oppleve døsighet eller konsentrasjonsvansker, spesielt tidlig i behandlingen eller etter en doseøkning, må pasienter imidlertid rådes til å utvise forsiktighet under aktiviteter som krever høy grad av oppmerksomhet, f.eks. bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Zonegran er gitt til over 1200 pasienter i kliniske studier, hvorav mer enn 400 fikk Zonegran i minst 1 år. I tillegg foreligger det utstrakt erfaring med zonisamid etter lansering i Japan i 1989 og i USA i 2000.

Man skal være oppmerksom på at Zonegran er et benzisoksazolderivat som inneholder en sulfonamidgruppe. Alvorlige immunbaserte bivirkninger som er forbundet med legemidler inneholdende en sulfonamidgruppe er utslett, allergisk reaksjon og store hematologiske forstyrrelser, inkludert aplastisk anemi, som i svært sjeldne tilfeller kan være fatalt (se pkt. 4.4).

De vanligste bivirkningene i kontrollerte tilleggsbehandlingsstudier var søvnighet, svimmelhet og anoreksi. De vanligste bivirkningene i en randomisert, kontrollert monoterapi studie som sammenlignet zonisamid og karbamazepin i depotformulering var redusert bikarbonat, redusert appetitt og vekttap. Insidensen av markert, unormalt lav serumbikarbonat (en reduksjon til under 17 mEqv/l og på mer enn 5 mEqv/l) var 3,8 %. Insidensen av markert vekttap på 20 % eller mer var 0,7 %.

Bivirkningstabell

Bivirkninger forbundet med Zonegran innhentet fra kliniske studier og overvåking etter lansering er vist i tabellen under. Frekvensene er ordnet etter følgende system:

Svært vanlige	$\geq 1/10$
Vanlige	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Mindre vanlige	$\geq 1/1000$ til $< 1/100$
Sjeldne	$\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$
Svært sjeldne	$< 1/10\ 000$
Ikke kjent	kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

Tabell 4 Bivirkninger forbundet med Zonegran som tilleggsbehandling i kliniske studier og etter markedsføring

Organklasse-system (MedDRA-terminologi)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Svært sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Pneumoni Urinveisinfeksjon	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Ekkymose		Agranulocytose Aplastisk anemi Leukocytose Leukopeni Lymfadenopati Pancytopeni Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet		Legemiddelindusert overfølsomhets-syndrom Legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer

Organklasse-system (MedDRA-terminologi)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Svært sjeldne
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer	Anoreksi		Hypokalemi	Metabolsk acidose Renal tubulær acidose
Psykiatriske lidelser	Uro Irritabilitet Forvirrings-tilstand Depresjon	Affektlabilitet Angst Søvnløshet Psykotiske lidelser	Sinne Aggresjon Selvmordstanker Selvmordsforsøk	Hallusinasjon
Nevrologiske sykdommer	Ataksi Svimmelhet Svekket hukommelse Søvnighet	Bradyfreni Oppmerksomhetsforstyrrelser Nystagmus Parestesi Taleforstyrrelser Skjelving	Kramper	Amnesi Koma Grand mal-anfall Myastenisyndrom Nevroleptisk malignt syndrom Status epilepticus
Øyesykdommer	Diplopi			Vinkelblokkglaukom Øyesmerter Myopi Tåkesyn Redusert synsskarphet
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				Dyspné Aspirasjonspneumon i Sykdommer i respirasjonsorganer Overfølsomhetspneumoni
Gastro-intestinale sykdommer		Abdominale smerter Forstoppelse Diaré Dyspepsi Kvalme	Oppkast	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier			Kolecystitt Gallestein	Levercelleskade
Hud- og underhuds-sykdommer		Utslett Pruritus Alopeci		Anhidrose Erythema multiforme Stevens-Johnsons syndrom Toksisk epidermal nekrolyse
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Rabdomyolyse

Organklasse-system (MedDRA-terminologi)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Svært sjeldne
Sykdommer i nyre og urinveier		Nyrestein	Urinstein	Hydronefrose Nyresvikt Urinforstyrrelser
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Tretthet Influensa-liknende sykdom Pyreksi Perifere ødem		
Undersøkelser	Redusert bikarbonat	Vekttap		Økt blodkreatinkinase Økt blodkreatinin Økt blodurea Unormale leverfunksjonstester
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer				Heteslag

I tillegg har det vært isolerte tilfeller av brå og uforklarlig død hos epilepsipasienter (Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients - SUDEP) som har fått Zonegran.

Tabell 5 Bivirkninger i en randomisert, kontrollert monoterapistudie som sammenlignet zonisamid og karbamazepin i depotformulering

Organklasser (MedDRA-terminologi†)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Urinveisinfeksjon Pneumoni
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Leukopeni Trombocytopeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Redusert appetitt	Hypokalemi
Psykiatriske lidelser		Uro Depresjon Søvnløshet Humørsvingninger Angst	Forvirringstilstand Akutt psykose Aggresjon Selvmordstanker Hallusinasjon
Nevrologiske sykdommer		Ataksi Svimmelhet Svekket hukommelse Søvnighet Bradyfreni Oppmerksomhetsforstyrrelser Parestesi	Nystagmus Taleforstyrrelser Skjelving Kramper
Øyesykdommer		Diplopi	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Sykdommer i respirasjonsorganer

Organklasser (MedDRA-terminologi†)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer		Forstoppelse Diaré Dyspepsi Kvalme Oppkast	Abdominale smerter
Sykdommer i lever og galleveier			Akutt kolecystitt
Hud- og underhuds-sykdommer		Utslett	Pruritus Ekkymose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Tretthet Pyreksi Irritabilitet	
Undersøkelser	Redusert bikarbonat	Vekttap Økt blodkreatinkinase Økt alaninaminotransferase Økt aspartataminotransferase	Unormale urinprøver

† MedDRA versjon 13.1

Tilleggsinformasjon om spesielle populasjoner:

Eldre

En samlet analyse av sikkerhetsdata fra 95 eldre forsøkspersoner har vist en relativt høyere rapporteringsfrekvens for perifere ødem og pruritus sammenlignet med voksenpopulasjonen.

Gjennomgang av data fremkommet etter markedsføring indikerer at pasienter over 65 år rapporterer en høyere frekvens enn befolkningen generelt av følgende hendelser: Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og legemiddelindusert overfølsomhetssyndrom (Drug Induced Hypersensitivity syndrome, DIHS).

Pediatrisk populasjon

Bivirkningsprofilen til zonisamid hos pediatriske pasienter i alderen 6 til 17 år i placebokontrollerte kliniske studier var konsistent med den hos voksne. Blant 465 individer i den pediatriske sikkerhetsdatabasen (inkludert ytterligere 67 individer fra den forlengede delen av den kontrollerte kliniske studien) var det 7 dødsfall (1,5 %, 14,6/1000 person-år): 2 tilfeller av status epilepticus, hvorav ett var relatert til alvorlig vekttap (10 % i løpet av 3 måneder) hos et undervektig individ og påfølgende manglende inntak av legemidler, 1 tilfelle av hodeskade/hematom og 4 dødsfall blant individer med underliggende nevrologisk funksjonssvikt av ulike årsaker (2 tilfeller av pneumoniindusert sepsis/organsvikt, 1 SUDEP og 1 hodeskade). Totalt 70,4 % av pediatriske individer som fikk ZNS i den kontrollerte studien eller i den fortsatte åpne studien, hadde minst én behandlingsindusert bikarbonatmåling under 22 mmol/l. Varigheten av lave bikarbonatmålinger var også lang (median 188 døgn).

En samlet analyse av sikkerhetsdata på 420 pediatriske individer (183 individer i alderen 6 til 11 år, og 237 individer i alderen 12 til 16 år med en median eksponeringsvarighet på ca 12 måneder) har vist en relativt høyere rapporteringsshyppighet av pneumoni, dehydrering, redusert svetteproduksjon, unormale leverfunksjonstester, mellomørebetennelse, faryngitt, bihulebetennelse og øvre luftveisinfeksjon, hoste, neseblødning og rhinitt, magesmerter, oppkast, utslett og eksem, og feber sammenlignet med den voksne populasjonen (spesielt hos individer under 12 år) og sjeldnere, amnesi, forhøyet kreatinin, lymfadenopati og trombocytopeni. Insidensen av redusert kroppsvekt på 10 % eller mer var 10,7 % (se pkt. 4.4). I noen tilfeller med vektreduksjon var det en forsinkelse i overgangen til neste Tanner-nivå og i beinutviklingen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det har vært tilfeller av utilsiktet og tilsiktet overdosering hos voksne og pediatriske pasienter. I noen tilfeller var overdoseringene asymptomatiske, spesielt når oppkast eller tømming oppsto raskt. I andre tilfeller var overdoseringen ledsaget av symptomer som søvnighet, kvalme, gastritt, nystagmus, myokloni, koma, bradykardi, nedsatt nyrefunksjon, hypotensjon og respirasjonshemming. En svært høy plasmakonsentrasjon på 100,1 µg/ml zonisamid ble registrert ca 31 timer etter at en pasient tok en overdose med Zonegran og klonazepam. Pasienten ble komatøs og hadde respirasjonshemming, men fikk tilbake bevisstheten fem dager senere og hadde ikke sekvele.

Behandling

Ingen spesifikke antidoter for Zonegranoverdosering er tilgjengelige. Etter en mistenkt nylig overdosering kan tømming av maven ved ventrikkelskylling eller ved utløsning av oppkast være indisert med de vanlige forholdsreglene for å beskytte luftveiene. Generell støttebehandling er indisert, inkludert hyppig kontroll av vitale tegn og tett observasjon. Zonisamid har en lang eliminasjonshalveringstid, så dets effekter kan vedvare. Selv om det ikke formelt er undersøkt for behandling av overdosering, reduserte hemodialyse plasmakonsentrasjoner av zonisamid hos en pasient med nedsatt nyrefunksjon, og kan vurderes som behandling for overdosering hvis klinisk indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, andre antiepileptika, ATC-kode: N03A X15

Zonisamid er et benzisoksazolderivat. Det er et antiepileptikum med svak karboanhydraseaktivitet *in-vitro*. Det er ikke kjemisk beslektet med andre antiepileptika.

Virkningsmekanisme

Zonisamids virkningsmekanisme er ikke helt klarlagt, men det synes å virke på spenningsfølsomme natrium- og kalsiumkanaler, og derved avbryte synkronisert nevronal utløsning, redusere spredningen av anfallsutbrudd og avbryte påfølgende epileptisk aktivitet. Zonisamid har også en modulerende effekt på GABA-mediert nevronal hemming.

Farmakodynamiske effekter

Zonisamids antikonvulsive aktivitet er undersøkt i en rekke modeller, hos flere arter med induserte eller naturlige anfall, og zonisamid synes å virke som et bredspektret antiepileptikum i disse modellene. Zonisamid forebygger maksimale elektrosjokkanfall og begrenser anfallsspredning, inkludert spredning av anfall fra cortex til subkortikale strukturer og undertrykker epileptogen fokusaktivitet. I motsetning til fenytoin og karbamazepin virker zonisamid fortrinnsvis på anfall med opphav i cortex.

Klinisk effekt og sikkerhet

Monoterapi ved partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering

Effekt av zonisamid som monoterapi ble fastslått i en dobbeltblindet, parallellgruppe, likeverdighetssammenligning med karbamazepin i depotformulering (PR) hos 583 voksne forsøkspersoner med nydiagnostiserte partielle anfall, med eller uten sekundære generaliserte tonisk-

kloniske anfall. Forsøkspersonene ble randomisert til karbamazepin eller zonisamid og fikk behandling i inntil 24 måneder avhengig av respons. Forsøkspersonene ble titrert til første måldose på 600 mg karbamazepin eller 300 mg zonisamid. Forsøkspersoner som fikk et anfall ble titrert til neste måldose, dvs. 800 mg karbamazepin eller 400 mg zonisamid. Forsøkspersoner som fikk et ytterligere anfall ble titrert til maksimal måldose på 1200 mg karbamazepin eller 500 mg zonisamid. Forsøkspersoner som var anfallsfrie i 26 uker på måldosenivået fortsatte med denne dosen i ytterligere 26 uker.

Hovedresultater fra studien presenteres i denne tabellen:

Tabell 6 Effekresultater fra monoterapistudie 310

	Zonisamid	Karbamazepin		
n (ITT-populasjon)	281	300		
Seks måneders anfallsfrihet			Forskjell	CI _{95 %}
PP-populasjon*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 %, 3,1 %
ITT-populasjon	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 %, 1,4 %
≤ 4 anfall i 3 måneders baselineperiode	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 %, 3,7 %
> 4 anfall i 3 måneders baselineperiode	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 %, 5,6 %
Tolv måneders anfallsfrihet				
PP-populasjon	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	- 17,2 %, 1,5 %
ITT-populasjon	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	- 16,1 %, 0,7 %
≤ 4 anfall i 3 måneders baselineperiode	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 %, 1,3 %
> 4 anfall i 3 måneders baselineperiode	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 %, 17,4 %
Anfallsundergruppe (6 måneders anfallsfrihet – PP-populasjon)				
Alle partielle	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 %, 0,0 %
Enkle partielle	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 %, 14,7 %
Komplekse partielle	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 %, -5,9 %
Alle generaliserte tonisk-kloniske	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 %, 6,0 %
Sekundære tonisk-kloniske	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 %, 7,1 %
Generaliserte tonisk-kloniske	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 %, 10,5 %

PP = Per protokoll-populasjon, ITT = “Intent To Treat”-populasjon

*Primært endepunkt

Tilleggsbehandling ved behandling av partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering, hos voksne

Hos voksne er effekt av Zonogran vist i 4 dobbeltblindede, placebokontrollerte studier med perioder på inntil 24 uker med dosering én eller to ganger daglig. Disse studiene viste at median reduksjon av

frekvensen av partielle anfall er relatert til Zonegrandosen med vedvarende effekt ved doser på 300-500 mg per døgn.

Pediatrisk populasjon

Tilleggsbehandling ved behandling av partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering, hos ungdom og pediatriske pasienter (fra 6 års alder)

Hos pediatriske pasienter (fra 6 års alder), er effekten av zonisamid vist i en dobbeltblindet, placebokontrollert studie som omfattet 207 individer og hadde en behandlingsvarighet opp til 24 uker. En reduksjon i anfallsfrekvens på 50 % eller mer fra baseline i løpet av perioden på 12 uker med stabil dose ble observert hos 50 % av de zonisamidbehandlede individene og hos 31 % av de pasientene som fikk placebo.

Spesielle sikkerhetsforhold som oppsto i de pediatriske studiene var: redusert appetitt og vekttap, reduserte bikarbonatnivåer, økt risiko for nyrestein og dehydrering. Alle disse effektene særlig vekttap, kan ha negativ betydning for vekst og utvikling, og kan medføre generelt redusert helse. Samlet sett er det begrensede data på effekt vekst og utvikling over lengre tid.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Zonisamid absorberes nesten fullstendig etter oral administrasjon, og når vanligvis maksimale serum- eller plasmakonsentrasjoner innen 2 til 5 timer etter dosering. "First pass"-metabolismen antas å være ubetydelig. Absolutt biotilgjengelighet er anslått å være ca 100 %. Oral biotilgjengelighet påvirkes ikke av føde, selv om maksimale plasma- og serumkonsentrasjoner kan oppnås forsinket.

Zonisamids AUC og C_{max} -verdier økte nesten lineært etter enkeltdoser i doseområdet 100-800 mg og etter gjentatte doser i doseområdet 100-400 mg én gang daglig. Økningen ved "steady state" var noe høyere enn forventet ut fra dosen, sannsynligvis på grunn av den mettbare bindingen av zonisamid til erytrocytter. "Steady state" ble oppnådd innen 13 dager. Akkumulering forekommer i noe høyere grad enn forventet i forhold til enkeltdosering.

Distribusjon

Zonisamid er 40 - 50 % bundet til humane plasmaproteiner, og *in vitro*-studier viser at dette er upåvirket av nærvær av forskjellige antiepileptika (dvs. fenytoin, fenobarbital, karbamazepin og natriumvalproat). Tilsynelatende distribusjonsvolum er ca 1,1 - 1,7 l/kg hos voksne og indikerer at zonisamid i stor grad distribueres til vev. Erytrocytt/plasmaforholdet er ca 15 ved lave konsentrasjoner og ca 3 ved høyere konsentrasjoner.

Biotransformasjon

Zonisamid metaboliseres hovedsakelig ved CYP3A4s reductive spalting av benzisoksazolringen i modersubstansen, som danner 2-sulfamoylacetilfenol (SMAP) og også ved N-acetylering. Modersubstansen og SMAP kan i tillegg glukuronideres. Metabolittene, som ikke kunne påvises i plasma, har ikke antikonvulsiv aktivitet. Det er ingen holdepunkter for at zonisamid induserer sin egen metabolisme.

Eliminasjon

Tilsynelatende clearance av zonisamid ved "steady state" etter oral administrasjon er ca 0,70 l/time, og terminal eliminasjonshalveringstid er ca 60 timer i fravær av CYP3A4-induktører. Eliminasjonshalveringstiden var uavhengig av dose og ikke påvirket av gjentatt administrasjon. Svingningen i serum- eller plasmakonsentrasjoner innenfor et doseringsintervall er lav (< 30 %).

Zonisamidmetabolitter og uendret legemiddel utskilles hovedsakelig via urin. Nyreclearance for uendret zonisamid er relativt lav (ca 3,5 ml/minutt), ca 15 - 30 % av dosen elimineres uendret.

Linearitet/ikke-linearitet

Zonisamideksponering øker med tiden inntil "steady state" er oppnådd etter ca 8 uker. Ved sammenligning på samme dosenivå synes personer med høyere total kroppsvekt å ha lavere "steady state" serumkonsentrasjoner, men denne effekten synes å være relativt beskjeden. Alder (≥ 12 år) og kjønn etter justering for kroppsvekteffekter, har ingen tilsynelatende effekt på zonisamideksponering hos epilepsipasienter ved "steady state"-dosering. Det er ikke behov for dosejustering med noen av AED, inkludert CYP3A4-induktører.

Farmakokinetiske-farmakodynamiske forhold

Zonisamid reduserer 28 dagers gjennomsnittlig anfallsfrekvens og reduksjonen er proporsjonal (log-lineær) med den gjennomsnittlige zonisamidkonsentrasjonen.

Spesielle pasientgrupper

Hos personer med nedsatt nyrefunksjon var nyreclearance ved enkeltdoser av zonisamid positivt korrelert med kreatininclearance. Plasma AUC for zonisamid var økt med 35 % hos personer med kreatininclearance < 20 ml/minutt (se også pkt. 4.2.).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon: Zonisamids farmakokinetikk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke tilstrekkelig undersøkt.

Eldre: Det ble ikke observert klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken mellom unge (21-40 år) og eldre (65-75 år).

Barn og ungdom (5-18 år): Begrensede data indikerer at farmakokinetikken hos barn og ungdom dosert til "steady state" med 1, 7 eller 12 mg/kg daglig, fordelt på flere doser, er tilsvarende som observert hos voksne, etter justering for kroppsvekt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Funn som ikke er observert i kliniske studier, men som er sett hos hunder ved eksponeringsnivåer tilsvarende klinisk bruk, er leverforandringer (fortørring, mørkebrun misfarging, lett hepatocytforstørrelse med konsentriske lamellegemer i cytoplasma og cytoplasmavakuolisering) forbundet med økt metabolisme.

Zonisamid var ikke gentoksisk og hadde ikke karsinogenitet.

Zonisamid ga utviklingsavvik hos mus, rotter og hunder og var embryoletalt hos aper, når det ble gitt i organogeneseperioden med zonisamiddosering og plasmanivåer hos moren tilsvarende eller under terapeutiske nivåer hos mennesker.

I en oral toksisitetstudie med gjentatt dosering hos unge rotter, ved eksponeringsnivå tilsvarende de som er observert hos pediatrike pasienter ved maksimal anbefalt dose, ble det observert reduksjoner i kroppsvekt og forandringer i renal histopatologi og kliniske patologiparametre og endringer i adferd. Endringer i renal histopatologi og kliniske patologiparametre var antatt å være relatert til karboanhydrasehemming fra zonisamid. Effektene ved dette dosenivået var reversible i løpet av restitueringsperioden. Ved høyere dosenivåer (2-3 ganger systemisk eksponering sammenlignet med terapeutisk eksponering) var de renale histopatologiske effektene mer alvorlige og bare delvis reversible. De fleste bivirkninger observert hos de unge rottene var de samme som ble sett i de orale toksisitetstudiene med gjentatt dosering av zonisamid hos voksne rotter, men hyalindråper i renale tubuli og transitorisk hyperplasi ble kun observert i studien av unge. Ved dette høyere dosenivået, viste unge rotter reduksjon i vekst, læring og utviklingsparametre. Disse effektene ble antatt å

sannsynligvis være relatert til den reduserte kroppsvekten og forsterkede farmakologiske effekter av zonisamid ved den maksimalt tålte dosen.

Hos rotter ble det observert redusert antall corpora lutea og implantasjonssteder ved eksponeringsnivå tilsvarende den maksimale terapeutiske dosen hos mennesker, og ujevn østrogensyklus og redusert antall levende fostre ble observert ved tre ganger høyere eksponeringsnivå.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Mikrokrystallinsk cellulose

Hydrogenert vegetabilsk olje (fra soyabønner)

Natriumlaurylsulfat

Kapselskall

Gelatin

Titandioksid (E171)

Skjellakk

Propylenglykol

Kaliumhydroksid

Svart jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC/aluminium blisterpakninger, pakninger med 14, 28, 56 og 84 kapsler, harde.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10/03/2005
Dato for siste fornyelse: 21/12/2009

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zonegran 100 mg kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel, hard inneholder 100 mg zonisamid.

Hjelpestoffer: 0,002 mg paraoransje (E110) og 0,147 mg allurarød AC (E129).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver kapsel, hard inneholder 3 mg hydrogenert vegetabilsk olje (fra soyabønner)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

En hvit, opak bunn og en rød, opak topp påtrykt "ZONEGRAN 100" i svart.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zonegran er indisert som:

- monoterapi ved behandling av partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering, hos voksne pasienter med nydiagnostisert epilepsi (se pkt. 5.1)
- tilleggsbehandling ved behandling av partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering, hos voksne, ungdom og barn fra 6 års alder.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering - Voksne

Doseøkning og vedlikehold

Zonegran kan tas som monoterapi eller legges til eksisterende behandling hos voksne. Dosen bør titreres ut fra klinisk effekt. Anbefalt doseøkning og vedlikeholdsdoser gis i tabell 1. Noen pasienter, spesielt de som ikke tar CYP3A4-induserende midler, kan respondere på lavere doser.

Seponering

Når Zonegranbehandling skal avsluttes skal den seponeres gradvis (se pkt. 4.4). I kliniske studier med voksne pasienter er dosereduksjoner på 100 mg med ukentlige intervaller brukt med samtidig justering av andre antiepileptikadoser (ved behov).

Tabell 1 Voksne – anbefalt doseøkning og vedlikeholdsregime

Behandlingsregime	Titreringsfase			Vanlig vedlikeholdsdose
	Uke 1 + 2	Uke 3 + 4	Uke 5 + 6	
Monoterapi – Nydiagnostiserte voksne pasienter	100 mg/døgn (én gang daglig)	200 mg/døgn (én gang daglig)	300 mg/døgn (én gang daglig)	300 mg per døgn (én gang daglig). Ved behov for en høyere dose: øk med to ukers intervaller, med økninger på 100 mg, inntil maksimalt 500 mg.
Tilleggsbehandling - med CYP3A4-induserende midler (se pkt. 4.5)	Uke 1 50 mg/døgn (fordelt på to doser)	Uke 2 100 mg /døgn (fordelt på to doser)	Uke 3 til 5 Øk med én ukes intervaller, med økninger på 100 mg	300 til 500 mg per døgn (én gang daglig eller fordelt på to doser).
- uten CYP3A4-induserende midler, eller ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon	Uke 1 + 2 50 mg/døgn (fordelt på to doser)	Uke 3 + 4 100 mg / døgn (fordelt på to doser)	Uke 5 til 10 Øk med to ukers intervaller, med økninger på inntil 100 mg	300 til 500 mg per døgn (én gang daglig eller fordelt på to doser). Noen pasienter kan respondere på lavere doser.

Generelle doseringsanbefalinger for Zonegran i spesielle pasientpopulasjonerPediatrik populasjon (fra 6 års alder)*Doseøkning og vedlikehold*

Zonegran skal legges til eksisterende behandling hos pediatrike pasienter fra 6 års alder. Dosen må titreres ut fra klinisk effekt. Anbefalt doseøkning og vedlikeholdsdoser er angitt i tabell 2. Noen pasienter, spesielt de som ikke tar CYP3A4-induserende midler, kan respondere på lavere doser.

Leger må gjøre pediatrike pasienter og deres foreldre / omsorgspersoner oppmerksomme på Pasientvarslingsboksen (i pakningsvedlegget) om hvordan hetslag forebygges (se pkt. 4.4: Pediatrik populasjon).

Tabell 2 Pediatrisk populasjon (fra 6 års alder) – anbefalt doseøkning og vedlikeholdsregime

Behandlingsregime	Titreringsfase		Vanlig vedlikeholdsdose	
Tilleggsbehandling - med CYP3A4-induserende midler (se pkt. 4.5)	Uke 1	Uke 2 til 8	Pasienter med vekt 20 til 55 kg ^a	Pasienter med vekt > 55 kg
	1 mg/kg/døgn (én gang daglig)	Øk med én ukes intervaller , med økninger på 1 mg/kg	6 til 8 mg/kg/døgn (én gang daglig)	300 - 500 mg/døgn (én gang daglig)
- uten CYP3A4-induserende midler	Uke 1 + 2	Uke ≥ 3	6 to 8 mg/kg/døgn (én gang daglig)	300 - 500 mg/døgn (én gang daglig)
	1 mg/kg/døgn (én gang daglig)	Øk med to ukers intervaller , med økninger på 1 mg/kg		

OBS:

- a. For å sikre at terapeutisk dose opprettholdes skal barnets vekt monitoreres og dosen vurderes ved vektendringer opp til en vekt på 55 kg. Doseregimet er 6-8 mg/kg/døgn opp til en maksimaldose på 500 mg/døgn.

Sikkerhet og effekt av Zonegran hos barn under 6 år eller de under 20 kg har ennå ikke blitt fastslått.

Det foreligger begrensede data fra kliniske studier hos pasienter med kroppsvekt under 20 kg. Derfor skal barn over 6 års alder med kroppsvekt under 20 kg behandles med forsiktighet.

Det er ikke alltid mulig å oppnå beregnet dose nøyaktig med de kommersielt tilgjengelige kapselstyrkene av Zonegran. I disse tilfellene anbefales det derfor at totaldosen av Zonegran rundes opp eller ned til nærmeste tilgjengelige dose som kan oppnås med kommersielt tilgjengelige kapselstyrker av Zonegran (25 mg, 50 mg og 100 mg).

Seponering

Når behandling med Zonegran skal stoppes må den seponeres gradvis (se pkt. 4.4.). I kliniske studier av pediatriske pasienter, ble ned-titrering gjennomført ved ukentlige dosereduksjoner i endringer på ca 2 mg/kg (dvs i overensstemmelse med planen i tabell 3).

Tabell 3 Pediatrisk population (fra 6 års alder) – anbefalt plan for ned-titrering

Vekt	Ukentlig dosereduksjon i endringer på:
20 – 28 kg	25 til 50 mg / døgn*
29 – 41 kg	50 til 75 mg / døgn*
42 – 55 kg	100 mg / døgn*
>55 kg	100 mg / døgn*

OBS:

- * Alle doser er én gang daglig.

Eldre

Det bør utvises forsiktighet ved behandlingsstart hos eldre pasienter da det er begrenset informasjon om bruk av Zonegran hos disse pasientene. Foreskrivere bør også ta hensyn til Zonegrans sikkerhetsprofil (se pkt. 4.8).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det må utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon, da det er begrenset informasjon om bruk hos slike pasienter og en langsommere titrering av Zonegran kan være nødvendig. Da zonisamid og dets metabolitter utskilles via nyrene, bør det seponeres hos pasienter som utvikler akutt nyresvikt eller hvis det oppdages en klinisk signifikant vedvarende økning av serumkreatinin.

Hos personer med nedsatt nyrefunksjon var nyreclearance av enkeltdoser av zonisamid positivt korrelert med kreatininclearance. Plasma AUC for zonisamid var økt med 35 % hos personer med kreatininclearance < 20 ml/minutt.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke undersøkt. Bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon anbefales derfor ikke. Det må utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, og langsommere titrering av Zonegran kan være nødvendig.

Administrasjonsmåte

Zonegran harde kapsler er til oral bruk.

Effekt av mat

Zonegran kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor sulfonamider.

Zonegran inneholder hydrogenert vegetabilsk olje (fra soyabønner). Pasienter som er allergiske overfor peanøtter eller soya skal ikke ta dette legemidlet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Uforklarlig utslett

Alvorlig utslett forekommer i forbindelse med Zonegranbehandling, inkludert tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom.

Det må vurderes å seponere Zonegran hos pasienter som utvikler et ellers uforklarlig utslett. Alle pasienter som utvikler utslett mens de tar Zonegran må følges tett, med ekstra forsiktighet hos pasienter som får samtidige antiepileptika som uavhengig kan utløse hudutslett.

Seponeringsanfall

I henhold til gjeldende klinisk praksis må seponering av Zonegran hos pasienter med epilepsi foretas ved gradvis dosereduksjon, for å redusere muligheten for anfall ved seponering. Det er ikke tilstrekkelige data for seponering av samtidige antiepileptika straks det er oppnådd anfallskontroll med Zonegran i tilleggssituasjon, for å oppnå monoterapi med Zonegran. Seponering av samtidige antiepileptika må derfor foretas med forsiktighet.

Sulfonamidreaksjoner

Zonegran er et benzisoksazolderivat som inneholder en sulfonamidgruppe. Alvorlige immunbaserte bivirkninger som er forbundet med legemidler inneholdende en sulfonamidgruppe er utslett, allergisk

reaksjon og store hematologiske forstyrrelser, inkludert aplastisk anemi, som i svært sjeldne tilfeller kan være fatalt.

Tilfeller av agranulocytose, trombocytopeni, leukopeni, aplastisk anemi, pancytopeni og leukocytose er rapportert. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon til å vurdere en eventuell sammenheng mellom dose og behandlingsvarighet og disse hendelsene.

Akutt myopi og sekundært vinkelblokkglaukom

Et syndrom bestående av akutt myopi forbundet med sekundært vinkelblokkglaukom er rapportert hos voksne og pediatrike pasienter som har fått zonisamid. Symptomer omfatter akutt innsettende redusert synsskarphet og/eller øyesmerter. Oftalmologiske funn kan omfatte myopi, grunnere forkammer og okulær hyperemi (rødhet) samt økt intraokulært trykk. Dette syndromet kan være forbundet med supraciliær effusjon som medfører at linse og iris forskyves fremover, med sekundært vinkelblokkglaukom. Symptomer kan oppstå noen timer til uker etter behandlingsstart. Behandling omfatter seponering av zonisamid, så raskt som behandlende lege anser det mulig, og relevante tiltak for å redusere intraokulært trykk. Økt intraokulært trykk uavhengig av etiologi, kan dersom det ikke behandles medføre alvorlig sekvele, inkludert permanent synstap. Det bør utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med en anamnese med øyesykdommer ved bruk av zonisamid.

Selvmodstanker og selvmordsrelatert adferd

Selvmodstanker og selvmordsrelatert adferd er rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptiske legemidler for flere indikasjoner. En meta-analyse av randomiserte placebokontrollerte forsøk med antiepileptika har vist en liten økning i risiko for selvmodstanker og selvmordsrelatert adferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med Zonegran.

Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmodstanker eller selvmordsrelatert adferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom selvmodstanker eller selvmordsrelatert adferd oppstår.

Nyrestein

Noen pasienter, spesielt de med predisposisjon for nyrestein, kan ha økt risiko for nyresteindannelse og ledsagende tegn og symptomer som nyrekolikk, nyresmerter eller smerter i siden. Nyrestein kan medføre kronisk nyreskade. Risikofaktorer for nyrestein inkluderer tidligere steindannelse, familiebakgrunn med nyrestein og hyperkalsuri. Ingen av disse risikofaktorene kan med sikkerhet forutsi steindannelse under behandling med zonisamid. I tillegg kan pasienter som tar andre legemidler forbundet med nyrestein ha økt risiko. Økt væskeinntak og urinproduksjon kan bidra til å redusere risikoen for steindannelse, spesielt hos de med disponerende risikofaktorer.

Metabolsk acidose

Hyperkloremisk, ikke-aniondifferanse, metabolsk acidose (dvs. redusert serumbikarbonat under normalt referanseområde i fravær av kronisk respiratorisk alkalose) er forbundet med Zonegranbehandling. Denne metabolske acidosen skyldes bikarbonattap via nyrene som følge av zonisamids hemmende effekt på karboanhydrase. Slik elektrolyttubalanse er sett ved bruk av Zonegran i placebokontrollerte kliniske studier og etter markedsføring. Zonisamidindusert metabolsk acidose oppstår vanligvis tidlig i behandlingen, men tilfeller kan oppstå når som helst under behandling. Mengden bikarbonat reduseres med en vanligvis liten til moderat (gjennomsnittlig reduksjon på ca 3,5 mEqv/l ved døgndoser på 300 mg hos voksne). I sjeldne tilfeller kan pasienter få mer alvorlig reduksjon. Tilstander eller behandlinger som disponerer for acidose (som nyresykdom, alvorlig respirasjonssykdom, status epilepticus, diaré, kirurgi, ketogen diett og legemidler) kan være additive til zonisamids bikarbonatsenkende effekt.

Risiko for zonisamidindusert metabolsk acidose synes å være mer hyppig og alvorlig hos yngre pasienter. Egnet vurdering og måling av serumbikarbonatnivåer bør foretas hos pasienter som tar zonisamid og har underliggende tilstander som kan øke acidoserisikoen, hos pasienter som har økt risiko for negative følger av metabolsk acidose og hos pasienter med symptomer på metabolsk acidose. Hvis metabolsk acidose utvikles og vedvarer, bør det vurderes å redusere dosen eller seponere Zonegran (ved gradvis seponering eller reduksjon av terapeutisk dose) siden osteopeni kan utvikles. Hvis det besluttes at pasienten skal fortsette med Zonegran til tross for vedvarende acidose, bør alkalibehandling vurderes.

Metabolsk acidose kan potensielt føre til hyperammonemi, som er blitt rapportert med eller uten encefalopati under behandling med zonisamid. Risikoen for hyperammonemi kan øke hos pasienter som samtidig tar andre legemidler som kan forårsake hyperammonemi (f.eks. valproat), eller som har en underliggende ureasylusforstyrrelse eller redusert mitokondrieaktivitet i leveren. Hos pasienter som utvikler uforklarlig letargi eller endringer i mental status under behandling med zonisamid, anbefales det å vurdere hyperammonemisk encefalopati og å måle ammoniakkverdier.

Zonegran bør brukes med forsiktighet hos voksne pasienter som samtidig behandles med karboanhydrasehemmere som topiramat eller acetazolamid, da det ikke er tilstrekkelige data til å utelukke en farmakodynamisk interaksjon (se også pkt. 4.4 Pediatrisk populasjon og pkt. 4.5).

Heteslag

Tilfeller av redusert svetting og forhøyet kroppstemperatur er rapportert, hovedsakelig hos pediatriske pasienter (se pkt. 4.4 Pediatrisk populasjon for fullstendig advarsel). Det bør utvises forsiktighet hos voksne når Zonegran foreskrives sammen med andre legemidler som disponerer pasienter for varmerelaterte lidelser, som karboanhydrasehemmere og legemidler med antikolinerg aktivitet (se også pkt. 4.4 Pediatrisk populasjon).

Pankreatitt

Hos pasienter som tar Zonegran og utvikler klinisk tegn og symptomer på pankreatitt, anbefales det at nivåer av pankreaslipase og -amylase kontrolleres. Ved åpenbar pankreatitt i fravær av annen klar årsak, anbefales det at seponering av Zonegran vurderes og relevant behandling startes.

Rabdomyolyse

Hos pasienter som tar Zonegran og utvikler alvorlige muskelsmerter og/eller svakhet, med eller uten feber, anbefales det at markører for muskelskade sjekkes, inkludert serumnivåer av kreatinkinase og aldolase. Hvis de er forhøyet i fravær av annen klar årsak som traume eller grand mal-anfall, anbefales det at seponering av Zonegran vurderes og relevant behandling startes.

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling med Zonegran og i én måned etter seponering (se pkt. 4.6). Zonegran skal ikke brukes hos kvinner som kan bli gravide og som ikke bruker sikker prevensjon, med mindre det er nødvendig og kun hvis den potensielle nytten anses å rettferdiggjøre risikoen for fosteret. Spesialistråd skal gis til kvinner som behandles med zonisamid og som kan bli gravide. Kvinnen skal informeres grundig om og forstå de mulige virkningene av Zonegran på fosteret, og disse risikoene sett i forhold til nytten skal diskuteres med pasienten før behandlingen starter. Før oppstart av behandling med Zonegran hos en kvinne som kan bli gravid, skal en graviditetstest vurderes. Kvinner som planlegger å bli gravide, skal møte sine spesialister for å revurdere behandlingen med Zonegran og vurdere andre behandlingsmuligheter før de blir gravide og før de slutter med prevensjon. Kvinner som kan bli gravide skal rådes til å kontakte legen sin umiddelbart dersom de blir gravide eller tror at de kan være gravide mens de tar Zonegran. Leger som behandler pasienter med Zonegran skal sørge for at pasientene er grundig informert om behovet for å bruke sikker prevensjon, og bør bruke klinisk skjønn ved vurdering av om orale antikonseptiva, eller dosene av komponentene i orale antikonseptiva, er egnet ut fra den enkelt pasients kliniske situasjon.

Kroppsvekt

Zonegran kan gi vekttap. Kosttilskudd eller økt fødeinntak kan vurderes hvis pasienten taper vekt eller er undervektig ved bruk av dette legemidlet. Ved betydelig, uønsket vekttap bør seponering av Zonegran vurderes. Vekttap er potensielt mer alvorlig hos barn (se pkt. 4.4 Pediatrisk populasjon).

Pediatrisk populasjon

Advarslene og forsiktighetsreglene som er nevnt ovenfor gjelder også ungdom og pediatriske pasienter. Advarslene og forsiktighetsreglene som er nevnt nedenfor er mer relevante for ungdom og pediatriske pasienter.

Heteslag og dehydrering

Forebygging av overoppheting og dehydrering hos barn

Zonegran kan gjøre at barn svetter mindre og blir overopphetet og dersom barnet ikke behandles kan dette føre til hjerneskade og død. Barn er mest utsatte spesielt i varmt vær.

Når et barn tar Zonegran:

- Må barnet holdes avkjølt spesielt i varmt vær
- Må barnet unngå hard fysisk trening spesielt når det er varmt i været
- Må barnet drikke rikelig med kaldt vann
- Må barnet ikke ta noen av de følgende legemidlene:

Karboanhydrasehemmere (som topiramat og acetazolamid) og antikolinerge midler (som klomipramin, hydroksyzin, difenhydramin, haloperidol, imipramin og oksybutinin).

DERSOM NOE AV DET FØLGENDE OPPSTÅR TRENGER BARNET ØYEBLIKKELIG MEDISINSK VURDERING:

Huden føles veldig varm med lite eller ingen svette, eller barnet blir forvirret eller har muskelkramper, eller barnets puls eller pust blir rask.

- Ta barnet til et kjølig, skyggefullt sted
- Hold barnets hud kjølig med vann
- Gi barnet kaldt vann å drikke

Tilfeller av redusert svetting og forhøyet kroppstemperatur har hovedsakelig vært rapportert hos pediatriske pasienter. Heteslag som krever sykehusbehandling har vært diagnostisert i noen tilfeller. Heteslag som krevde sykehusbehandling og medførte død har vært rapportert. De fleste hendelser oppsto i varmeperioder. Leger må diskutere det potensielle alvoret ved heteslag, i hvilke situasjoner dette kan oppstå, så vel som hva som skal gjøres dersom tegn eller symptomer skulle oppstå, med pasienter og deres omsorgspersoner. Pasienter og deres omsorgspersoner må advares om å passe på å opprettholde væskebalanse og unngå høye temperaturer og harde fysiske belastninger avhengig av pasientens tilstand. Foreskrivende lege skal gjøre pediatriske pasienter og deres foreldre / omsorgspersoner oppmerksomme på rådene i pakningsvedlegget om hvordan forebygge heteslag og overoppheting hos barn. Ved tegn eller symptomer på dehydrering, redusert svetteproduksjon eller forhøyet kroppstemperatur, bør seponering av Zonegran vurderes.

Zonegran skal ikke benyttes som tilleggsbehandling hos pediatriske pasienter som får andre legemidler som disponerer for varmerelaterte lidelser, som karboanhydrasehemmere og legemidler med antikolinerg aktivitet.

Kroppsvekt

Vekttap med påfølgende redusert allmenntilstand og manglende inntak av antiepileptika har vært relatert til et fatalt resultat (se pkt. 4.8). Zonegran er ikke anbefalt til pediatriske pasienter med undervekt (definert i henhold til WHO's aldersjusterte BMI-kategorier) eller redusert appetitt.

Insidensen av redusert kroppsvekt er konsistent over alle aldersgrupper (se pkt. 4.8), og gitt det potensielle alvoret av vekttap hos barn skal vekt overvåkes i denne populasjonen. Kosttilskudd eller økt fødeinntak må vurderes dersom pasientens vektøkning ikke er i samsvar med vekstkurver, ellers må Zonegran seponeres.

Det foreligger begrensede data fra kliniske studier hos pasienter med kroppsvekt under 20 kg. Derfor skal barn over 6 års alder med kroppsvekt under 20 kg behandles med forsiktighet. Langtidseffekten av vekttap på vekst og utvikling i den pediatrike populasjon er ukjent.

Metabolsk acidose

Risikoen for zonisamidindusert metabolsk acidose synes å være hyppigere og mer alvorlig hos barn og ungdom. Egnert vurdering og måling av serumbikarbonatnivåer må foretas i denne populasjonen (se pkt. 4.4 – Metabolsk acidose for fullstendig advarsel, se pkt. 4.8 for forekomst av lav bikarbonat). Langtidseffekten av lave bikarbonatnivåer på vekst og utvikling i den pediatrike populasjon er ukjent.

Zonegran skal ikke benyttes som tilleggsbehandling hos pediatrike pasienter som behandles med andre karboanhydrasehemmere som topiramat og acetazolamid (se pkt. 4.5).

Nyrestein

Nyrestein har forekommet hos pediatrike pasienter (se pkt. 4.4 Nyrestein for fullstendig advarsel). Noen pasienter, spesielt de som er disponert for nyrestein, kan ha forhøyet risiko for å danne nyrestein og ledsagende tegn og symptomer som nyrekolikk, nyresmerter eller smerter i siden. Nyrestein kan føre til kronisk nyreskade. Risikofaktorer for nyrestein inkluderer tidligere steindannelse, en familiehistorie med nyrestein og hyperkalsuri. Ingen av disse risikofaktorer kan med sikkerhet forutsi steindannelse under zonisamidbehandling.

Økt væskeinntak og urinproduksjon kan bidra til å redusere faren for steindannelse, spesielt hos de med disponerende risikofaktorer. Ultralyd av nyrer bør foretas etter legens vurdering. Dersom nyrestein oppdages skal Zonegran seponeres.

Leverdysfunksjon

Forhøyede nivåer av leverfunksjonsparametre som alanin-aminotransferase (ALAT), aspartat-aminotransferase (ASAT), gamma-glutamyltransferase (GGT) og bilirubin har forekommet hos pediatrike pasienter og ungdom, uten noe konsistent mønster i de observerte verdier over øvre normalområde. Ved mistanke om en hepatisk hendelse skal uansett leverfunksjon følges og seponering av Zonegran vurderes.

Effekt på læring

Lærevansker hos pasienter som lider av epilepsi har vært assosiert med den underliggende patologi og/eller behandling med antiepileptika. I en zonisamid placebokontrollert studie hos barn og ungdom var andelen pasienter med lærevansker større i zonisamidgruppen sammenlignet med placebogruppen.

Hjelpestoffer

Zonegran 100 mg kapsler, harde inneholder en gul farge kalt paraoransje (E110) og en rød farge kalt allurarød AC (E129), som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av Zonegran på cytokrom P450-enzym

In vitro-studier med humane levermikrosomer viste ingen eller liten (<25 %) hemming av cytokrom P450-isozym 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 ved zonisamidnivåer på ca det dobbelte eller mer enn klinisk relevante ubundne serumkonsentrasjoner. Zonegran forventes derfor ikke å påvirke farmakokinetikken til andre legemidler via cytokrom P450-medierte mekanismer, som vist for karbamazepin, fenytoin, etinyløstradiol og desipramin *in vivo*.

Potensiale for at Zonegran påvirker andre legemidler

Antiepileptika

Hos epilepsipasienter ga "steady state"-dosering med Zonegran ingen klinisk relevante farmakokinetiske effekter på karbamazepin, lamotrigin, fenytoin eller natriumvalproat.

Orale antikonseptiva

I kliniske studier med friske forsøkspersoner påvirket ikke "steady state"-dosering med Zonegran serumkonsentrasjoner av etinyløstradiol eller noretisteron i et kombinert oralt antikonseptivum.

Karboanhydrasehemmere

Zonegran bør brukes med forsiktighet hos voksne pasienter som samtidig behandles med karboanhydrasehemmere som topiramat og acetazolamid, da det er ikke tilstrekkelige data til å utelukke en mulig farmakodynamisk interaksjon (se pkt. 4.4).

Zonegran skal ikke benyttes som tilleggsbehandling hos pediatriske pasienter som behandles med andre karboanhydrasehemmere som topiramat og acetazolamid (se pkt. 4.4 Pediatrisk populasjon).

P-gp-substrat

En *in vitro*-studie viser at zonisamid er en svak hemmer av P-gp (MDR1) med en IC_{50} på 267 $\mu\text{mol/l}$, og det foreligger en teoretisk mulighet for at zonisamid kan påvirke farmakokinetikken til legemidler som er P-gp-substrater. Forsiktighet anbefales ved oppstart og seponering av zonisamidbehandling og ved endring av zonisamiddosen hos pasienter som også får legemidler som er P-gp-substrater (f.eks. digoksin, kinidin).

Potensielle legemiddelinteraksjoner som påvirker Zonegran

I kliniske studier hadde samtidig administrasjon av lamotrigin ingen åpenbar effekt på zonisamids farmakokinetikk. Kombinert av Zonegran og andre legemidler som kan gi nyrestein kan øke risikoen for å utvikle nyrestein. Samtidig administrasjon av slike legemidler bør derfor unngås.

Zonisamid metaboliseres delvis av CYP3A4 (reduktiv spaltning), og også av N-acetyltransferaser og ved konjugering med glukuronsyre. Substanser som kan indusere eller hemme disse enzymene kan derfor påvirke zonisamids farmakokinetikk:

- Enzyminduksjon: Eksponering for zonisamid er lavere hos epilepsipasienter som får CYP3A4-induserende midler som fenytoin, karbamazepin og fenobarbital. Disse effektene er sannsynligvis ikke av klinisk signifikans når Zonegran legges til eksisterende behandling, men endringer i zonisamidkonsentrasjoner kan forekomme hvis samtidige CYP3A4-induserende antiepileptika eller andre legemidler seponeres, dosejusteres eller innføres, og justering av Zonegrandosen kan være nødvendig. Rifampicin er en potent CYP3A4-induktør. Hvis samtidig administrasjon er nødvendig bør pasienten følges tett og dosen av Zonegran og andre CYP3A4-substrater justeres etter behov.
- CYP3A4-hemming: Ut fra kliniske data synes ikke kjente spesifikke og uspesifikke CYP3A4-hemmere å ha klinisk relevant effekt på zonisamids farmakokinetiske eksponeringsparametre. "Steady state"-dosering av ketokonazol (400 mg/døgn) eller cimetidin (1200 mg/døgn) hadde ingen klinisk relevante effekter på enkelt-dosefarmakokinetikken til zonisamid gitt til friske forsøkspersoner. Endring av Zonegrandosering skulle derfor ikke være nødvendig ved samtidig administrasjon av kjente CYP3A4-hemmere.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling med Zonegran, og i én måned etter seponering.

Zonegran skal ikke brukes hos kvinner som kan bli gravide og som ikke bruker sikker prevensjon, med mindre det er nødvendig og kun hvis den potensielle nytten anses å rettferdiggjøre risikoen for fosteret. Spesialistråd skal gis til kvinner som behandles med zonisamid og som kan bli gravide. Kvinnen skal informeres grundig om og forstå de mulige virkningene av Zonegran på fosteret, og disse risikoene sett i forhold til nytten skal diskuteres med pasienten før behandlingen starter. Graviditetstest skal vurderes før oppstart av behandling med zonisamid hos kvinner som kan bli gravide. Kvinner som planlegger å bli gravide, skal møte sine spesialister for å revurdere behandlingen med zonisamid og vurdere andre behandlingsmuligheter før de blir gravide og før de slutter med prevensjon.

Som med alle antiepileptiske legemidler, skal plutselig seponering av zonisamid unngås, da dette kan føre til gjennombruddsanfall som kan ha alvorlige konsekvenser for kvinnen og det ufødte barnet. Risikoen for fødselsdefekter er økt med en faktor 2 til 3 i barn født av mødre som er behandlet med et antiepileptisk legemiddel. De hyppigst rapporterte fødselsdefektene er kløft i leppen, kardiovaskulære misdannelser og nevralrørsdefekt. Behandlinger med flere antiepileptiske legemidler kan være forbundet med en høyere risiko for medfødte misdannelser enn ved monoterapi.

Graviditet

Det er begrensede data på bruk av Zonegran hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Hos mennesker er potensiell risiko for store medfødte misdannelser og nevrologiske utviklingsforstyrrelser ukjent.

Data fra en registerstudie antyder en økning i andel av barn som fødes med lav fødselsvekt (LBW), før termin eller er små for gestasjonsalder (SGA). Disse økningene er fra omtrent 5 % til 8 % for LBW, fra omtrent 8 % til 10 % for fødsel før terminen og fra omtrent 7 % til 12 % for SGA, og er sammenlignet med mødre som ble behandlet med lamotrigin monoterapi.

Zonegran skal ikke brukes under svangerskapet med mindre det er nødvendig og kun hvis den potensielle nytten anses å rettferdiggjøre risikoen for fosteret. Hvis Zonegran foreskrives i løpet av svangerskapet, skal pasienter grundig informeres om den potensielle faren for fosteret. Det anbefales at det brukes den laveste effektive dosen i tillegg til nøye overvåkning.

Amming

Zonisamid skilles ut i morsmelk hos mennesker, og konsentrasjonen i morsmelk er tilsvarende som i morens plasma. Det må tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Zonegran skal avsluttes/avstås fra. På grunn av zonisamids lange retensjonstid i kroppen, må ikke amming startes igjen før en måned etter at Zonegranbehandlingen er fullført.

Fertilitet

Det foreligger ikke kliniske data på effektene av zonisamid på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier har vist forandringer i fertilitetsparametre (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Da noen pasienter kan oppleve døsighet eller konsentrasjonsvansker, spesielt tidlig i behandlingen

eller etter en doseøkning, må pasienter imidlertid rådes til å utvise forsiktighet under aktiviteter som krever høy grad av oppmerksomhet, f.eks. bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Zonegran er gitt til over 1200 pasienter i kliniske studier, hvorav mer enn 400 fikk Zonegran i minst 1 år. I tillegg foreligger det utstrakt erfaring med zonisamid etter lansering i Japan i 1989 og i USA i 2000.

Man skal være oppmerksom på at Zonegran er et benzisoksazolderivat som inneholder en sulfonamidgruppe. Alvorlige immunbaserte bivirkninger som er forbundet med legemidler inneholdende en sulfonamidgruppe er utslett, allergisk reaksjon og store hematologiske forstyrrelser, inkludert aplastisk anemi, som i svært sjeldne tilfeller kan være fatalt (se pkt. 4.4).

De vanligste bivirkningene i kontrollerte tilleggsbehandlingsstudier var søvnighet, svimmelhet og anoreksi. De vanligste bivirkningene i en randomisert, kontrollert monoterapi studie som sammenlignet zonisamid og karbamazepin i depotformulering var redusert bikarbonat, redusert appetitt og vektta. Insidensen av markert, unormalt lav serum bikarbonat (en reduksjon til under 17 mEqv/l og på mer enn 5 mEqv/l) var 3,8 %. Insidensen av markert vektta på 20 % eller mer var 0,7 %.

Bivirkningstabell

Bivirkninger forbundet med Zonegran innhentet fra kliniske studier og overvåking etter lansering er vist i tabellen under. Frekvensene er ordnet etter følgende system:

Svært vanlige	≥ 1/10
Vanlige	≥ 1/100 til < 1/10
Mindre vanlige	≥ 1/1000 til < 1/100
Sjeldne	≥ 1/10 000 til < 1/1000
Svært sjeldne	< 1/10 000
Ikke kjent	kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

Tabell 4 Bivirkninger forbundet med Zonegran som tilleggsbehandling i kliniske studier og etter markedsføring

Organklasse-system (MedDRA-terminologi)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Svært sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Pneumoni Urinveisinfeksjon	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Ekkymose		Agranulocytose Aplastisk anemi Leukocytose Leukopeni Lymfadenopati Pancytopeni Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet		Legemiddelindusert overfølsomhets-syndrom Legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer

Organklasse-system (MedDRA-terminologi)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Svært sjeldne
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer	Anoreksi		Hypokalemi	Metabolsk acidose Renal tubulær acidose
Psykiatriske lidelser	Uro Irritabilitet Forvirrings-tilstand Depresjon	Affektlabilitet Angst Søvnløshet Psykotiske lidelser	Sinne Aggresjon Selvmordstanker Selvmordsforsøk	Hallusinasjon
Nevrologiske sykdommer	Ataksi Svimmelhet Svekket hukommelse Søvnighet	Bradyfreni Oppmerksomhetsforstyrrelser Nystagmus Parestesi Taleforstyrrelser Skjelving	Kramper	Amnesi Koma Grand mal-anfall Myastenisyndrom Nevroleptisk malignt syndrom Status epilepticus
Øyesykdommer	Diplopi			Vinkelblokkglaukom Øyesmerter Myopi Tåkesyn Redusert synsskarphet
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				Dyspné Aspirasjonspneumon i Sykdommer i respirasjonsorganer Overfølsomhetspneumoni
Gastro-intestinale sykdommer		Abdominale smerter Forstoppelse Diaré Dyspepsi Kvalme	Oppkast	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier			Kolecystitt Gallestein	Levercelleskade
Hud- og underhuds-sykdommer		Utslett Pruritus Alopeci		Anhidrose Erythema multiforme Stevens-Johnsons syndrom Toksisk epidermal nekrolyse
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Rabdomyolyse

Organklasse-system (MedDRA-terminologi)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Svært sjeldne
Sykdommer i nyre og urinveier		Nyrestein	Urinstein	Hydronefrose Nyresvikt Urinforstyrrelser
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Tretthet Influensa-liknende sykdom Pyreksi Perifere ødem		
Undersøkelser	Redusert bikarbonat	Vekttap		Økt blodkreatinkinase Økt blodkreatinin Økt blodurea Unormale leverfunksjonstester
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer				Heteslag

I tillegg har det vært isolerte tilfeller av brå og uforklarlig død hos epilepsipasienter (Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients - SUDEP) som har fått Zonegran.

Tabell 5 Bivirkninger i en randomisert, kontrollert monoterapistudie som sammenlignet zonisamid og karbamazepin i depotformulering

Organklasser (MedDRA-terminologi†)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Urinveisinfeksjon Pneumoni
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Leukopeni Trombocytopeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Redusert appetitt	Hypokalemi
Psykiatriske lidelser		Uro Depresjon Søvnløshet Humørsvingninger Angst	Forvirringstilstand Akutt psykose Aggresjon Selvmordstanker Hallusinasjon
Nevrologiske sykdommer		Ataksi Svimmelhet Svekket hukommelse Søvnighet Bradyfreni Oppmerksomhetsforstyrrelser Parestesi	Nystagmus Taleforstyrrelser Skjelving Kramper
Øyesykdommer		Diplopi	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Sykdommer i respirasjonsorganer

Organklasser (MedDRA-terminologi†)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer		Forstoppelse Diaré Dyspepsi Kvalme Oppkast	Abdominale smerter
Sykdommer i lever og galleveier			Akutt kolecystitt
Hud- og underhuds-sykdommer		Utslett	Pruritus Ekkymose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Tretthet Pyreksi Irritabilitet	
Undersøkelser	Redusert bikarbonat	Vekttap Økt blodkreatinkinase Økt alaninaminotransferase Økt aspartataminotransferase	Unormale urinprøver

† MedDRA versjon 13.1

Tilleggsinformasjon om spesielle populasjoner:

Eldre

En samlet analyse av sikkerhetsdata fra 95 eldre forsøkspersoner har vist en relativt høyere rapporteringsfrekvens for perifere ødem og pruritus sammenlignet med voksenpopulasjonen.

Gjennomgang av data fremkommet etter markedsføring indikerer at pasienter over 65 år rapporterer en høyere frekvens enn befolkningen generelt av følgende hendelser: Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og legemiddelindusert overfølsomhetssyndrom (Drug Induced Hypersensitivity syndrome, DIHS).

Pediatrisk populasjon

Bivirkningsprofilen til zonisamid hos pediatriske pasienter i alderen 6 til 17 år i placebokontrollerte kliniske studier var konsistent med den hos voksne. Blant 465 individer i den pediatriske sikkerhetsdatabasen (inkludert ytterligere 67 individer fra den forlengede delen av den kontrollerte kliniske studien) var det 7 dødsfall (1,5 %, 14,6/1000 person-år): 2 tilfeller av status epilepticus, hvorav ett var relatert til alvorlig vekttap (10 % i løpet av 3 måneder) hos et undervektig individ og påfølgende manglende inntak av legemidler, 1 tilfelle av hodeskade/hematom og 4 dødsfall blant individer med underliggende nevrologisk funksjonssvikt av ulike årsaker (2 tilfeller av pneumoniindusert sepsis/organsvikt, 1 SUDEP og 1 hodeskade). Totalt 70,4 % av pediatriske individer som fikk ZNS i den kontrollerte studien eller i den fortsatte åpne studien, hadde minst én behandlingsindusert bikarbonatmåling under 22 mmol/l. Varigheten av lave bikarbonatmålinger var også lang (median 188 døgn).

En samlet analyse av sikkerhetsdata på 420 pediatriske individer (183 individer i alderen 6 til 11 år, og 237 individer i alderen 12 til 16 år med en median eksponeringsvarighet på ca 12 måneder) har vist en relativt høyere rapporteringsshyppighet av pneumoni, dehydrering, redusert svetteproduksjon, unormale leverfunksjonstester, mellomørebetennelse, faryngitt, bihulebetennelse og øvre luftveisinfeksjon, hoste, neseblødning og rhinitt, magesmerter, oppkast, utslett og eksem, og feber sammenlignet med den voksne populasjonen (spesielt hos individer under 12 år) og sjeldnere, amnesi, forhøyet kreatinin, lymfadenopati og trombocytopeni. Insidensen av redusert kroppsvekt på 10 % eller mer var 10,7 % (se pkt. 4.4). I noen tilfeller med vektreduksjon var det en forsinkelse i overgangen til neste Tanner-nivå og i beinutviklingen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det har vært tilfeller av utilsiktet og tilsiktet overdosering hos voksne og pediatriske pasienter. I noen tilfeller var overdoseringene asymptomatiske, spesielt når oppkast eller tømning oppsto raskt. I andre tilfeller var overdoseringen ledsaget av symptomer som søvnighet, kvalme, gastritt, nystagmus, myokloni, koma, bradykardi, nedsatt nyrefunksjon, hypotensjon og respirasjonshemming. En svært høy plasmakonsentrasjon på 100,1 µg/ml zonisamid ble registrert ca 31 timer etter at en pasient tok en overdose med Zonegran og klonazepam. Pasienten ble komatøs og hadde respirasjonshemming, men fikk tilbake bevisstheten fem dager senere og hadde ikke sekvele.

Behandling

Ingen spesifikke antidoter for Zonegranoverdosering er tilgjengelige. Etter en mistenkt nylig overdosering kan tømning av maven ved ventrikkelskylling eller ved utløsning av oppkast være indisert med de vanlige forholdsreglene for å beskytte luftveiene. Generell støttebehandling er indisert, inkludert hyppig kontroll av vitale tegn og tett observasjon. Zonisamid har en lang eliminasjonshalveringstid, så dets effekter kan vedvare. Selv om det ikke formelt er undersøkt for behandling av overdosering, reduserte hemodialyse plasmakonsentrasjoner av zonisamid hos en pasient med nedsatt nyrefunksjon, og kan vurderes som behandling for overdosering hvis klinisk indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, andre antiepileptika, ATC-kode: N03A X15

Zonisamid er et benzisoksazolderivat. Det er et antiepileptikum med svak karboanhydraseaktivitet *in-vitro*. Det er ikke kjemisk beslektet med andre antiepileptika.

Virkningsmekanisme

Zonisamids virkningsmekanisme er ikke helt klarlagt, men det synes å virke på spenningsfølsomme natrium- og kalsiumkanaler, og derved avbryte synkronisert nevronal utløsning, redusere spredningen av anfallsutbrudd og avbryte påfølgende epileptisk aktivitet. Zonisamid har også en modulerende effekt på GABA-mediert nevronal hemming.

Farmakodynamiske effekter

Zonisamids antikonvulsive aktivitet er undersøkt i en rekke modeller, hos flere arter med induserte eller naturlige anfall, og zonisamid synes å virke som et bredspektret antiepileptikum i disse modellene. Zonisamid forebygger maksimale elektrosjokkanfall og begrenser anfallsspredning, inkludert spredning av anfall fra cortex til subkortikale strukturer og undertrykker epileptogen fokusaktivitet. I motsetning til fenytoin og karbamazepin virker zonisamid fortrinnsvis på anfall med opphav i cortex.

Klinisk effekt og sikkerhet

Monoterapi ved partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering

Effekt av zonisamid som monoterapi ble fastslått i en dobbeltblindet, parallellgruppe, likeverdighetssammenligning med karbamazepin i depotformulering (PR) hos 583 voksne forsøkspersoner med nydiagnostiserte partielle anfall, med eller uten sekundære generaliserte tonisk-

kloniske anfall. Forsøkspersonene ble randomisert til karbamazepin eller zonisamid og fikk behandling i inntil 24 måneder avhengig av respons. Forsøkspersonene ble titrert til første måldose på 600 mg karbamazepin eller 300 mg zonisamid. Forsøkspersoner som fikk et anfall ble titrert til neste måldose, dvs. 800 mg karbamazepin eller 400 mg zonisamid. Forsøkspersoner som fikk et ytterligere anfall ble titrert til maksimal måldose på 1200 mg karbamazepin eller 500 mg zonisamid. Forsøkspersoner som var anfallsfrie i 26 uker på måldosenivået fortsatte med denne dosen i ytterligere 26 uker.

Hovedresultater fra studien presenteres i denne tabellen:

Tabell 6 Effekresultater fra monoterapistudie 310

	Zonisamid	Karbamazepin		
n (ITT-populasjon)	281	300		
Seks måneders anfallsfrihet			Forskjell	CI _{95 %}
PP-populasjon*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 %, 3,1 %
ITT-populasjon	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 %, 1,4 %
≤ 4 anfall i 3 måneders baselineperiode	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 %, 3,7 %
> 4 anfall i 3 måneders baselineperiode	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 %, 5,6 %
Tolv måneders anfallsfrihet				
PP-populasjon	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	- 17,2 %, 1,5 %
ITT-populasjon	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	- 16,1 %, 0,7 %
≤ 4 anfall i 3 måneders baselineperiode	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 %, 1,3 %
> 4 anfall i 3 måneders baselineperiode	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 %, 17,4 %
Anfallsundergruppe (6 måneders anfallsfrihet – PP-populasjon)				
Alle partielle	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 %, 0,0 %
Enkle partielle	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 %, 14,7 %
Komplekse partielle	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 %, -5,9 %
Alle generaliserte tonisk-kloniske	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 %, 6,0 %
Sekundære tonisk-kloniske	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 %, 7,1 %
Generaliserte tonisk-kloniske	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 %, 10,5 %

PP = Per protokoll-populasjon, ITT = “Intent To Treat”-populasjon

*Primært endepunkt

Tilleggsbehandling ved behandling av partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering, hos voksne

Hos voksne er effekt av Zonogran vist i 4 dobbeltblindede, placebokontrollerte studier med perioder på inntil 24 uker med dosering én eller to ganger daglig. Disse studiene viste at median reduksjon av

frekvensen av partielle anfall er relatert til Zonegrandosen med vedvarende effekt ved doser på 300-500 mg per døgn.

Pediatrisk populasjon

Tilleggsbehandling ved behandling av partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering, hos ungdom og pediatriske pasienter (fra 6 års alder)

Hos pediatriske pasienter (fra 6 års alder), er effekten av zonisamid vist i en dobbeltblindet, placebokontrollert studie som omfattet 207 individer og hadde en behandlingsvarighet opp til 24 uker. En reduksjon i anfallsfrekvens på 50 % eller mer fra baseline i løpet av perioden på 12 uker med stabil dose ble observert hos 50 % av de zonisamidbehandlede individene og hos 31 % av de pasientene som fikk placebo.

Spesielle sikkerhetsforhold som oppsto i de pediatriske studiene var: redusert appetitt og vekttap, reduserte bikarbonatnivåer, økt risiko for nyrestein og dehydrering. Alle disse effektene særlig vekttap, kan ha negativ betydning for vekst og utvikling, og kan medføre generelt redusert helse. Samlet sett er det begrensede data på effekt vekst og utvikling over lengre tid.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Zonisamid absorberes nesten fullstendig etter oral administrasjon, og når vanligvis maksimale serum- eller plasmakonsentrasjoner innen 2 til 5 timer etter dosering. "First pass"-metabolismen antas å være ubetydelig. Absolutt biotilgjengelighet er anslått å være ca 100 %. Oral biotilgjengelighet påvirkes ikke av føde, selv om maksimale plasma- og serumkonsentrasjoner kan oppnås forsinket.

Zonisamids AUC og C_{max} -verdier økte nesten lineært etter enkeltdoser i doseområdet 100-800 mg og etter gjentatte doser i doseområdet 100-400 mg én gang daglig. Økningen ved "steady state" var noe høyere enn forventet ut fra dosen, sannsynligvis på grunn av den mettbare bindingen av zonisamid til erytrocytter. "Steady state" ble oppnådd innen 13 dager. Akkumulering forekommer i noe høyere grad enn forventet i forhold til enkeltdosering.

Distribusjon

Zonisamid er 40 - 50 % bundet til humane plasmaproteiner, og *in vitro*-studier viser at dette er upåvirket av nærvær av forskjellige antiepileptika (dvs. fenytoin, fenobarbital, karbamazepin og natriumvalproat). Tilsynelatende distribusjonsvolum er ca 1,1 - 1,7 l/kg hos voksne og indikerer at zonisamid i stor grad distribueres til vev. Erytrocytt/plasmaforholdet er ca 15 ved lave konsentrasjoner og ca 3 ved høyere konsentrasjoner.

Biotransformasjon

Zonisamid metaboliseres hovedsakelig ved CYP3A4s reductive spalting av benzisoksazolringen i modersubstansen, som danner 2-sulfamoylacetilfenol (SMAP) og også ved N-acetylering. Modersubstansen og SMAP kan i tillegg glukuronideres. Metabolittene, som ikke kunne påvises i plasma, har ikke antikonvulsiv aktivitet. Det er ingen holdepunkter for at zonisamid induserer sin egen metabolisme.

Eliminasjon

Tilsynelatende clearance av zonisamid ved "steady state" etter oral administrasjon er ca 0,70 l/time, og terminal eliminasjonshalveringstid er ca 60 timer i fravær av CYP3A4-induktører. Eliminasjonshalveringstiden var uavhengig av dose og ikke påvirket av gjentatt administrasjon. Svingningen i serum- eller plasmakonsentrasjoner innenfor et doseringsintervall er lav (< 30 %).

Zonisamidmetabolitter og uendret legemiddel utskilles hovedsakelig via urin. Nyreclearance for uendret zonisamid er relativt lav (ca 3,5 ml/minutt), ca 15 - 30 % av dosen elimineres uendret.

Linearitet/ikke-linearitet

Zonisamideksponering øker med tiden inntil "steady state" er oppnådd etter ca 8 uker. Ved sammenligning på samme dosenivå synes personer med høyere total kroppsvekt å ha lavere "steady state" serumkonsentrasjoner, men denne effekten synes å være relativt beskjeden. Alder (≥ 12 år) og kjønn etter justering for kroppsvekteffekter, har ingen tilsynelatende effekt på zonisamideksponering hos epilepsipasienter ved "steady state"-dosering. Det er ikke behov for dosejustering med noen av AED, inkludert CYP3A4-induktører.

Farmakokinetiske-farmakodynamiske forhold

Zonisamid reduserer 28 dagers gjennomsnittlig anfallsfrekvens og reduksjonen er proporsjonal (log-lineær) med den gjennomsnittlige zonisamidkonsentrasjonen.

Spesielle pasientgrupper

Hos personer med nedsatt nyrefunksjon var nyreclearance ved enkeltdoser av zonisamid positivt korrelert med kreatininclearance. Plasma AUC for zonisamid var økt med 35 % hos personer med kreatininclearance <20 ml/minutt (se også pkt. 4.2.).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon: Zonisamids farmakokinetikk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke tilstrekkelig undersøkt.

Eldre: Det ble ikke observert klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken mellom unge (21-40 år) og eldre (65-75 år).

Barn og ungdom (5-18 år): Begrensede data indikerer at farmakokinetikken hos barn og ungdom dosert til "steady state" med 1, 7 eller 12 mg/kg daglig, fordelt på flere doser, er tilsvarende som observert hos voksne, etter justering for kroppsvekt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Funn som ikke er observert i kliniske studier, men som er sett hos hunder ved eksponeringsnivåer tilsvarende klinisk bruk, er leverforandringer (fortørring, mørkebrun misfarging, lett hepatocytforstørrelse med konsentriske lamellegemer i cytoplasma og cytoplasmavakuolisering) forbundet med økt metabolisme.

Zonisamid var ikke gentoksisk og hadde ikke karsinogenitet.

Zonisamid ga utviklingsavvik hos mus, rotter og hunder og var embryoletalt hos aper, når det ble gitt i organogeneseperioden med zonisamiddosering og plasmanivåer hos moren tilsvarende eller under terapeutiske nivåer hos mennesker.

I en oral toksisitetstudie med gjentatt dosering hos unge rotter, ved eksponeringsnivå tilsvarende de som er observert hos pediatrike pasienter ved maksimal anbefalt dose, ble det observert reduksjoner i kroppsvekt og forandringer i renal histopatologi og kliniske patologiparametre og endringer i adferd. Endringer i renal histopatologi og kliniske patologiparametre var antatt å være relatert til karboanhydrasehemming fra zonisamid. Effektene ved dette dosenivået var reversible i løpet av restitueringsperioden. Ved høyere dosenivåer (2-3 ganger systemisk eksponering sammenlignet med terapeutisk eksponering) var de renale histopatologiske effektene mer alvorlige og bare delvis reversible. De fleste bivirkninger observert hos de unge rottene var de samme som ble sett i de orale toksisitetstudiene med gjentatt dosering av zonisamid hos voksne rotter, men hyalindråper i renale tubuli og transitorisk hyperplasi ble kun observert i studien av unge. Ved dette høyere dosenivået, viste unge rotter reduksjon i vekst, læring og utviklingsparametre. Disse effektene ble antatt å

sannsynligvis være relatert til den reduserte kroppsvekten og forsterkede farmakologiske effekter av zonisamid ved den maksimalt tålte dosen.

Hos rotter ble det observert redusert antall corpora lutea og implantasjonssteder ved eksponeringsnivå tilsvarende den maksimale terapeutiske dosen hos mennesker, og ujevn østrogensyklus og redusert antall levende fostre ble observert ved tre ganger høyere eksponeringsnivå.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Mikrokrystallinsk cellulose
Hydrogenert vegetabilsk olje (fra soyabønner)
Natriumlaurylsulfat

Kapselskall

Gelatin
Titandioksid (E171)
Allurarød AC (E129)
Paraoransje (E110)
Skjellakk
Propylenglykol
Kaliumhydroksid
Svart jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC/aluminium blisterpakninger, pakninger med 28, 56, 84, 98 og 196 kapsler, harde.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10/03/2005

Dato for siste fornyelse: 21/12/2009

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zonegran 25 mg kapsler, harde
zonisamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver kapsel, hard inneholder 25 mg zonisamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hydrogenert vegetabilsk olje (fra soyabønner).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 kapsler, harde
28 kapsler, harde
56 kapsler, harde
84 kapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Zonegran 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Blisterpakning

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zonegran 25 mg kapsler, harde
zonisamid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Amdipharm

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zonegran 50 mg kapsler, harde
zonisamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver kapsel, hard inneholder 50 mg zonisamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hydrogenert vegetabilsk olje (fra soyabønner).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 kapsler, harde
28 kapsler, harde
56 kapsler, harde
84 kapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Zonegran 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Blisterpakning

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zonegran 50 mg kapsler, harde
zonisamid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Amdipharm

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zonegran 100 mg kapsler, harde
zonisamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver kapsel, hard inneholder 100 mg zonisamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også hydrogenert vegetabilsk olje (fra soyabønner), paraoransje (E110) og allurarød AC (E129). Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 kapsler, harde
56 kapsler, harde
84 kapsler, harde
98 kapsler, harde
196 kapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Zonegran 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Blisterpakning

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zonegran 100 mg kapsler, harde
zonisamid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Amdipharm

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zonegran 25 mg, 50 mg og 100 mg kapsler, harde zonisamid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zonegran er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zonegran
3. Hvordan du bruker Zonegran
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zonegran
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zonegran er og hva det brukes mot

Zonegran inneholder virkestoffet zonisamid og brukes som et antiepileptisk legemiddel.

Zonegran brukes til å behandle anfall som rammer en del av hjernen (partielle anfall), som eventuelt etterfølges av et anfall som rammer hele hjernen (sekundær generalisering).

Zonegran kan brukes:

- Alene til å behandle anfall hos voksne.
- Sammen med andre antiepileptiske legemidler til å behandle anfall hos voksne, ungdom og barn fra 6 års alder.

2. Hva du må vite før du bruker Zonegran

Bruk ikke Zonegran:

- dersom du er allergisk overfor zonisamid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk overfor andre legemidler med sulfonamider. Eksempler er: sulfonamidantibiotika, tiaziddiuretika og sulfonyleurealegemidler mot diabetes.
- dersom du er allergisk overfor peanøtter eller soya, ikke bruk dette legemidlet.

Advarsler og forsiktighetsregler

Zonegran tilhører en gruppe legemidler (sulfonamider) som kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner, alvorlige hudutslett og blodforstyrrelser, som i svært sjeldne tilfeller kan være dødelig (se avsnitt 4. Mulige bivirkninger).

Alvorlig utslett forekommer i sammenheng med Zonegranbehandling, inkludert tilfeller av Stevens-Johnson syndrom.

Bruk av Zonegran kan føre til høye ammoniakkverdier i blodet, noe som kan føre til en endring i hjernens funksjon, spesielt hvis du også tar andre legemidler som kan øke ammoniakknivået (for eksempel valproat), har en genetisk lidelse som forårsaker opphopning av ammoniakk i kroppen

(ureasylklusforstyrrelse), eller hvis du har leverproblemer. Fortell legen din umiddelbart hvis du blir uvanlig døs eller forvirret.

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Zonegran dersom du:

- er under 12 år fordi du kan ha større risiko for *redusert svetting, heteslag, lungebetennelse og leverplager*. Dersom du er yngre enn 6 år anbefales ikke Zonegran til deg.
- er eldre, da din dose av Zonegran kan trenge justering, og du kan være mer utsatt for å få en allergisk reaksjon, alvorlig hudutslett, hevelse i føtter og ben samt kløe når du tar Zonegran (se punkt 4 Mulige bivirkninger).
- har leverproblemer, da din dose av Zonegran kan trenge justering.
- har øyeproblemer som glaukom (grønn stær).
- har nyreproblemer, da din dose av Zonegran kan trenge justering.
- tidligere har hatt nyrestein, da du kan ha økt risiko for å få flere nyresteiner. **Reduser faren for nyrestein ved å drikke nok vann.**
- bor et sted eller er på ferie et sted hvor det er varmt vær. Zonegran kan gjøre at du svetter mindre, noe som kan få kroppstemperaturen din til å øke. **Reduser faren for overoppheting ved å drikke nok vann og holde deg kald.**
- er undervektig, eller har gått ned mye i vekt, da Zonegran kan gjøre at du tar av deg mer. Informer lege da det kan være nødvendig å følge dette opp.
- er gravid eller kan bli gravid (se avsnittet "Graviditet, amming og fertilitet" for ytterligere informasjon).

Informér lege før du tar Zonegran dersom noe av dette gjelder deg.

Barn og ungdom

Rådfør deg med legen din om følgende risiko:

Forebygging av overoppheting og dehydrering hos barn

Zonegran kan gjøre at barnet ditt svetter mindre og blir overopphetet, og dersom barnet ditt ikke blir behandlet kan dette føre til hjerneskade og død. Barn er mest utsatte spesielt i varmt vær.

Når barnet ditt bruker Zonegran:

- Hold barnet ditt avkjølt spesielt i varmt vær
- Barnet ditt må unngå hard trening spesielt i varmt vær
- Gi barnet ditt rikelig kaldt vann å drikke
- Barnet ditt må ikke ta disse legemidlene:

Karboanhydrasehemmere (som topiramat og acetazolamid) og antikolinerge midler (som klomipramin, hydroksyzin, difenhydramin, haloperidol, imipramin og oksybutinin).

Dersom huden til barnet ditt føles veldig varm med lite eller ingen svette, eller barnet blir forvirret eller har muskelkramper, eller barnets puls eller pust blir rask:

- Ta barnet ditt til et kjølig, skyggefullt sted
- Fukt huden til barnet ditt med kjølig (ikke kaldt) vann
- Gi barnet ditt kaldt vann å drikke
- Søk øyeblikkelig medisinsk hjelp.

- Kroppsvekt: Du må overvåke ditt barns vekt hver måned og søke lege snarest mulig dersom barnet ikke har normal vektøkning. Zonegran er ikke anbefalt hos barn som er undervektige eller som har liten appetitt, og skal benyttes med forsiktighet hos dem under 20 kg.
- Forhøyet syrenivå i blodet og nyrestein: Reduser disse farene ved å sikre at barnet ditt drikker nok vann og ikke tar noen andre legemidler som kan forårsake nyrestein (se avsnitt Andre legemidler). Legen din vil overvåke bikarbonatnivået i blodet og nyrene (se også avsnitt 4).

Ikke gi dette legemidlet til barn under 6 års alder fordi det er usikkert om de mulige positive effekter er større enn farene i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Zonegran

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

- Hos voksne bør Zonegran brukes med forsiktighet sammen med legemidler som kan gi nyrestein, som topiramat eller acetazolamid. Hos barn anbefales ikke denne kombinasjonen.
- Zonegran kan muligens øke mengden av legemidler som digoksin og kinidin i blodet ditt, og en reduksjon av dosen av disse kan derfor være nødvendig.
- Andre legemidler som fenytoin, karbamazepin, fenobarbital og rifampicin kan redusere mengden av zonegran i blodet ditt, noe som kan kreve en justering av Zonegrandosen din.

Inntak av Zonegran sammen med mat og drikke

Zonegran kan tas med eller uten føde.

Graviditet, amming og fertilitet

Hvis du er kvinne i fruktbar alder må du bruke sikker prevensjon mens du tar og i én måned etter avsluttet behandling med Zonegran.

Dersom du planlegger å bli gravid, skal du snakke med legen før du slutter med prevensjon og før du blir gravid, om muligheten for å bytte til annen egnet behandling. Informer legen umiddelbart dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid. Du skal ikke slutte med behandlingen uten å diskutere dette med legen.

Du må kun ta Zonegran under graviditet hvis legen sier at du skal det. Forskning har vist økt fare for fødselsdefekter hos barn av mødre som har tatt antiepileptiske legemidler. Risikoen for medfødte skader eller nevrologiske utviklingsforstyrrelser (problemer med hjernens utvikling) hos barnet ditt etter at du har tatt Zonegran under graviditeten er ukjent. En studie viste at barn født av mødre som brukte zonisamid under svangerskapet var små for sin alder ved fødselen, sammenlignet med barn født av mødre som ble behandlet med lamotrigin alene. Forsikre deg om at du er grundig informert om risikoene og fordelene ved behandling for epilepsi i løpet av svangerskapet.

Du må ikke amme mens du tar og i en måned etter avsluttet behandling med Zonegran.

Der foreligger ikke data på effekten av zonisamid på menneskers fertilitet. Dyrestudier har vist endringer i fertilitetsparametre.

Kjøring og bruk av maskiner

Zonegran kan påvirke konsentrasjonen og evnen til å reagere/respondere, og kan få deg til å føle deg søvnig, spesielt i begynnelsen av behandlingen og etter at dosen er økt. Vær spesielt forsiktighet ved kjøring og bruk av maskiner dersom Zonegran påvirker deg på denne måten.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Zonegran

Zonegran inneholder paraoransje (E110) og allurarød AC (E129)

Zonegran 100 mg kapsler, harde inneholder en gul farge kalt paraoransje (E110) og en rød farge som kalles allurarød AC (E129), som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Zonegran inneholder soyaolje. Bruk ikke dette legemidlet dersom du er allergisk overfor peanøtter eller soya.

3. Hvordan du bruker Zonegran

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte voksendosen

Når du tar Zonegran alene:

- Startdosen er 100 mg tatt én gang daglig.
- Denne kan økes med inntil 100 mg med to ukers mellomrom.
- Den anbefalte dosen er 300 mg én gang daglig.

Når du tar Zonegran sammen med andre antiepileptiske legemidler:

- Startdosen er 50 mg daglig tatt i to like doser på 25 mg.
- Denne kan økes med inntil 100 mg med én til to ukers mellomrom.
- Den anbefalte døgndosen er mellom 300 mg og 500 mg.
- Noen personer kan ha effekt av lavere doser. Dosen kan økes langsommere hvis du får bivirkninger, er eldre eller hvis du har nyre- eller leverproblemer.

Bruk til barn (i alderen 6 til 11 år) og ungdom (i alderen 12 til 17 år) som minst veier 20 kg:

- Startdosen er 1 mg pr kg kroppsvekt, én gang daglig.
- Denne kan økes med 1 mg pr kg kroppsvekt i intervall på én til to uker.
- Den anbefalte døgndosen er 6 til 8 mg pr kg for et barn med kroppsvekt opp til 55 kg eller 300 - 500 mg for et barn med kroppsvekt over 55 kg (den dosen som er lavest) én gang daglig.

Eksempel: Et barn som veier 25 kg skal ta 25 mg én gang daglig den første uken, og deretter øke døgndosen med 25 mg ved starten av hver uke, inntil en døgndose mellom 150 og 200 mg oppnås.

Hvis du mener at virkningen av Zonegran er for kraftig eller for svak, bør du rådføre deg med legen eller apoteket om dette.

- Zonegran kapsler må svelges hele med vann.
- Ikke tygg kapslene.
- Zonegran kan tas én eller to ganger daglig, som foreskrevet av legen.
- Hvis du tar Zonegran to ganger daglig, skal du ta halvparten av døgndosen om morgenen og halvparten om kvelden.

Dersom du tar for mye av Zonegran

Hvis du kan ha tatt for mye Zonegran, informer en omsorgsperson (slektning eller venn), lege eller apotek omgående, eller kontakt akuttavdelingen ved nærmeste sykehus, og ta med deg medisinen din. Du kan bli søvnig og eventuelt miste bevisstheten. Du kan også bli kvalm, få mavekatarr, muskelrykninger, øyebevegelser, besvimelsesfølelse, langsom hjerterytme og nedsatt puste- og nyrefunksjon. Ikke prøv å kjøre bil.

Dersom du har glemt å ta Zonegran

- Dersom du har glemt å ta en dose, skal du ikke bekymre deg: ta neste dose til vanlig tid.
- Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for den glemte dosen.

Dersom du avbryter behandling med Zonegran

- Zonegran er tiltenkt å tas som en langtidsmedisin. Ikke reduser dosen eller slutt med medisinen hvis ikke legen ber deg om det.
- Hvis legen din råder deg til å slutte å ta Zonegran, vil dosen din bli redusert gradvis for å redusere faren for flere anfall.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Zonegran tilhører en gruppe legemidler (sulfonamider) som kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner, alvorlige hudutslett og blodsykdommer, som i svært sjeldne tilfeller kan være dødelig.

Kontakt lege omgående hvis du:

- har pustevansker, hovent ansikt, lepper eller tunge, eller et alvorlig hudutslett da disse symptomene kan tyde på at du har en alvorlig allergisk reaksjon.
- har tegn på overoppheting – høy kroppstemperatur men liten eller ingen svetteproduksjon, rask puls og pust, muskelkramper og forvirring.
- har tanker om å skade deg selv eller begå selvmord. Et lite antall mennesker som blir behandlet med legemidler mot epilepsi slik som Zonegran, har hatt tanker om å skade seg selv eller begå selvmord.
- har smerter i musklene eller svakhetsfølelse, da dette kan være et tegn på unormal muskelnedbrytning som kan medføre nyreproblemer.
- plutselig får smerter i ryggen eller maven, har smerter ved uriner (vannlating) eller oppdager blod i urinen, da dette kan være et tegn på nyrestein.
- får synsproblemer som øyesmerter eller tåkesyn mens du tar Zonegran.

Kontakt lege så raskt som mulig hvis du:

- har et uforklarlig hudutslett, da dette kan utvikle seg til et mer alvorlig hudutslett eller hudavskalling.
- føler deg uvanlig trøtt eller at du har feber, har sår hals, hovne kjertler eller oppdager at du lettere får blåmerker, da dette kan bety at du har en blodsykdom.
- har tegn på forhøyet syrenivå i blodet - hodepine, døsighet, kortpustethet og tap av appetitt. Legen din vil følge opp eller behandle dette.

Legen kan bestemme at du skal slutte å bruke Zonegran.

De vanligste bivirkningene av Zonegran er lette. De oppstår den første behandlingsmåned og avtar vanligvis ved fortsatt behandling. Hos barn i alderen 6 – 17 år har bivirkningene vært sammenfallende med de som beskrives under bortsett fra de følgende unntakene: pneumoni, dehydrering, redusert svetting (vanlig) og unormale leverenzymer (mindre vanlige).

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- uro, irritabilitet, forvirring, depresjon
- dårlig muskelkoordinasjon, svimmelhet, dårlig hukommelse, søvnighet, dobbeltsyn
- tap av appetitt, redusert blodnivå av bikarbonat (et stoff som hindrer at blodet ditt får for lav pH)

Vanlige bivirkninger (kan ramme opp til 1 av 10 personer):

- søvnvansker, rare eller uvanlige tanker, følelse av å være engstelig eller følelsesmessig ustabil.
- langsom tankegang, tap av konsentrasjon, taleforstyrrelser, unormal følelse i huden (prikking), skjelving, ufrivillige øyebevegelser.
- nyrestein.
- hudutslett, kløe, allergiske reaksjoner, feber, tretthet, influensaliknende symptomer, hårtap.
- ekkymose (et lite blåmerke forårsaket av blod som lekker ut fra ødelagte blodårer i huden).
- vekttap, kvalme, fordøyelsesbesvær, mavesmerter, diaré (løs avføring), forstoppelse.
- hevelse i føtter og ben.

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opp til 1 av 100 personer):

- sinne, aggresjon, selvmordstanker, selvmordsforsøk.
- oppkast.
- galleblærebetennelse, gallestein.
- urinstein.

- lungeinfeksjon/betennelse og urinveisinfeksjoner.
- lavt kaliumnivå i blodet, kramper/anfall.

Svært sjeldne bivirkninger (kan ramme opp til 1 av 10 000 personer):

- hallusinasjoner, hukommelsestap, koma, malignt nevroleptikasyndrom (manglende evne til å bevege seg, svetting, feber, inkontinens), status epilepticus (langvarige eller gjentatte epilepsianfall).
- åndedrettsforstyrrelser, kortpustethet, betennelse i lungene.
- betennelse i bukspyttkjertelen (sterke smerter i maven eller ryggen).
- leverproblemer, nyresvikt, økt blodnivå av kreatinin (et avfallsprodukt som nyrene normalt skal fjerne).
- alvorlige utslett eller hudavskalling (samtidig kan du føle deg uvel eller få feber).
- unormal muskelnedbrytning (du kan føle smerter eller svakhet i musklene) som kan medføre nyreproblemer.
- hovne kjertler, blodsykdommer (redusert antall blodceller, som kan øke infeksjonsfaren og gjøre at du ser blek ut, føler at du er trett og har feber, og lettere får blåmerker).
- redusert svetting, overoppheting.
- glaukom (grønn stær), som er væskeansamling i øyet som gir økt trykk i øyet. Øyesmerter, tåkesyn eller redusert syn kan oppstå og kan være tegn på glaukom.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zonegran

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og esken etter EXP/Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager skader på kapslene, blisterpakningene eller esken eller synlige tegn på forringelse av legemidlet. Returner pakningen til apoteket.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zonegran

Virkestoffet i Zonegran er zonisamid.

Zonegran 25 mg kapsler, harde inneholder 25 mg zonisamid. Zonegran 50 mg kapsler, harde inneholder 50 mg zonisamid. Zonegran 100 mg kapsler, harde inneholder 100 mg zonisamid.

- Andre innholdsstoffer inni kapselen er: mikrokrystallinsk cellulose, hydrogenert vegetabilsk olje (fra soyabønner) og natriumlaurylsulfat.

- Kapselskallet inneholder: gelatin, titandioksid (E171), skjellakk, propylenglykol, kaliumhydroksid, svart jernoksid (E172). I tillegg inneholder 100 mg kapselskallet paraoransje (E110) og allurarød (E129).

Se punkt 2 for viktige opplysninger om innholdsstoffene: paraoransje (E110), allurarød (E129) og hydrogenert vegetabilsk olje (fra soyabønner).

Hvordan Zonegran ser ut og innholdet i pakningen

- Zonegran 25 mg kapsler, harde har en hvit, ugjennomsiktig bunn og en hvit, ugjennomsiktig topp og har påtrykt "ZONEGRAN 25" i svart.
- Zonegran 50 mg kapsler, harde har en hvit, ugjennomsiktig bunn og en grå, ugjennomsiktig topp og har påtrykt "ZONEGRAN 50" i svart.
- Zonegran 100 mg kapsler, harde har en hvit, ugjennomsiktig bunn og en rød, ugjennomsiktig topp og har påtrykt "ZONEGRAN 100" i svart.

Zonegran kapsler er pakket i blisterpakninger som leveres i esker inneholdende:

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis være tilgjengelige.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

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: +44 (0) 208 588 9131

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amdipharm Limited
Tel: +46 (0)8 408 38 440

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

Vedlegg IV

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for zonisamid har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

‘Bruk under graviditet’ er en viktig mulig risiko for zonisamid. Zonisamid skal ikke brukes under graviditet eller hos kvinner som kan bli gravide og som ikke bruker sikker prevensjon, med mindre det er nødvendig, og kun hvis den potensielle nytten anses å rettferdiggjøre risikoen for fosteret. Kliniske data om potensiell risiko for medfødte misdannelser og nevrologiske utviklingsforstyrrelser forbundet med bruk av zonisamid under graviditet er svært begrensede, og denne risikoen er fortsatt ukjent. Gjeldende produktinformasjon indikerer at den potensielle risikoen ved zonisamidbruk under graviditet hos mennesker er ukjent, men den henviser ikke spesifikt til risiko for medfødte misdannelser og nevrologiske utviklingsforstyrrelser. Det anses at produktinformasjonen bør gjenspeile klart for tiden tilgjengelig vitenskapelig kunnskap med hensyn til denne potensielle risikoen, for å sikre at helsepersonell og pasienter er tilstrekkelig informert om det som er kjent om denne risikoen forbundet med bruk under graviditet. Videre er det nødvendig med endringer i risikominimeringstiltakene med hensyn til bruk hos kvinner som kan bli gravide og under graviditet presentert i produktinformasjonen. Basert på kravet om at kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling og usikkerheten om risikoen for fosteret forbundet med bruk under graviditet, skal graviditetstest vurderes før oppstart av behandling for å utelukke graviditet, slik det er anbefalt for andre antiepileptika. Videre bør produktinformasjonen klart gjenspeile at revurdering av antiepileptisk behandling skal finne sted før kvinner blir gravide og før de slutter med prevensjon. Behovet for behandlende leges umiddelbare vurdering ved mistenkt eller bekreftet graviditet bør også gjenspeiles klart i produktinformasjonen. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for legemidler som inneholder zonisamid bør endres i samsvar med dette.

CHMP støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for zonisamid mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder zonisamid er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).