Detta dokument är den godkända produktinformationen för Zonegran. De ändringar som har gjorts sedan tidigare procedur och som rör produktinformationen (EMEA/H/C/PSUSA/00003152/202203) har markerats.

Mer information finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:

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

**BILAGA I**

# PRODUKTRESUMÉ

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Zonegran 25 mg hårda kapslar

**2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje hård kapsel innehåller 25 mg zonisamid.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje hård kapsel innehåller 0,75 mg hydrogenerad vegetabilisk olja (från sojaböna)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

**3. LÄKEMEDELSFORM**

Hårda kapslar.

Vit ogenomskinlig kropp och vitt ogenomskinligt lock märkta med”ZONEGRAN 25” i svart.

**4. KLINISKA UPPGIFTER**

**4.1 Terapeutiska indikationer**

Zonegran är avsett för:

 monoterapi i behandlingen av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering hos vuxna med nydiagnostiserad epilepsi (se avsnitt 5.1);

 tilläggsbehandling i behandlingen av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar och barn i åldern 6 år och äldre.

**4.2 Dosering och administreringssätt**

Dosering – vuxna

*Upptrappning och underhållsdosering*

Zonegran kan tas som monoterapi eller läggas till redan inledd behandling hos vuxna. Dosen skall titreras på basis av klinisk effekt. Rekommenderade upptrappnings- och underhållsdoser anges i tabell 1. Vissa patienter, i synnerhet de som inte tar CYP3A4-inducerande medel, kan dock svara på lägre doser.

*Utsättande*

När behandling med Zonegran ska avbrytas ska detta ske gradvis (se avsnitt 4.4). I kliniska studier hos vuxna patienter har dosreduceringar på 100 mg per vecka använts med samtidig justering av läkemedelsdoser av andra antiepileptika (vid behov).

**Tabell 1 Vuxna** –Rekommenderad dosupptrappning och underhållsregim

| **Behandlingsregim** | **Titreringsfas** | | | **Vanlig underhållsdos** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Monoterapi** – nydiagnostiserade vuxna patienter | **Vecka 1+2** | **Vecka 3+4** | **Vecka 5+6** | 300 mg per dag  (en gång dagligen).  Om högre dos krävs: öka i tvåveckorsintervaller i steg om 100 mg upp till maximalt 500 mg. |
| 100 mg/dag  (en gång dagligen) | 200 mg/dag (en gång dagligen) | 300 mg/dag  (en gång dagligen) |
| **Tilläggsbehandling** – med CYP3A4-inducerande medel  (se avsnitt 4.5) | **Vecka 1** | **Vecka 2** | **Vecka 3 till 5** | 300 till 500 mg per dag  (en gång per dag eller två delade doser). |
| 50 mg/dag  (i två delade doser) | 100 mg/dag  (i två delade doser) | Öka i veckointervaller  i steg om 100 mg |
| - utan CYP3A4-inducerande medel, eller vid nedsatt njur- eller leverfunktion | **Vecka 1+2** | **Vecka 3+4** | **Vecka 5 till 10** | 300 till 500 mg per dag  (en gång per dag eller två delade doser).  Vissa patienter kan svara på lägre doser. |
| 50 mg/dag  (i två delade doser) | 100 mg/dag  (i två delade doser) | Öka i tvåveckorsintervaller  i steg upp till 100 mg |

Allmänna doseringsrekommendationer för Zonegran i särskilda patientpopulationer

*Pediatrisk population (i åldern 6 år och äldre)*

*Upptrappning och underhållsdosering*

Zonegran måste läggas till i den befintliga behandlingen för pediatriska patienter i åldern 6 år och äldre. Dosen ska titreras på basis av klinisk effekt. Rekommenderade upptrappnings- och underhållsdoser anges i tabell 2. Vissa patienter, särskilt de som inte tar CYP3A4-inducerande medel, kan svara på lägre doser.

Läkare ska uppmärksamma pediatriska patienter och deras föräldrar/vårdare på rutan Patientvarning (i bipacksedeln) om förebyggande av värmeslag (se avsnitt 4.4: Pediatrisk population).

**Tabell 2 Pediatrisk population (i åldern 6 år och äldre) – rekommenderad regim för dosupptrappning och** underhållsdosering

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Behandlingsregim** | **Titreringsfas** | | **Vanlig underhållsdos** | |
| **Tilläggsbehandling**  - med CYP3A4-inducerande medel (se avsnitt 4.5) | **Vecka 1** | **Vecka 2 till 8** | **Patienter som väger  20 till 55 kga** | **Patienter som väger > 55 kg** |
| 1 mg/kg/dag  (en gång dagligen) | Öka med **veckointervall** i steg om 1 mg/kg | 6 till 8 mg/kg/dag  (en gång dagligen) | 300–500 mg/dag  (en gång dagligen) |
| - utan CYP3A4-inducerande medel | **Vecka 1 + 2** | **Vecka ≥ 3** | 6 till 8 mg/kg/dag  (en gång dagligen) | 300–500 mg/dag  (en gång dagligen) |
| 1 mg/kg/dag  (en gång dagligen) | Öka med **tvåveckorsintervall** i steg om 1 mg/kg |

**Obs!**

a. För att säkerställa att en terapeutisk dos upprätthålls ska barnets vikt kontrolleras och dosen ska granskas i takt med att vikten förändras upp till en vikt på 55 kg. Dosregimen är 6–8 mg/kg/dag upp till en dos på högst 500 mg/dag.

Säkerhet och effekt för Zonegran för barn under 6 år eller barn som väger under 20 kg har ännu inte fastställts.

Det finns begränsade data från kliniska studier för patienter som väger under 20 kg. Därför ska barn i åldern 6 år och äldre men som väger under 20 kg behandlas med försiktighet.

Det är inte alltid möjligt att exakt uppnå den beräknade dosen med kommersiellt tillgängliga kapselstyrkor av Zonegran. I dessa fall är det därför rekommenderat att Zonegran total dos avrundas upp eller ner till närmaste dos som kan uppnås med kommersiellt tillgängliga kapselstyrkor av Zonegran (25 mg, 50 mg och 100 mg).

*Utsättande*

När behandling med Zonegran ska avbrytas ska detta ske gradvis (se avsnitt 4.4). I kliniska studier med pediatriska patienter har nedtrappning genomförts genom veckovisa dossänkningar i steg om cirka 2 mg/kg (dvs. i enlighet med schemat i tabell 3).

Tabell 3 Pediatrisk population (i åldern 6 år och äldre) – rekommenderat nedtrappningsschema

|  |  |
| --- | --- |
| **Vikt** | **Sänkning med veckointervall i steg om:** |
| 20–28 kg | 25 till 50 mg/dag\* |
| 29–41 kg | 50 till 75 mg/dag\* |
| 42–55 kg | 100 mg/dag\* |
| > 55 kg | 100 mg/dag\* |

Obs!

\* Alla doser ges en gång dagligen.

*Äldre*

Försiktighet bör iakttas vid inledande av behandling av äldre patienter eftersom informationen om användning av Zonegran till dessa patienter är begränsad. Ordinerande läkare skall även beakta Zonegrans säkerhetsprofil (se avsnitt 4.8).

*Patienter med nedsatt njurfunktion*

Försiktighet måste iakttas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion, då det finns begränsad information om användning till dessa patienter och det kan krävas en långsammare titrering av Zonegran. Eftersom zonisamid och dess metaboliter utsöndras via njurarna ska behandlingen avbrytas hos patienter som utvecklar akut njursvikt eller när en kliniskt signifikant ihållande ökning av serumkreatinin observeras.

Hos försökspersoner med nedsatt njurfunktion, var njurclearance vid enkeldoser av zonisamid positivt korrelerade till kreatininclearance. AUC i plasma för zonisamid ökade med 35 % hos försökspersoner med kreatininclearance < 20 ml/min.

*Patienter med nedsatt leverfunktion*

Användning till patienter med nedsatt leverfunktion har inte studerats. Användning till patienter med svår leverfunktionsnedsättning rekommenderas därför inte. Försiktighet måste iakttas vid behandling av patienter med lindrig till måttlig leverfunktionsnedsättning, och det kan krävas en långsammare titrering av Zonegran.

Administreringssätt

Zonegran hårda kapslar är avsedda för oral användning.

*Effekten av födointag*

Zonegran kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot sulfonamider.

Zonegran innehåller hydrogenerad vegetabilisk olja (från sojaböna). Patienter ska inte ta detta läkemedel om de är allergiska mot jordnöt eller soja.

**4.4 Varningar och försiktighet**

Oförklarliga hudutslag

|  |
| --- |
| **Svåra hudutslag, inklusive fall av Stevens-Johnsons syndrom, förekommer i samband med behandling med Zonegran.** |

Utsättande av Zonegran måste övervägas för patienter som utvecklar annars oförklarliga hudutslag. Alla patienter hos vilka hudutslag uppstår när de tar Zonegran måste noggrant övervakas. Särskild försiktighet måste iakttas med avseende på patienter som samtidigt behandlas med andra antiepileptiska medel som också kan orsaka hudutslag.

Utsättningsanfall

I enlighet med dagens kliniska praxis måste utsättande av Zonegran till patienter med epilepsi utföras med gradvis reducering av dosen för att minska risken för anfall under utsättandeperioden. Uppgifter saknas avseende utsättande av andra samtidigt administrerade antiepileptika, när kontroll över anfallen har uppnåtts med Zonegran som tilläggsmedicinering, för att uppnå monoterapi. Utsättande av de övriga antiepileptiska läkemedlen måste därför ske med försiktighet.

Reaktioner på sulfonamider

Zonegran är ett benzisoxazolderivat som innehåller en sulfonamidgrupp. Bland allvarliga, immunrelaterade biverkningar som förknippas med läkemedel som innehåller en sulfonamidgrupp märks hudutslag, allergiska reaktioner och svårare hematologiska störningar såsom aplastisk anemi, som i mycket sällsynta fall kan vara fatala.

Fall av agranulocytos, trombocytopeni, leukopeni, aplastisk anemi, pancytopeni och leukocytos har rapporterats. Det finns inte tillräckligt med information för att ett eventuellt samband mellan dos och behandlingstid och dessa biverkningar skall kunna fastställas.

Akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Ett syndrom med akut myopi i samband med sekundärt trångvinkelglaukom har rapporterats hos vuxna och pediatriska patienter som får zonisamid. Symtomen består av akut minskad synskärpa och/eller ögonsmärta. Oftalmologiska fynd kan omfatta myopi, grund främre ögonkammare, okulär hyperemi (rodnad) och ökat intraokulärt tryck. Detta syndrom kan förknippas med supraciliär utgjutning som resulterar i att lins och iris förskjuts framåt med sekundärt trångvinkelglaukom som följd. Symtomen kan uppträda inom timmar eller veckor efter påbörjad behandling. Behandling omfattar utsättande av zonisamid, så snart som möjligt enligt den behandlande läkarens bedömning, och lämpliga åtgärder för att minska intraokulärt tryck. Förhöjt intraokulärt tryck av någon orsak, om det lämnas obehandlat, kan leda till allvarliga följdtillstånd inklusive permanent synförlust. Försiktighet ska iakttas vid behandling med zonisamid till patienter med tidigare ögonsjukdomar.

Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för Zonegran.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

Njursten

Vissa patienter, särskilt sådana med benägenhet för njursten, kan ha ökad risk för bildning av njursten och tillhörande tecken och symtom såsom njurkolik, njursmärta eller flanksmärta. Njursten kan leda till kroniska njurskador. I riskfaktorerna för njursten ingår tidigare stenbildning eller njursten och hyperkalciuri i familjen. Ingen av dessa riskfaktorer kan på ett pålitligt sätt förutsäga stenbildning under behandling med zonisamid. Dessutom kan risken vara större för patienter som tar andra läkemedel förknippade med njursten. Ökat vätskeintag och urinavgång kan bidra till att reducera risken för stenbildning i synnerhet hos patienter med predisponerande riskfaktorer.

Metabolisk acidos

Det finns ett samband mellan hyperkloremisk, metabolisk acidos utan anjongap (dvs. minskat serumbikarbonat under det normala referensintervallet utan kronisk respiratorisk alkalos) och behandling med Zonegran. Denna metaboliska acidos orsakas av bikarbonatförlust via njurarna på grund av zonisamids hämmande effekt på karbanhydras. En sådan elektrolytisk obalans har setts vid användning av Zonegran i placebokontrollerade kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning. I allmänhet inträffar zonisamidinducerad metabolisk acidos tidigt i behandlingen fast fall kan inträffa när som helst under behandlingen. Vanligtvis minskar bikarbonatet med små–måttliga mängder (genomsnittlig minskning omkring 3,5 mEq/l vid dagliga doser på 300 mg hos vuxna); i sällsynta fall kan patienter drabbas av allvarligare minskningar. Sjukdomar eller behandlingar som predisponerar för acidos (t ex njursjukdomar, svåra respiratoriska sjukdomar, status epilepticus, diarré, kirurgi, ketogen diet eller behandling med vissa läkemedel) kan förstärka den bikarbonatsänkande effekten av zonisamid.

Risken för zonisamidinducerad metabolisk acidos verkar vara vanligare och allvarligare hos yngre patienter. Lämplig utvärdering och övervakning av serumbikarbonatnivåer bör utföras hos patienter som tar zonisamid och som har underliggande sjukdomstillstånd som kan komma att öka risken för acidos, hos patienter med ökad risk för oönskade konsekvenser av metabolisk acidos och hos patienter med symtom som tyder på metabolisk acidos. Om metabolisk acidos utvecklas och kvarstår bör man överväga att reducera dosen eller avbryta Zonegranbehandlingen (genom nedtrappning eller minskad terapeutisk dos) eftersom osteopeni kan utvecklas.

Om beslut fattas att låta patienten fortsätta med Zonegran trots kvarstående acidos bör alkalibehandling övervägas.

Metabolisk acidos kan potentiellt leda till hyperammonemi, vilket har rapporterats med eller utan encefalopati under zonisamidbehandling. Risken för hyperammonemi kan vara förhöjd för patienter som samtidigt tar andra läkemedel som kan orsaka hyperammonemi (till exempel valproat) eller som har en underliggande ureacykelrubbning eller nedsatt mitokondrisk aktivitet i levern. För patienter som utvecklar oförklarlig letargi eller förändrad mental status under behandling med zonisamid rekommenderas att de genomgår undersökning avseende hyperammonemisk encefalopati och mätning av ammoniaknivåer.

Zonegran skall användas med försiktighet till vuxna patienter som samtidigt behandlas med karbanhydrashämmare såsom topiramat eller acetazolamid. Eventuell farmakodynamisk interaktion kan inte uteslutas eftersom adekvata uppgifter saknas (se även avsnitt 4.4 Pediatrisk population och avsnitt 4.5).

Värmeslag

Fall av minskad svettning och förhöjd kroppstemperatur har rapporterats huvudsakligen hos barn (se den fullständiga varningen i avsnitt 4.4 Pediatrisk population). Försiktighet måste iakttas för vuxna när Zonegran förskrivs tillsammans med andra läkemedel som gör patienterna mer mottagliga för värmerelaterade besvär. Sådana läkemedel inkluderar karbanhydrashämmare och läkemedel med antikolinerg verkan (se även avsnitt 4.4 Pediatrisk population).

Pankreatit

För patienter, som behandlas med Zonegran och som utvecklar kliniska tecken och symtom på pankreatit, rekommenderas övervakning av pankreaslipas och amylas. Vid tydlig pankreatit och i brist på annan uppenbar orsak rekommenderas att utsättande av Zonegran övervägs och lämplig behandling inleds.

Rabdomyolys

För patienter, som tar Zonegran och som utvecklar svår muskelsmärta och/eller -svaghet med eller utan feber, rekommenderas utvärdering av markörer för muskelskada inklusive kreatinkinas- och aldolashalter i serum. Om halterna är förhöjda och i brist på annan uppenbar orsak såsom trauma eller grand mal-anfall, rekommenderas att utsättande av Zonegran övervägs och lämplig behandling inleds.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandlingen med Zonegran och under en månad efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6). Zonegran skall inte användas av fertila kvinnor som inte använder effektivt preventivmedel såvida det inte är absolut nödvändigt, och endast om de potentiella fördelarna kan anses väga upp risken för fostret. Fertila kvinnor som behandlas med zonisamid skall erhålla medicinska råd av specialist. Kvinnan ska informeras fullt ut om och förstå de möjliga effekterna av Zonegran på fostret, och dessa risker skall diskuteras med patienten i förhållande till fördelarna innan behandlingen inleds. Innan behandling med Zonegran inleds hos en fertil kvinna ska graviditetstest övervägas. Kvinnor som planerar att bli gravida skall rådas av specialister för att ompröva behandlingen med Zonegran och överväga andra behandlingsalternativ före befruktning och innan preventivmedel sätts ut. Fertila kvinnor ska rådas att omedelbart kontakta läkare om de blir gravida eller tror att de kan vara gravida och tar Zonegran. Läkare som behandlar patienter med Zonegran ska säkerställa att patienterna är fullständigt informerade om behovet av att lämplig effektiv preventivmetod tillämpas och skall kliniskt bedöma huruvida orala preventivmedel, eller doserna för komponenterna i orala preventivmedel, är tillräckliga baserat på den enskilda patientens kliniska situation.

Kroppsvikt

Zonegran kan orsaka viktminskning. Kosttillskott eller ökat födointag kan tas i beaktande om patienten går ned i vikt eller är underviktig under behandlingen. Om betydande, ej önskvärd viktminskning inträffar skall utsättande av Zonegran övervägas. Viktminskning är potentiellt allvarligare hos barn (se avsnitt 4.4 Pediatrisk population).

Pediatrisk population

Varningarna och försiktighetsåtgärderna som nämns ovan gäller även adolescenta och pediatriska patienter. Varningarna och försiktighetsåtgärderna som nämns nedan är mer relevanta för pediatriska och adolescenta patienter.

*Värmeslag och dehydrering*

|  |
| --- |
| Prevention av överhettning och dehydrering hos barn  Zonegran kan göra att barn svettas mindre och blir överhettade och om barnet inte behandlas kan detta leda till hjärnskador och dödsfall. Barn är mest utsatta, särskilt i varmt väder.  När ett barn tar Zonegran ska barnet  • hållas svalt, särskilt i varmt väder  • undvika kraftig ansträngning, särskilt i varmt väder  • dricka mycket kallt vatten  • inte ta något av dessa läkemedel:  karbanhydrashämmare (som topiramat och acetazolamid) och antikolinerga medel (som klomipramin, hydroxyzin, difenhydramin, haloperidol, imipramin och oxybutynin).  **OM NÅGOT AV FÖLJANDE INTRÄFFAR BEHÖVER BARNET AKUT LÄKARVÅRD:**  Huden känns mycket varm med liten eller ingen svettning, eller barnet blir förvirrat eller får muskelkramper, eller barnets hjärtslag eller andning blir mycket snabba.   Ta med barnet till en sval, skuggig plats   Håll barnets hud sval med vatten   Ge barnet kallt vatten att dricka |

Fall av minskad svettning och förhöjd kroppstemperatur har rapporterats huvudsakligen hos barn. Värmeslag som krävde sjukhusbehandling har diagnostiserats i några fall. Värmeslag som krävde sjukhusvård och ledde till dödsfall har rapporterats. De flesta inträffade under perioder med varmt väder. Läkare bör tala med patienter och deras vårdare om det potentiella allvaret med värmeslag, i vilka situationer det kan uppkomma samt vilka åtgärder som bör vidtas vid tecken och symtom. Patienter eller deras vårdare måste instrueras att upprätthålla hydrering och undvika exponering för alltför höga temperaturer och påfrestande fysisk ansträngning, beroende på patientens tillstånd. Läkare bör uppmärksamma pediatriska patienter och deras föräldrar/vårdare på råden i bipacksedeln om förebyggande av värmeslag och överhettning hos barn som tillhandahålls. Om tecken eller symtom på dehydrering, oligohydros eller förhöjd kroppstemperatur uppstår bör man överväga utsättning av Zonegran.

Zonegran bör inte användas till pediatriska patienter tillsammans med andra läkemedel som gör patienterna mer mottagliga för värmerelaterade besvär. Sådana läkemedel inkluderar karbanhydrashämmare och läkemedel med antikolinerg verkan.

*Kroppsvikt*

Viktminskning som leder till ett försämrat allmäntillstånd och underlåtenhet att ta antiepileptika har relaterats till ett fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Zonegran rekommenderas inte till pediatriska patienter som är underviktiga (definition i enlighet med WHO:s åldersjusterade BMI-kategorier) eller har nedsatt aptit.

Incidensen av viktminskning är konsekvent genom alla åldersgrupper (se avsnitt 4.8); med tanke på det potentiella allvaret med viktnedgång hos barn bör dock vikten övervakas i denna grupp. Kosttillskott eller ökat matintag bör övervägas om patienten inte lyckas öka i vikt i enlighet med tillväxttabeller, i annat fall bör Zonegran sättas ut.

Det finns begränsat med data från kliniska studier av patienter som väger under 20 kg. Därför bör barn i åldern 6 år och äldre som väger under 20 kg behandlas med försiktighet. Effekten på lång sikt av viktnedgång i den pediatriska populationen när det gäller tillväxt och utveckling är okänd.

*Metabolisk acidos*

Risken för zonisamidinducerad metabolisk acidos förefaller vara mer frekvent och allvarligare hos pediatriska och adolescenta patienter. Lämplig utvärdering och övervakning av bikarbonatnivåerna i serum bör utföras i denna grupp (se den fullständiga varningen i avsnitt 4.4 – Metabolisk acidos; se avsnitt 4.8 för incidens av låg bikarbonatnivå). Effekten på lång sikt av låga bikarbonatnivåer på tillväxt och utveckling är okänd.

Zonegran skall inte användas till barn som samtidigt behandlas med andra karbanhydrashämmare såsom topiramat eller acetazolamid (se avsnitt 4.5).

*Njurstenar*

Njurstenar har uppkommit hos pediatriska patienter (se den fullständiga varningen i avsnitt 4.4 Njurstenar). Vissa patienter, särskilt sådana med benägenhet för njursten, kan ha ökad risk för bildning av njursten och tillhörande tecken och symtom såsom njurkolik, njursmärta eller flanksmärta. Njursten kan leda till kroniska njurskador. I riskfaktorerna för njursten ingår tidigare stenbildning eller njursten och hyperkalciuri i familjen. Ingen av dessa riskfaktorer kan på ett pålitligt sätt förutsäga stenbildning under behandling med zonisamid.

Ökat vätskeintag och urinavgång kan bidra till att reducera risken för stenbildning i synnerhet hos patienter med predisponerande riskfaktorer. Renalt ultraljud bör utföras enligt läkarens bedömning. Om njurstenar upptäcks skall Zonegran sättas ut.

*Leverdysfunktion*

Förhöjda nivåer av hepatobiliära parametrar som alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT), gammaglutamyltransferas (GGT) och bilirubin har uppkommit hos pediatriska och adolescenta patienter, utan något konsekvent mönster i observationerna av värden ovanför den övre normalgränsen. Icke desto mindre, om leverpåverkan misstänks, bör leverfunktionen utvärderas och utsättning av Zonegran bör övervägas.

*Kognition*

Kognitiv nedsättning hos patienter med epilepsi har associerats med den underliggande patologin och/eller administreringen av antiepileptika. I en placebokontrollerad zonisamidstudie som utfördes på pediatriska och adolescenta patienter var andelen patienter med nedsatt kognition numeriskt större i zonisamidgruppen jämfört med placebogruppen.

**4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

*Zonegrans inverkan på cytokrom P450-enzymer*

Studier *in vitro* med användning av levermikrosomer från människa visar ingen eller ringa (< 25 %) inhibition av cytokrom P450-isozymer 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4 vid zonisamidnivåer som är ca två eller fler gånger så stora som kliniskt relevanta, obundna serumkoncentrationer. Således förväntas inte Zonegran påverka farmakokinetiken hos andra läkemedel via cytokrom P450-medierade mekanismer vilket har visats *in vivo* för karbamazepin, fenytoin, etinylestradiol och desipramin.

*Zonegrans potential att påverka andra läkemedel*

*Antiepileptika*

Upprepad dosering med Zonegran orsakade inga kliniskt relevanta, farmakokinetiska effekter på karbamazepin, lamotrigin, fenytoin och natriumvalproat hos patienter med epilepsi.

*P-piller*

Vid kliniska studier med friska försökspersoner påverkades inte serumhalterna av etinylestradiol eller noretisteron i ett kombinerat p-piller efter upprepad dosering med Zonegran.

*Karbanhydrashämmare*

Zonegran skall användas med försiktighet till vuxna patienter som samtidigt behandlas med karbanhydrashämmare såsom topiramat och acetazolamid, eftersom det inte finns tillräckliga uppgifter för att utesluta eventuell farmakodynamisk interaktion mellan dessa preparat (se avsnitt 4.4).

Zonegran skall inte användas till barn som samtidigt behandlas med karbanhydrashämmare såsom topiramat eller acetazolamid (se avsnitt 4.4 Pediatrisk population).

*P-gp-substrat*

En studie *in vitro* visar att zonisamid är en svag hämmare av P-gp (MDR1) med IC50 om 267 µmol/l och teoretiskt har zonisamid potential att påverka farmakokinetiken hos substanser som är P-gp-substrat. Försiktighet bör iakttas vid inledande eller utsättande av zonisamidbehandling eller ändring av zonisamiddosen till patienter vilka även behandlas med läkemedel som är P-gp-substrat (t.ex. digoxin, kinidin).

*Potentiella läkemedelsinteraktioner som påverkar Zonegran*

Samtidig administrering av lamotrigin hade ingen märkbar effekt på zonisamids farmakokinetik vid kliniska studier.Användning av Zonegran samtidigt med andra läkemedel, som kan ge upphov till urolithiasis, kan öka risken för njursten. Samtidig administrering av sådana läkemedel skall därför undvikas.

Zonisamid metaboliseras delvis genom CYP3A4 (reduktiv klyvning) och även genom N‑acetyl-transferaser och konjugering med glukuronsyra. Ämnen som kan inducera eller hämma dessa enzymer kan därför inverka på zonisamids farmakokinetik:

- Enzyminducering: Exponeringen för zonisamid är lägre hos patienter med epilepsi som behandlas med CYP3A4‑inducerande medel såsom fenytoin, karbamazepin och fenobarbiton. Det är osannolikt att detta har klinisk betydelse när Zonegran läggs till en befintlig behandling. Förändringar i zonisamidkoncentrationen kan emellertid inträffa om ett samtidigt administrerat CYP3A4‑inducerande antiepileptikum eller annat läkemedel utsätts, dosjusteras eller introduceras. En dosjustering av Zonegran kan eventuellt vara nödvändig. Rifampicin är en kraftig CYP3A4-inducerare. Om samtidig administrering med rifampicin är nödvändig skall patienten noggrant övervakas och dosen Zonegran och andra CYP3A4-substrat justeras efter behov.

- CYP3A4-inhibitering:Enligt kliniska uppgifter tycks inte kända, specifika och icke-specifika CYP3A4-hämmare ha någon kliniskt relevant effekt på zonisamids farmakokinetiska exponeringsparametrar. Steady-state-tillförsel av antingen ketokonazol (400 mg/dag) eller cimetidin (1200 mg/dag) hade inga kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken hos zonisamid efter engångsdos till friska försökspersoner. Det bör därför inte vara nödvändigt att justera Zonegrandosen när medlet administreras tillsammans med kända CYP3A4-hämmare.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

**4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandlingen med Zonegran och under en månad efter avslutad behandling.

Zonegran skall inte användas av fertila kvinnor som inte använder effektivt preventivmedel såvida det inte är absolut nödvändigt och endast om de potentiella fördelarna kan anses väga upp risken för fostret. Fertila kvinnor som behandlas med zonisamid skall erhålla medicinska råd av specialist. Kvinnan ska till fullo informeras om och förstå de möjliga effekterna av Zonegran på fostret, och dessa risker skall diskuteras med patienten i förhållande till fördelarna innan behandlingen inleds. Innan behandling med Zonegran inleds hos en fertil kvinna ska graviditetstest övervägas. Kvinnor som planerar att bli gravida skall rådas av specialister för att ompröva behandlingen med zonisamid och överväga andra behandlingsalternativ före befruktning och innan preventivmedel sätts ut.

På samma sätt som gäller för alla antiepileptika ska man undvika att zonisamid avbryts plötsligt, eftersom detta kan leda till anfall med allvarliga följder för både modern och fostret. Risken för missbildning ökar med 2 till 3 gånger hos barn till kvinnor som behandlats med antiepileptikum. De vanligaste rapporterade missbildningarna är kluven läpp, kardiovaskulära missbildningar och neuralrörsdefekter. Behandling med flera antiepileptika kan vara förenad med högre risk för medfödda missbildningar än vid monoterapi.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av Zonegran i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Hos människa är risken för större medfödda missbildningar och utvecklingsneurologiska störningar okänd.

Data från registerstudie tyder på en ökning i proportionen av spädbarn som föds med låg födelsevikt (low birth weight, LBW), för tidigt födda eller små för tiden (small for gestational age, SGA). Dessa ökningar är från ca 5 % till 8 % för LBW, från ca 8 % till 10 % för för tidigt födda och ca 7 % till 12 % för SGA, allt jämfört med mödrar som behandlats med lamotrigin som monoterapi.

Zonegran skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt och endast om den potentiella nyttan kan anses väga upp risken för fostret. Om Zonegran ordineras under graviditet skall patienter till fullo informeras om den potentiella faran för fostret och användning av minimal effektiv dos tillråds tillsammans med noggrann övervakning.

Amning

Zonisamid utsöndras i bröstmjölk och koncentrationen i bröstmjölk liknar den i moderns plasma. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Zonegran. Eftersom zonisamid finns kvar i kroppen en längre tid får amning inte återupptas förrän en månad efter att behandlingen med Zonegran har avslutats.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekterna av zonisamid på fertilitet hos människa. Studier på djur har visat förändringar i fertilitetsparametrar (se avsnitt 5.3).

**4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts avseende effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Zonegran kan emellertid orsaka sömnighet eller koncentrationssvårigheter hos vissa patienter, särskilt vid början av behandlingen och efter ökning av dosen. Patienter ska därför rådas att iaktta försiktighet under aktiviteter som kräver särskild uppmärksamhet såsom bilkörning och användning av maskiner.

**4.8 Biverkningar**

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Vid kliniska prövningar har Zonegran administrerats till över 1200 patienter av vilka fler än 400 behandlades med läkemedlet i minst ett år. Ytterligare erfarenhet av behandling med zonisamid har erhållits vid användning i Japan sedan 1989 och i USA sedan 2000.

Det bör observeras att Zonegran är ett benzisoxazolderivat som innehåller en sulfonamidgrupp. Bland allvarliga, immunrelaterade biverkningar som förknippas med läkemedel som innehåller en sulfonamidgrupp märks hudutslag, allergiska reaktioner och svårare hematologiska störningar såsom aplastisk anemi, som i mycket sällsynta fall kan vara fatala (se avsnitt 4.4).

De vanligaste biverkningarna vid kontrollerade studier av tilläggsbehandling var sömnighet, yrsel och anorexi. De vanligaste biverkningarna i en randomiserad, kontrollerad monoterapistudie som jämförde zonisamid med karbamazepin med förlängd frisättning var sänkt bikarbonat, minskad aptit och viktnedgång. Förekomsten av påtagligt onormalt låg serumbikarbonatnivå (en sänkning till under 17 mEq/l och med över 5 mEq/l) var 3,8 %. Förekomsten av tydlig viktminskning med 20 % eller mer var 0,7 %.

Lista i tabellform med biverkningar

Biverkningar som har förknippats med Zonegran och som har observerats vid kliniska studier och kontroll efter marknadsföring anges i nedanstående tabell. Biverkningarnas frekvens anges på följande sätt:

|  |  |
| --- | --- |
| Mycket vanliga | ≥1/10 |
| Vanliga | ≥1/100, <1/10 |
| Mindre vanliga | ≥1/1 000, <1/100 |
| Sällsynta | ≥1/10 000, <1/1 000 |
| Mycket sällsynta | <1/10 000 |
| Ingen känd frekvens | Kan inte beräknas från tillgängliga data |

**Tabell 4 Biverkningar som förknippas med Zonegran och som har observer**ats vid tilläggsbehandling vid kliniska studier och kontroll efter marknadsföring

| **Klassificering av organsystem**  (MedDRA- terminologi) | **Mycket vanliga** | | **Vanliga** | | **Mindre vanliga** | | **Mycket sällsynta** | |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Infektioner och infestationer** |  | |  | | Pneumoni  Urinvägs-infektion | |  | |  |
| **Blodet och lymfsystemet** |  | | Ekkymos | |  | | Agranulocytos  Aplastisk anemi  Leukocytos  Leukopeni  Lymfadenopati  Pancytopeni  Trombocytopeni | |  |
| **Immunsystemet** |  | | Överkänslighet | |  | | Läkemedels-framkallat överkänslighets-syndrom  Läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom | |  |
| **Metabolism och nutrition** | Anorexi | |  | | Hypokalemi | | Metabolisk acidos  Renal tubulär acidos | |  |
| **Psykiska störningar** | Rastlöshet  Irritabilitet  Förvirring  Depression | | Affektiv labilitet  Ångest  Sömnlöshet  Psykos | | Vrede  Aggression  Självmords-tankar  Självmords-försök | | Hallucination | |  |
| **Centrala och perifera nervsystemet** | Ataxi  Yrsel  Minnes-förlust  Sömnighet | | Bradyfreni  Koncentrationssvårigheter  Nystagmus  Parestesi  Talsvårigheter  Tremor | | Konvulsion | | Amnesi  Koma  Grand mal-anfall  Myastenisyndrom  Malignt neuroleptiskt syndrom  Status epilepticus | |  |
| **Ögon** | Dubbelseende | |  | |  | | Trångvinkel-glaukom  Ögonsmärta  Myopi  Dimsyn  Minskad synskärpa | |  |
| **Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum** |  | |  | |  | | Dyspné  Aspirations-pneumoni  Andningsbesvär  Allergisk pneumoni | |  |
| **Magtarmkanalen** |  | | Buksmärtor  Förstoppning  Diarré  Dyspepsi  Illamående | | Kräkningar | | Pankreatit | |  |
| **Lever och gallvägar** |  | |  | | Kolecystit  Kolelitiasis | | Hepatocellulär skada | |  |
| **Hud och subkutan vävnad** |  | | Hudutslag  Klåda  Alopeci | |  | | Anhidros  Erythema multiforme  Stevens-Johnsons syndrom  Toxisk epidermal nekrolys | |  |
| **Muskuloskeletala systemet och bindväv** |  | |  | |  | | Rabdomyolys | |  |
| **Njurar och urinvägar** | |  | | Njursten | | Urinsten | | Hydronefros  Njursvikt  Onormal urin | |
| **Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället** | |  | | Trötthet  Influensa-  liknande sjukdom  Pyrexi  Perifert ödem | |  | |  | |
| **Undersökningar** | | Minskat bikarbonat | | Viktminskning | |  | | Förhöjt kreatinkinas i blod  Förhöjt kreatinin i blod  Förhöjd blodurea  Onormala leverfunktionsprov | |
| **Skador och förgiftningar och behandlings-komplikationer** | |  | |  | |  | | Värmeslag | |

Dessutom har det förekommit enskilda fall av plötslig, oförklarlig död bland epilepsipatienter (SUDEP) som behandlas med Zonegran.

**Tabell 5** Biverkningar i en randomiserad, kontrollerad monoterapistudie som jämfört zonisamid med karbamazepin med förlängd frisättning

| **Klassificering av organsystem**  (MedDRA-terminologi†) | **Mycket vanliga** | **Vanliga** | **Mindre vanliga** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Infektioner och infestationer** |  |  | Urinvägsinfektion  Pneumoni |
| **Blodet och lymfsystemet** |  |  | Leukopeni  Trombocytopeni |
| **Metabolism och nutrition** |  | Minskad aptit | Hypokalemi |
| **Psykiska störningar** |  | Agitation  Depression  Sömnlöshet  Humörsvängningar  Ångest | Förvirring  Akut psykos  Aggressivitet  Suicidtankar  Hallucinationer |
| **Centrala och perifera nervcystemet** |  | Ataxi  Yrsel  Försämrat minne  Sömnighet  Bradyfreni  Nedsatt koncentrationsförmåga  Parestesi | Nystagmus  Talsvårigheter  Skakningar  Krampanfall |
| **Ögon** |  | Dubbelseende |  |
| **Andningsvägar, bröstkorg och mediastum** |  |  | Andningsbesvär |
| **Magtarmkanalen** |  | Förstoppning  Diarré  Dyspepsi  Illamående  Kräkningar | Buksmärta |
| **Lever och gallvägar** |  |  | Akut kolecystit |
| **Hud och subkutan vävnad** |  | Hudutslag | Klåda  Ekkymos |
| **Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället** |  | Trötthet  Feber  Irritation |  |
| **Undersökningar** | Sänkt bikarbonat | Viktnedgång  Ökat blodkreatininfosfokinas  Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT)  Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) | Avvikande fynd vid urinanalys |

† MedDRA-version 13.1

Ytterligare information om särskilda populationer:

*Äldre*

En poolad analys av säkerhetsuppgifter om 95 äldre patienter har visat en relativt högre rapporteringsfrekvens för perifert ödem och klåda jämfört med den vuxna populationen.

Granskning av uppgifter efter marknadsföring antyder att patienter över 65 år rapporterar en högre frekvens än den allmänna populationen av följande händelser: Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och läkemedelsframkallat överkänslighetssyndrom (DIHS).

*Pediatrisk population*

Biverkningsprofilen för zonisamid hos pediatriska patienter i åldern 6 till 17 år i placebokontrollerade kliniska studier var förenlig med profilen för vuxna. Bland 465 patienter i den pediatriska säkerhetsdatabasen (inklusive ytterligare 67 patienter från förlängningsfasen av den kontrollerade kliniska prövningen) skedde 7 dödsfall (1,5 %; 14,6/1 000 personår): 2 fall av status epilepticus, av vilka ett var förenat med svår viktnedgång (10 % inom 3 månader) hos en underviktig patient och därpå följande underlåtenhet att ta läkemedel; 1 fall med huvudskada/hematom, och 4 dödsfall bland patienter med befintliga neurologiska funktionsnedsättningar av olika skäl (2 fall av penumoniinducerad sepsis/organsvikt, 1 SUDEP [plötslig oväntad död vid epilepsi] och 1 huvudskada). Totalt 70,4 % av de pediatriska patienterna som fick ZNS i den kontrollerade studien eller i dess öppna förlängning hade minst ett bikarbonatvärde som uppstått under behandlingen som låg under 22 mmol/l. Varaktigheten för låga bikarbonatvärden var dessutom lång (median 188 dagar).

En samlad analys av säkerhetsdata om 420 pediatriska patienter (183 patienter i åldern 6 till 11 år, och 237 patienter i åldern 12 till 16 år, med en genomsnittlig exponeringstid på cirka 12 månader) har visat en relativt högre rapporteringsfrekvens av pneumoni, dehydrering, minskad svettning, avvikande resultat i leverfunktionstester, otitis media, faryngit, sinuit och övre luftvägsinfektion, hosta, näsblod och rinit, buksmärta, kräkningar, utslag och eksem samt feber jämfört med den vuxna populationen (särskilt för patienter som var under 12 år) och, med en låg incidens, amnesi, förhöjt kreatinin, lymfadenopati och trombocytopeni. Incidensen av en viktminskning på 10 % eller mer var 10,7 % (se avsnitt 4.4). I vissa fall med viktminskning skedde en försenad övergång till nästa Tannerstadium liksom en försenad skelettmognad.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Överdosering**

Fall av oavsiktlig och avsiktlig överdosering hos vuxna patienter och barn har rapporterats. I vissa fall var överdoseringen asymtomatisk särskilt när kräkning eller ventrikelsköljning skedde snabbt. I andra fall åtföljdes överdoseringen av symtom såsom sömnighet, illamående, gastrit, nystagmus, myokloni, koma, bradykardi, nedsatt njurfunktion, hypotension och andningsdepression. En mycket hög plasmahalt om 100,1 μg/ml zonisamid uppmättes ca 31 timmar efter att en patient tog en överdos Zonegran och klonazepam. Patienten förlorade medvetandet och hade andningsdepression men återfick medvetandet fem dagar senare utan sviter.

*Behandling*

Det finns inga specifika antidoter mot överdosering av Zonegran. Efter misstänkt, nyligen inträffad överdosering kan tömning av magen genom sköljning eller inducering av kräkning vara indicerad, förutsatt att vanliga åtgärder för att skydda luftvägarna vidtas. Allmän, stödjande vård är indicerad inklusive täta kontroller av vitala tecken och noggrann övervakning. Zonisamid har lång halveringstid och läkemedlets effekter kan därför vara långvariga. Hemodialys har inte studerats formellt för behandling av överdosering men har sänkt zonisamidhalten i plasma hos en patient med nedsatt njurfunktion och kan övervägas som behandling av överdosering om detta är kliniskt indicerat.

**5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

**5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp:Antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX15

Zonisamid är ett benzisoxazolderivat. Det är ett antiepileptikum med svag karbanhydrasaktivitet *in vitro*. Läkemedlet är inte kemiskt besläktat med andra antiepileptika.

Verkningsmekanism

Zonisamids verkningsmekanism är inte helt klarlagd men det tycks verka på spänningskänsliga natrium- och kalciumkanaler och därigenom störa synkroniserad neuronaktivitet, minska anfallens spridning och avbryta efterföljande epileptisk aktivitet. Zonisamid har också en begränsande effekt på GABA‑medierad neuroninhibitering.

Farmakodynamisk effekt

Zonisamids antikonvulsiva verkan har bedömts i många olika modeller, hos flera arter med inducerade eller medfödda anfall, och läkemedlet tycks verka som ett antiepileptikum med bred effekt i dessa modeller. Zonisamid förhindrar kramper vid maximal elchock, begränsar anfallens spridning inklusive spridning av anfall från cortex till subkortikala strukturer och dämpar aktiviteten i epileptogena foci. I motsats till fenytoin och karbamazepin verkar zonisamid företrädesvis på anfall med ursprung i cortex.

Klinisk effekt och säkerhet

*Monoterapi vid partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering*

Effekten av zonisamid som monoterapi har fastställts i en dubbelblind, non inferiority-studie i parallellgrupper i jämförelse med karbamazepin med förlängd frisättning hos 583 vuxna patienter med nydiagnostiserade partiella anfall med eller utan sekundära generaliserade tonisk-kloniska anfall. Försökspersonerna randomiserades till behandling med karbamazepin eller zonisamid i upp till 24 månader beroende på respons. Försökspersonerna titrerades till en måldos på 600 mg karbamazepin eller 300 mg zonisamid. Försökspersoner som upplevde anfall titrerades till nästa måldos dvs 800 mg karbamazepin eller 400 mg zonisamid. Försökspersoner som upplevde ytterligare anfall titrerades till den högsta måldosen på 1200 mg karbamazepin eller 500 mg zonisamid. Försökspersoner utan anfall under 26 veckor på en måldosnivå fortsatte med denna dos under ytterligare 26 veckor.

De viktigaste resultaten i denna studie presenteras i denna tabell:

**Tabell 6** Effektresultaten i monoterapistudie 310

|  | **Zonisamid** | **Karbamazepin** |  | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| n (ITT-population) | 281 | 300 |  |  |
| **Sex månader utan anfall** |  |  | Diff | CI95% |
| PP-population\* | 79,4 % | 83,7 % | -4,5 % | -12,2 % ; 3,1 % |
| ITT-population | 69,4 % | 74,7 % | -6,1 % | -13,6 % ; 1,4 % |
| ≤ 4 anfall under 3 månader i baselineperioden | 71,7 % | 75,7 % | -4,0 % | -11,7 % ; 3,7 % |
| > 4 anfall under 3 månader i baselineperioden | 52,9 % | 68,9 % | -15,9 % | -37,5 % ; 5,6 % |
|  |  |  |  |  |
| **Tolv månader utan anfall** |  |  |  |  |
| PP-population | 67,6 % | 74,7 % | -7,9 % | - 17,2 % ; 1,5 % |
| ITT-population | 55,9 % | 62,3 % | -7,7 % | - 16,1 % ; 0,7 % |
| ≤ 4 anfall under 3 månader i baselineperioden | 57,4 % | 64,7 % | -7,2 % | -15,7 % ; 1,3 % |
| > 4 anfall under 3 månader i baselineperioden | 44,1 % | 48,9 % | -4,8 % | -26,9 % ; 17,4 % |
|  |  |  |  |  |
| **Anfallsundertyp (6 månader utan anfall-PP-population)** |  |  |  |  |
| Alla anfall | 76,4 % | 86,0 % | -9,6 % | -19,2 % ; 0,0 % |
| Enkla partiella | 72,3 % | 75,0 % | -2,7 % | -20,0 % ; 14,7 % |
| Komplexa partiella | 76,9 % | 93,0 % | -16,1 % | -26,3 % ; -5,9 % |
| Alla generaliserade tonisk-kloniska | 78,9 % | 81,6 % | -2,8 % | -11,5 % ; 6,0 % |
| Sekundära tonisk-kloniska | 77,4 % | 80,0 % | -2,6 % | -12,4 % ; 7,1 % |
| Generaliserade tonisk-kloniska | 85,7 % | 92,0 % | -6,3 % | -23,1 % ; 10,5 % |
|  |  |  |  |  |

PP = Per protokoll-population; ITT = intent-to-treat-population

\*Primärt effektmått

*Tilläggsbehandling i behandlingen av partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna*

Hos vuxna har effekten visats med Zonegran i 4 dubbelblinda, placebokontrollerade studier med upp till 24 veckors behandlingstid med dosering antingen en eller två gånger dagligen. Dessa studier visar att medianminskningen av frekvensen partiella anfall är relaterad till dosen Zonegran och att varaktig effekt uppnås vid doser om 300-500 mg per dag.

Pediatrisk population

*Tilläggsbehandling i behandlingen av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering, hos adolescenta och pediatriska patienter (i åldern 6 år och äldre)*

Hos pediatriska patienter (i åldern 6 år och äldre) har effekt påvisats med zonisamid i en dubbelblind, placebokontrollerad studie, vilken innefattade 207 patienter och hade en behandlingslängd på upp till 24 veckor. En reduktion på 50 % eller mer från baslinjen när det gällde anfallsfrekvens under den 12 veckor långa perioden med stabil dos sågs hos 50 % av patienterna som behandlades med zonisamid och 31 % av patienterna som fick placebo.

Särskilda säkerhetsproblem som man stötte på i de pediatriska studierna var nedsatt aptit och viktminskning, sänkta bikarbonatnivåer, ökad risk för njurstenar och dehydrering. Alla dessa effekter och särskilt viktnedgång kan ha skadliga effekter på tillväxt och utveckling, och kan leda till en allmänt försämrad hälsa. På det hela taget är data om effekter på tillväxt och utveckling på lång sikt begränsade.

**5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

*Absorption*

Efter oral administrering absorberas zonisamid nästan fullständigt och maximala serum- eller plasmahalter uppnås i allmänhet inom 2 till 5 timmar. Första passagemetabolismen anses vara försumbar. Den absoluta biotillgängligheten beräknas vara ca 100 %. Oral biotillgänglighet påverkas inte av föda, men maximala plasma- och serumkoncentrationer kan fördröjas.

Zonisamids AUC- och Cmax-värden steg nästan linjärt efter en engångsdos inom intervallet 100‑800 mg och upprepade doser inom intervallet 100-400 mg en gång dagligen. Ökningen vid steady-state var något större än väntat på basis av dos, sannolikt på grund av den mättnadsbara bindningen av zonisamid till röda blodkroppar. Steady-state uppnåddes inom 13 dagar. En något större ackumulering än väntat inträffar i jämförelse med engångsdosering.

*Distribution*

Zonisamid är till 40 ‑ 50 % bundet till plasmaproteiner hos människa och studier *in vitro* visar att detta inte påverkas av närvaro av olika antiepileptika (dvs. fenytoin, fenobarbiton, karbamazepin och natriumvalproat). Den skenbara distributionsvolymen är ca 1,1 – 1,7 l/kg hos vuxna vilket visar att zonisamid i stor utsträckning distribueras till vävnader. Erytrocyt/plasma-förhållanden ligger på omkring 15 vid låga koncentrationer och på omkring 3 vid högre koncentrationer.

*Metabolism*

Zonisamid metaboliseras via CYP3A4 huvudsakligen genom reduktiv klyvning av modersubstansens benzisoxazolring för att bilda 2-sulfamoylacetylfenol (SMAP) samt även genom N‑acetylering. Modersubstansen och SMAP kan dessutom glukuronideras. Metaboliterna som inte kunde spåras i plasma saknar antikonvulsativ aktivitet. Det finns inga belägg för att zonisamid inducerar sin egen metabolism.

*Eliminering*

Efter oral administrering är skenbar clearance av zonisamid ca 0,70 l/h vid steady‑state och den terminala halveringstiden är ca 60 timmar i frånvaro av CYP3A4-inducerare. Halveringstiden var oberoende av dos och påverkades inte av upprepad administrering. Variationen i serum- och plasmahalter under ett doseringsintervall är låg (< 30 %). Den huvudsakliga utsöndringsvägen för zonisamidmetaboliter och oförändrat läkemedel är via urinen. Renal clearance av oförändrat zonisamid är relativt låg (ca 3,5 ml/min) och ca 15 ‑ 30 % av dosen elimineras oförändrad.

Linjäritet/-icke-linjäritet

Zonisamidexponering ökar med tiden tills steady-state uppnås efter cirka 8 veckor. Vid jämförelse av samma dosnivå föreföll det som om patienter med högre total kroppsvikt hade lägre serumkoncentrationer i steady-state, men denna effekt verkar vara relativt blygsam. Ålder (≥ 12 år) och kön, efter justering för kroppsviktseffekter, hade ingen uppenbar effekt på zonisamidexponeringen hos epilepsipatienter under steady-state-dosering. Det finns inget behov av dosjustering med något antiepileptikum inklusive CYP3A4-inducerare.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Zomisamid sänker medelanfallsfrekvensen under en 28-dagarsperiod och sänkningen är proportionell (log-linjär) till medelkoncentrationen av zonisamid.

*Speciella patientgrupper*

*Patienter med nedsatt njurfunktion:* Renalt clearance efter engångsdoser zonisamid var positivt korrelerade med kreatininclearance. Zonisamids plasma-AUC ökade med 35 % hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min (se även avsnitt 4.2).

*Patienter med nedsatt leverfunktion:* Zonisamids farmakokinetik hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte studerats tillräckligt.

*Äldre patienter:* Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken observerades mellan unga (ålder 21-40 år) och äldre patienter (65-75 år).

*Barn och ungdomar (5–18 år):* Begränsade uppgifter indikerar att farmakokinetiken hos barn och ungdomar, som vid steady-state tillfördes 1, 7 eller 12 mg/kg dagligen i uppdelade doser, liknar den som observeras hos vuxna efter justering enligt kroppsvikt.

**5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Förändringar som inte setts i kliniska studier, men som har observerats hos hund vid exponeringsnivåer liknande de vid klinisk användning, var leverförändringar (förstoring, mörkt brun missfärgning, mild hepatocytförstoring med koncentriska lamellkroppar i cytoplasman och cytoplasmisk vakuolisering) som är förknippade med ökad metabolism.

Zonisamid har inte visat sig vara genotoxiskt och har ingen karcinogen potential.

Zonisamid gav upphov till utvecklingsabnormiteter hos mus, råtta och hund och var embryoletalt hos apa vid tillförsel under organogenesperioden vid doser/exponering av moderdjuren nära eller lägre än behandlingsnivåerna för människa.

I en studie av allmäntoxicitet med upprepade orala doser till råttungar, vid exponeringsnivåer som liknar de som observeras hos pediatriska patienter vid den högsta rekommenderade dosen, sågs viktminskning samt förändringar av njurhistopatologi, parametrar för klinisk patologi och beteende. Förändringar av njurhistopatologi och parametrar för klinisk patologi ansågs bero på zonisamids hämning av karbanhydras. Effekterna vid denna dosnivå var reversibla under återhämtningsperioden. Vid en högre dos (2- till 3-faldig systemisk exponering jämfört med terapeutisk exponering) var effekterna på njurhistopatologin svårare och endast delvis reversibla. De flesta biverkningarna som sågs hos råttungarna liknade de som sågs i studierna av allmäntoxicitet av zonisamid på vuxna råttor, men hyalindroppar i njurtubuli och transitionell hyperplasi sågs endast i studien på ungar. Vid denna högre dos uppvisade råttungar en nedgång i parametrarna för tillväxt, inlärning och utveckling. Dessa effekter ansågs sannolikt vara relaterade till den minskade kroppsvikten och de överdrivna farmakologiska effekterna av zonisamid vid den högsta tolererade dosen.

Hos råttor observerades ett minskat antal gulkroppar och implantationsställen vid exponeringsnivåer som motsvarade den högsta terapeutiska dosen för människa. Oregelbundna brunstcykler och ett minskat antal levande foster observerades vid exponeringsnivåer som var tre gånger högre.

**6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

**6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Kapselinnehåll

Mikrokristallin cellulosa

Hydrogenerad vegetabilisk olja (från sojaböna)

Natriumlaurilsulfat

Kapselhölje

Gelatin

Titandioxid (E171)

Shellack

Propylenglykol

Kaliumhydroxid

Svart järnoxid (E172)

**6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

**6.3 Hållbarhet**

3 år.

**6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

**6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVDC/aluminium-blister, förpackningar om 14, 28, 56 och 84 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Amdipharm Limited

Unit 17, Northwood House,

Northwood Crescent, Northwood,

Dublin 9, D09 V504,

Irland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/04/307/001

EU/1/04/307/005

EU/1/04/307/002

EU/1/04/307/013

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 10/03/2005

Datum för den senaste förnyelsen: 21/12/2009

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Zonegran 50 mg hårda kapslar

**2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje hård kapsel innehåller 50 mg zonisamid.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje hård kapsel innehåller 1,5 mg hydrogenerad vegetabilisk olja (från sojaböna)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

**3. LÄKEMEDELSFORM**

Hårda kapslar.

Vit ogenomskinlig kropp och grått ogenomskinligt lock märkta med”ZONEGRAN 50” i svart.

**4. KLINISKA UPPGIFTER**

**4.1 Terapeutiska indikationer**

Zonegran är avsett för:

 monoterapi i behandlingen av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering hos vuxna med nydiagnostiserad epilepsi (se avsnitt 5.1);

 tilläggsbehandling i behandlingen av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar och barn i åldern 6 år och äldre.

**4.2 Dosering och administreringssätt**

Dosering – vuxna

*Upptrappning och underhållsdosering*

Zonegran kan tas som monoterapi eller läggas till redan inledd behandling hos vuxna. Dosen skall titreras på basis av klinisk effekt. Rekommenderade upptrappnings- och underhållsdoser anges i tabell 1. Vissa patienter, i synnerhet de som inte tar CYP3A4-inducerande medel, kan dock svara på lägre doser.

*Utsättande*

När behandling med Zonegran ska avbrytas ska detta ske gradvis (se avsnitt 4.4). I kliniska studier hos vuxna patienter har dosreduceringar på 100 mg per vecka använts med samtidig justering av läkemedelsdoser av andra antiepileptika (vid behov).

**Tabell 1** Vuxna –Rekommenderad dosupptrappning och underhållsregim

| **Behandlingsregim** | **Titreringsfas** | | | **Vanlig underhållsdos** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Monoterapi** – nydiagnostiserade vuxna patienter | **Vecka 1+2** | **Vecka 3+4** | **Vecka 5+6** | 300 mg per dag  (en gång dagligen).  Om högre dos krävs: öka i tvåveckorsintervaller i steg om 100 mg upp till maximalt 500 mg. |
| 100 mg/dag  (en gång dagligen) | 200 mg/dag (en gång dagligen) | 300 mg/dag  (en gång dagligen) |
| **Tilläggsbehandling** – med CYP3A4-inducerande medel  (se avsnitt 4.5) | **Vecka 1** | **Vecka 2** | **Vecka 3 till 5** | 300 till 500 mg per dag  (en gång per dag eller två delade doser). |
| 50 mg/dag  (i två delade doser) | 100 mg/dag  (i två delade doser) | Öka i veckointervaller  i steg om 100 mg |
| - utan CYP3A4-inducerande medel, eller vid nedsatt njur- eller leverfunktion | **Vecka 1+2** | **Vecka 3+4** | **Vecka 5 till 10** | 300 till 500 mg per dag  (en gång per dag eller två delade doser).  Vissa patienter kan svara på lägre doser. |
| 50 mg/dag  (i två delade doser) | 100 mg/dag  (i två delade doser) | Öka i tvåveckorsintervaller  i steg upp till 100 mg |

Allmänna doseringsrekommendationer för Zonegran i särskilda patientpopulationer

*Pediatrisk population (i åldern 6 år och äldre)*

*Upptrappning och underhållsdosering*

Zonegran måste läggas till i den befintliga behandlingen för pediatriska patienter i åldern 6 år och äldre. Dosen ska titreras på basis av klinisk effekt. Rekommenderade upptrappnings- och underhållsdoser anges i tabell 2. Vissa patienter, särskilt de som inte tar CYP3A4-inducerande medel, kan svara på lägre doser.

Läkare ska uppmärksamma pediatriska patienter och deras föräldrar/vårdare på rutan Patientvarning (i bipacksedeln) om förebyggande av värmeslag (se avsnitt 4.4: Pediatrisk population).

Tabell 2 Pediatrisk population (i åldern 6 år och äldre) – rekommenderad regim för dosupptrappning och underhållsdosering

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Behandlingsregim** | **Titreringsfas** | | **Vanlig underhållsdos** | |
| **Tilläggsbehandling**  - med CYP3A4-inducerande medel (se avsnitt 4.5) | **Vecka 1** | **Vecka 2 till 8** | **Patienter som väger  20 till 55 kga** | **Patienter som väger > 55 kg** |
| 1 mg/kg/dag  (en gång dagligen) | Öka med **veckointervall** i steg om 1 mg/kg | 6 till 8 mg/kg/dag  (en gång dagligen) | 300–500 mg/dag  (en gång dagligen) |
| - utan CYP3A4-inducerande medel | **Vecka 1 + 2** | **Vecka ≥ 3** | 6 till 8 mg/kg/dag  (en gång dagligen) | 300–500 mg/dag  (en gång dagligen) |
| 1 mg/kg/dag  (en gång dagligen) | Öka med **tvåveckorsintervall** i steg om 1 mg/kg |

**Obs!**

a. För att säkerställa att en terapeutisk dos upprätthålls ska barnets vikt kontrolleras och dosen ska granskas i takt med att vikten förändras upp till en vikt på 55 kg. Dosregimen är 6–8 mg/kg/dag upp till en dos på högst 500 mg/dag.

Säkerhet och effekt för Zonegran för barn under 6 år eller barn som väger under 20 kg har ännu inte fastställts.

Det finns begränsade data från kliniska studier för patienter som väger under 20 kg. Därför ska barn i åldern 6 år och äldre men som väger under 20 kg behandlas med försiktighet.

Det är inte alltid möjligt att exakt uppnå den beräknade dosen med kommersiellt tillgängliga kapselstyrkor av Zonegran. I dessa fall är det därför rekommenderat att Zonegran total dos avrundas upp eller ner till närmaste dos som kan uppnås med kommersiellt tillgängliga kapselstyrkor av Zonegran (25 mg, 50 mg och 100 mg).

*Utsättande*

När behandling med Zonegran ska avbrytas ska detta ske gradvis (se avsnitt 4.4). I kliniska studier med pediatriska patienter har nedtrappning genomförts genom veckovisa dossänkningar i steg om cirka 2 mg/kg (dvs. i enlighet med schemat i tabell 3).

Tabell 3 Pediatrisk population (i åldern 6 år och äldre) – rekommenderat nedtrappningsschema

|  |  |
| --- | --- |
| **Vikt** | **Sänkning med veckointervall i steg om:** |
| 20–28 kg | 25 till 50 mg/dag\* |
| 29–41 kg | 50 till 75 mg/dag\* |
| 42–55 kg | 100 mg/dag\* |
| > 55 kg | 100 mg/dag\* |

Obs!

\* Alla doser ges en gång dagligen.

*Äldre*

Försiktighet bör iakttas vid inledande av behandling av äldre patienter eftersom informationen om användning av Zonegran till dessa patienter är begränsad. Ordinerande läkare skall även beakta Zonegrans säkerhetsprofil (se avsnitt 4.8).

*Patienter med nedsatt njurfunktion*

Försiktighet måste iakttas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion, då det finns begränsad information om användning till dessa patienter och det kan krävas en långsammare titrering av Zonegran. Eftersom zonisamid och dess metaboliter utsöndras via njurarna ska behandlingen avbrytas hos patienter som utvecklar akut njursvikt eller när en kliniskt signifikant ihållande ökning av serumkreatinin observeras.

Hos försökspersoner med nedsatt njurfunktion, var njurclearance vid enkeldoser av zonisamid positivt korrelerade till kreatininclearance. AUC i plasma för zonisamid ökade med 35 % hos försökspersoner med kreatininclearance < 20 ml/min.

*Patienter med nedsatt leverfunktion*

Användning till patienter med nedsatt leverfunktion har inte studerats. Användning till patienter med svår leverfunktionsnedsättning rekommenderas därför inte. Försiktighet måste iakttas vid behandling av patienter med lindrig till måttlig leverfunktionsnedsättning, och det kan krävas en långsammare titrering av Zonegran.

Administreringssätt

Zonegran hårda kapslar är avsedda för oral användning.

*Effekten av födointag*

Zonegran kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot sulfonamider.

Zonegran innehåller hydrogenerad vegetabilisk olja (från sojaböna). Patienter ska inte ta detta läkemedel om de är allergiska mot jordnöt eller soja.

**4.4 Varningar och försiktighet**

Oförklarliga hudutslag

|  |
| --- |
| **Svåra hudutslag, inklusive fall av Stevens-Johnsons syndrom, förekommer i samband med behandling med Zonegran.** |

Utsättande av Zonegran måste övervägas för patienter som utvecklar annars oförklarliga hudutslag. Alla patienter hos vilka hudutslag uppstår när de tar Zonegran måste noggrant övervakas. Särskild försiktighet måste iakttas med avseende på patienter som samtidigt behandlas med andra antiepileptiska medel som också kan orsaka hudutslag.

Utsättningsanfall

I enlighet med dagens kliniska praxis måste utsättande av Zonegran till patienter med epilepsi utföras med gradvis reducering av dosen för att minska risken för anfall under utsättandeperioden. Uppgifter saknas avseende utsättande av andra samtidigt administrerade antiepileptika, när kontroll över anfallen har uppnåtts med Zonegran som tilläggsmedicinering, för att uppnå monoterapi. Utsättande av de övriga antiepileptiska läkemedlen måste därför ske med försiktighet.

Reaktioner på sulfonamider

Zonegran är ett benzisoxazolderivat som innehåller en sulfonamidgrupp. Bland allvarliga, immunrelaterade biverkningar som förknippas med läkemedel som innehåller en sulfonamidgrupp märks hudutslag, allergiska reaktioner och svårare hematologiska störningar såsom aplastisk anemi, som i mycket sällsynta fall kan vara fatala.

Fall av agranulocytos, trombocytopeni, leukopeni, aplastisk anemi, pancytopeni och leukocytos har rapporterats. Det finns inte tillräckligt med information för att ett eventuellt samband mellan dos och behandlingstid och dessa biverkningar skall kunna fastställas.

Akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Ett syndrom med akut myopi i samband med sekundärt trångvinkelglaukom har rapporterats hos vuxna och pediatriska patienter som får zonisamid. Symtomen består av akut minskad synskärpa och/eller ögonsmärta. Oftalmologiska fynd kan omfatta myopi, grund främre ögonkammare, okulär hyperemi (rodnad) och ökat intraokulärt tryck. Detta syndrom kan förknippas med supraciliär utgjutning som resulterar i att lins och iris förskjuts framåt med sekundärt trångvinkelglaukom som följd. Symtomen kan uppträda inom timmar eller veckor efter påbörjad behandling. Behandling omfattar utsättande av zonisamid, så snart som möjligt enligt den behandlande läkarens bedömning, och lämpliga åtgärder för att minska intraokulärt tryck. Förhöjt intraokulärt tryck av någon orsak, om det lämnas obehandlat, kan leda till allvarliga följdtillstånd inklusive permanent synförlust. Försiktighet ska iakttas vid behandling med zonisamid till patienter med tidigare ögonsjukdomar.

Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för Zonegran.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

Njursten

Vissa patienter, särskilt sådana med benägenhet för njursten, kan ha ökad risk för bildning av njursten och tillhörande tecken och symtom såsom njurkolik, njursmärta eller flanksmärta. Njursten kan leda till kroniska njurskador. I riskfaktorerna för njursten ingår tidigare stenbildning eller njursten och hyperkalciuri i familjen. Ingen av dessa riskfaktorer kan på ett pålitligt sätt förutsäga stenbildning under behandling med zonisamid. Dessutom kan risken vara större för patienter som tar andra läkemedel förknippade med njursten. Ökat vätskeintag och urinavgång kan bidra till att reducera risken för stenbildning i synnerhet hos patienter med predisponerande riskfaktorer.

Metabolisk acidos

Det finns ett samband mellan hyperkloremisk, metabolisk acidos utan anjongap (dvs. minskat serumbikarbonat under det normala referensintervallet utan kronisk respiratorisk alkalos) och behandling med Zonegran. Denna metaboliska acidos orsakas av bikarbonatförlust via njurarna på grund av zonisamids hämmande effekt på karbanhydras. En sådan elektrolytisk obalans har setts vid användning av Zonegran i placebokontrollerade kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning. I allmänhet inträffar zonisamidinducerad metabolisk acidos tidigt i behandlingen fast fall kan inträffa när som helst under behandlingen. Vanligtvis minskar bikarbonatet med små–måttliga mängder (genomsnittlig minskning omkring 3,5 mEq/l vid dagliga doser på 300 mg hos vuxna); i sällsynta fall kan patienter drabbas av allvarligare minskningar. Sjukdomar eller behandlingar som predisponerar för acidos (t ex njursjukdomar, svåra respiratoriska sjukdomar, status epilepticus, diarré, kirurgi, ketogen diet eller behandling med vissa läkemedel) kan förstärka den bikarbonatsänkande effekten av zonisamid.

Risken för zonisamidinducerad metabolisk acidos verkar vara vanligare och allvarligare hos yngre patienter. Lämplig utvärdering och övervakning av serumbikarbonatnivåer bör utföras hos patienter som tar zonisamid och som har underliggande sjukdomstillstånd som kan komma att öka risken för acidos, hos patienter med ökad risk för oönskade konsekvenser av metabolisk acidos och hos patienter med symtom som tyder på metabolisk acidos. Om metabolisk acidos utvecklas och kvarstår bör man överväga att reducera dosen eller avbryta Zonegranbehandlingen (genom nedtrappning eller minskad terapeutisk dos) eftersom osteopeni kan utvecklas.

Om beslut fattas att låta patienten fortsätta med Zonegran trots kvarstående acidos bör alkalibehandling övervägas.

Metabolisk acidos kan potentiellt leda till hyperammonemi, vilket har rapporterats med eller utan encefalopati under zonisamidbehandling. Risken för hyperammonemi kan vara förhöjd för patienter som samtidigt tar andra läkemedel som kan orsaka hyperammonemi (till exempel valproat) eller som har en underliggande ureacykelrubbning eller nedsatt mitokondrisk aktivitet i levern. För patienter som utvecklar oförklarlig letargi eller förändrad mental status under behandling med zonisamid rekommenderas att de genomgår undersökning avseende hyperammonemisk encefalopati och mätning av ammoniaknivåer.

Zonegran skall användas med försiktighet till vuxna patienter som samtidigt behandlas med karbanhydrashämmare såsom topiramat eller acetazolamid. Eventuell farmakodynamisk interaktion kan inte uteslutas eftersom adekvata uppgifter saknas (se även avsnitt 4.4 Pediatrisk population och avsnitt 4.5).

Värmeslag

Fall av minskad svettning och förhöjd kroppstemperatur har rapporterats huvudsakligen hos barn (se den fullständiga varningen i avsnitt 4.4 Pediatrisk population). Försiktighet måste iakttas för vuxna när Zonegran förskrivs tillsammans med andra läkemedel som gör patienterna mer mottagliga för värmerelaterade besvär. Sådana läkemedel inkluderar karbanhydrashämmare och läkemedel med antikolinerg verkan (se även avsnitt 4.4 Pediatrisk population).

Pankreatit

För patienter, som behandlas med Zonegran och som utvecklar kliniska tecken och symtom på pankreatit, rekommenderas övervakning av pankreaslipas och amylas. Vid tydlig pankreatit och i brist på annan uppenbar orsak rekommenderas att utsättande av Zonegran övervägs och lämplig behandling inleds.

Rabdomyolys

För patienter, som tar Zonegran och som utvecklar svår muskelsmärta och/eller -svaghet med eller utan feber, rekommenderas utvärdering av markörer för muskelskada inklusive kreatinkinas- och aldolashalter i serum. Om halterna är förhöjda och i brist på annan uppenbar orsak såsom trauma eller grand mal-anfall, rekommenderas att utsättande av Zonegran övervägs och lämplig behandling inleds.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandlingen med Zonegran och under en månad efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6). Zonegran skall inte användas av fertila kvinnor som inte använder effektivt preventivmedel såvida det inte är absolut nödvändigt, och endast om de potentiella fördelarna kan anses väga upp risken för fostret. Fertila kvinnor som behandlas med zonisamid skall erhålla medicinska råd av specialist. Kvinnan ska informeras fullt ut om och förstå de möjliga effekterna av Zonegran på fostret, och dessa risker skall diskuteras med patienten i förhållande till fördelarna innan behandlingen inleds. Innan behandling med Zonegran inleds hos en fertil kvinna ska graviditetstest övervägas. Kvinnor som planerar att bli gravida skall rådas av specialister för att ompröva behandlingen med Zonegran och överväga andra behandlingsalternativ före befruktning och innan preventivmedel sätts ut. Fertila kvinnor ska rådas att omedelbart kontakta läkare om de blir gravida eller tror att de kan vara gravida och tar Zonegran. Läkare som behandlar patienter med Zonegran ska säkerställa att patienterna är fullständigt informerade om behovet av att lämplig effektiv preventivmetod tillämpas och skall kliniskt bedöma huruvida orala preventivmedel, eller doserna för komponenterna i orala preventivmedel, är tillräckliga baserat på den enskilda patientens kliniska situation.

Kroppsvikt

Zonegran kan orsaka viktminskning. Kosttillskott eller ökat födointag kan tas i beaktande om patienten går ned i vikt eller är underviktig under behandlingen. Om betydande, ej önskvärd viktminskning inträffar skall utsättande av Zonegran övervägas. Viktminskning är potentiellt allvarligare hos barn (se avsnitt 4.4 Pediatrisk population).

Pediatrisk population

Varningarna och försiktighetsåtgärderna som nämns ovan gäller även adolescenta och pediatriska patienter. Varningarna och försiktighetsåtgärderna som nämns nedan är mer relevanta för pediatriska och adolescenta patienter.

*Värmeslag och dehydrering*

|  |
| --- |
| Prevention av överhettning och dehydrering hos barn  Zonegran kan göra att barn svettas mindre och blir överhettade och om barnet inte behandlas kan detta leda till hjärnskador och dödsfall. Barn är mest utsatta, särskilt i varmt väder.  När ett barn tar Zonegran ska barnet  • hållas svalt, särskilt i varmt väder  • undvika kraftig ansträngning, särskilt i varmt väder  • dricka mycket kallt vatten  • inte ta något av dessa läkemedel:  karbanhydrashämmare (som topiramat och acetazolamid) och antikolinerga medel (som klomipramin, hydroxyzin, difenhydramin, haloperidol, imipramin och oxybutynin).  **OM NÅGOT AV FÖLJANDE INTRÄFFAR BEHÖVER BARNET AKUT LÄKARVÅRD:**  Huden känns mycket varm med liten eller ingen svettning, eller barnet blir förvirrat eller får muskelkramper, eller barnets hjärtslag eller andning blir mycket snabba.   Ta med barnet till en sval, skuggig plats   Håll barnets hud sval med vatten   Ge barnet kallt vatten att dricka |

Fall av minskad svettning och förhöjd kroppstemperatur har rapporterats huvudsakligen hos barn. Värmeslag som krävde sjukhusbehandling har diagnostiserats i några fall. Värmeslag som krävde sjukhusvård och ledde till dödsfall har rapporterats. De flesta inträffade under perioder med varmt väder. Läkare bör tala med patienter och deras vårdare om det potentiella allvaret med värmeslag, i vilka situationer det kan uppkomma samt vilka åtgärder som bör vidtas vid tecken och symtom. Patienter eller deras vårdare måste instrueras att upprätthålla hydrering och undvika exponering för alltför höga temperaturer och påfrestande fysisk ansträngning, beroende på patientens tillstånd. Läkare bör uppmärksamma pediatriska patienter och deras föräldrar/vårdare på råden i bipacksedeln om förebyggande av värmeslag och överhettning hos barn som tillhandahålls. Om tecken eller symtom på dehydrering, oligohydros eller förhöjd kroppstemperatur uppstår bör man överväga utsättning av Zonegran.

Zonegran bör inte användas till pediatriska patienter tillsammans med andra läkemedel som gör patienterna mer mottagliga för värmerelaterade besvär. Sådana läkemedel inkluderar karbanhydrashämmare och läkemedel med antikolinerg verkan.

*Kroppsvikt*

Viktminskning som leder till ett försämrat allmäntillstånd och underlåtenhet att ta antiepileptika har relaterats till ett fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Zonegran rekommenderas inte till pediatriska patienter som är underviktiga (definition i enlighet med WHO:s åldersjusterade BMI-kategorier) eller har nedsatt aptit.

Incidensen av viktminskning är konsekvent genom alla åldersgrupper (se avsnitt 4.8); med tanke på det potentiella allvaret med viktnedgång hos barn bör dock vikten övervakas i denna grupp. Kosttillskott eller ökat matintag bör övervägas om patienten inte lyckas öka i vikt i enlighet med tillväxttabeller, i annat fall bör Zonegran sättas ut.

Det finns begränsat med data från kliniska studier av patienter som väger under 20 kg. Därför bör barn i åldern 6 år och äldre som väger under 20 kg behandlas med försiktighet. Effekten på lång sikt av viktnedgång i den pediatriska populationen när det gäller tillväxt och utveckling är okänd.

*Metabolisk acidos*

Risken för zonisamidinducerad metabolisk acidos förefaller vara mer frekvent och allvarligare hos pediatriska och adolescenta patienter. Lämplig utvärdering och övervakning av bikarbonatnivåerna i serum bör utföras i denna grupp (se den fullständiga varningen i avsnitt 4.4 – Metabolisk acidos; se avsnitt 4.8 för incidens av låg bikarbonatnivå). Effekten på lång sikt av låga bikarbonatnivåer på tillväxt och utveckling är okänd.

Zonegran skall inte användas till barn som samtidigt behandlas med andra karbanhydrashämmare såsom topiramat eller acetazolamid (se avsnitt 4.5).

*Njurstenar*

Njurstenar har uppkommit hos pediatriska patienter (se den fullständiga varningen i avsnitt 4.4 Njurstenar). Vissa patienter, särskilt sådana med benägenhet för njursten, kan ha ökad risk för bildning av njursten och tillhörande tecken och symtom såsom njurkolik, njursmärta eller flanksmärta. Njursten kan leda till kroniska njurskador. I riskfaktorerna för njursten ingår tidigare stenbildning eller njursten och hyperkalciuri i familjen. Ingen av dessa riskfaktorer kan på ett pålitligt sätt förutsäga stenbildning under behandling med zonisamid.

Ökat vätskeintag och urinavgång kan bidra till att reducera risken för stenbildning i synnerhet hos patienter med predisponerande riskfaktorer. Renalt ultraljud bör utföras enligt läkarens bedömning. Om njurstenar upptäcks skall Zonegran sättas ut.

*Leverdysfunktion*

Förhöjda nivåer av hepatobiliära parametrar som alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT), gammaglutamyltransferas (GGT) och bilirubin har uppkommit hos pediatriska och adolescenta patienter, utan något konsekvent mönster i observationerna av värden ovanför den övre normalgränsen. Icke desto mindre, om leverpåverkan misstänks, bör leverfunktionen utvärderas och utsättning av Zonegran bör övervägas.

*Kognition*

Kognitiv nedsättning hos patienter med epilepsi har associerats med den underliggande patologin och/eller administreringen av antiepileptika. I en placebokontrollerad zonisamidstudie som utfördes på pediatriska och adolescenta patienter var andelen patienter med nedsatt kognition numeriskt större i zonisamidgruppen jämfört med placebogruppen.

**4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

*Zonegrans inverkan på cytokrom P450-enzymer*

Studier *in vitro* med användning av levermikrosomer från människa visar ingen eller ringa (< 25 %) inhibition av cytokrom P450-isozymer 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4 vid zonisamidnivåer som är ca två eller fler gånger så stora som kliniskt relevanta, obundna serumkoncentrationer. Således förväntas inte Zonegran påverka farmakokinetiken hos andra läkemedel via cytokrom P450-medierade mekanismer vilket har visats *in vivo* för karbamazepin, fenytoin, etinylestradiol och desipramin.

*Zonegrans potential att påverka andra läkemedel*

*Antiepileptika*

Upprepad dosering med Zonegran orsakade inga kliniskt relevanta, farmakokinetiska effekter på karbamazepin, lamotrigin, fenytoin och natriumvalproat hos patienter med epilepsi.

*P-piller*

Vid kliniska studier med friska försökspersoner påverkades inte serumhalterna av etinylestradiol eller noretisteron i ett kombinerat p-piller efter upprepad dosering med Zonegran.

*Karbanhydrashämmare*

Zonegran skall användas med försiktighet till vuxna patienter som samtidigt behandlas med karbanhydrashämmare såsom topiramat och acetazolamid, eftersom det inte finns tillräckliga uppgifter för att utesluta eventuell farmakodynamisk interaktion mellan dessa preparat (se avsnitt 4.4).

Zonegran skall inte användas till barn som samtidigt behandlas med karbanhydrashämmare såsom topiramat eller acetazolamid (se avsnitt 4.4 Pediatrisk population).

*P-gp-substrat*

En studie *in vitro* visar att zonisamid är en svag hämmare av P-gp (MDR1) med IC50 om 267 µmol/l och teoretiskt har zonisamid potential att påverka farmakokinetiken hos substanser som är P-gp-substrat. Försiktighet bör iakttas vid inledande eller utsättande av zonisamidbehandling eller ändring av zonisamiddosen till patienter vilka även behandlas med läkemedel som är P-gp-substrat (t.ex. digoxin, kinidin).

*Potentiella läkemedelsinteraktioner som påverkar Zonegran*

Samtidig administrering av lamotrigin hade ingen märkbar effekt på zonisamids farmakokinetik vid kliniska studier.Användning av Zonegran samtidigt med andra läkemedel, som kan ge upphov till urolithiasis, kan öka risken för njursten. Samtidig administrering av sådana läkemedel skall därför undvikas.

Zonisamid metaboliseras delvis genom CYP3A4 (reduktiv klyvning) och även genom N‑acetyl-transferaser och konjugering med glukuronsyra. Ämnen som kan inducera eller hämma dessa enzymer kan därför inverka på zonisamids farmakokinetik:

- Enzyminducering:Exponeringen för zonisamid är lägre hos patienter med epilepsi som behandlas med CYP3A4‑inducerande medel såsom fenytoin, karbamazepin och fenobarbiton. Det är osannolikt att detta har klinisk betydelse när Zonegran läggs till en befintlig behandling. Förändringar i zonisamidkoncentrationen kan emellertid inträffa om ett samtidigt administrerat CYP3A4‑inducerande antiepileptikum eller annat läkemedel utsätts, dosjusteras eller introduceras. En dosjustering av Zonegran kan eventuellt vara nödvändig. Rifampicin är en kraftig CYP3A4-inducerare. Om samtidig administrering med rifampicin är nödvändig skall patienten noggrant övervakas och dosen Zonegran och andra CYP3A4-substrat justeras efter behov.

- CYP3A4-inhibitering:Enligt kliniska uppgifter tycks inte kända, specifika och icke-specifika CYP3A4-hämmare ha någon kliniskt relevant effekt på zonisamids farmakokinetiska exponeringsparametrar. Steady-state-tillförsel av antingen ketokonazol (400 mg/dag) eller cimetidin (1200 mg/dag) hade inga kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken hos zonisamid efter engångsdos till friska försökspersoner. Det bör därför inte vara nödvändigt att justera Zonegrandosen när medlet administreras tillsammans med kända CYP3A4-hämmare.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

**4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandlingen med Zonegran och under en månad efter avslutad behandling.

Zonegran skall inte användas av fertila kvinnor som inte använder effektivt preventivmedel såvida det inte är absolut nödvändigt och endast om de potentiella fördelarna kan anses väga upp risken för fostret. Fertila kvinnor som behandlas med zonisamid skall erhålla medicinska råd av specialist. Kvinnan ska till fullo informeras om och förstå de möjliga effekterna av Zonegran på fostret, och dessa risker skall diskuteras med patienten i förhållande till fördelarna innan behandlingen inleds. Innan behandling med Zonegran inleds hos en fertil kvinna ska graviditetstest övervägas. Kvinnor som planerar att bli gravida skall rådas av specialister för att ompröva behandlingen med zonisamid och överväga andra behandlingsalternativ före befruktning och innan preventivmedel sätts ut.

På samma sätt som gäller för alla antiepileptika ska man undvika att zonisamid avbryts plötsligt, eftersom detta kan leda till anfall med allvarliga följder för både modern och fostret. Risken för missbildning ökar med 2 till 3 gånger hos barn till kvinnor som behandlats med antiepileptikum. De vanligaste rapporterade missbildningarna är kluven läpp, kardiovaskulära missbildningar och neuralrörsdefekter. Behandling med flera antiepileptika kan vara förenad med högre risk för medfödda missbildningar än vid monoterapi.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av Zonegran i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Hos människa är risken för större medfödda missbildningar och utvecklingsneurologiska störningar okänd.

Data från registerstudie tyder på en ökning i proportionen av spädbarn som föds med låg födelsevikt (low birth weight, LBW), för tidigt födda eller små för tiden (small for gestational age, SGA). Dessa ökningar är från ca 5 % till 8 % för LBW, från ca 8 % till 10 % för för tidigt födda och ca 7 % till 12 % för SGA, allt jämfört med mödrar som behandlats med lamotrigin som monoterapi.

Zonegran skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt och endast om den potentiella nyttan kan anses väga upp risken för fostret. Om Zonegran ordineras under graviditet skall patienter till fullo informeras om den potentiella faran för fostret och användning av minimal effektiv dos tillråds tillsammans med noggrann övervakning.

Amning

Zonisamid utsöndras i bröstmjölk och koncentrationen i bröstmjölk liknar den i moderns plasma. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Zonegran. Eftersom zonisamid finns kvar i kroppen en längre tid får amning inte återupptas förrän en månad efter att behandlingen med Zonegran har avslutats.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekterna av zonisamid på fertilitet hos människa. Studier på djur har visat förändringar i fertilitetsparametrar (se avsnitt 5.3).

**4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts avseende effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Zonegran kan emellertid orsaka sömnighet eller koncentrationssvårigheter hos vissa patienter, särskilt vid början av behandlingen och efter ökning av dosen. Patienter ska därför rådas att iaktta försiktighet under aktiviteter som kräver särskild uppmärksamhet såsom bilkörning och användning av maskiner.

**4.8 Biverkningar**

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Vid kliniska prövningar har Zonegran administrerats till över 1200 patienter av vilka fler än 400 behandlades med läkemedlet i minst ett år. Ytterligare erfarenhet av behandling med zonisamid har erhållits vid användning i Japan sedan 1989 och i USA sedan 2000.

Det bör observeras att Zonegran är ett benzisoxazolderivat som innehåller en sulfonamidgrupp. Bland allvarliga, immunrelaterade biverkningar som förknippas med läkemedel som innehåller en sulfonamidgrupp märks hudutslag, allergiska reaktioner och svårare hematologiska störningar såsom aplastisk anemi, som i mycket sällsynta fall kan vara fatala (se avsnitt 4.4).

De vanligaste biverkningarna vid kontrollerade studier av tilläggsbehandling var sömnighet, yrsel och anorexi. De vanligaste biverkningarna i en randomiserad, kontrollerad monoterapistudie som jämförde zonisamid med karbamazepin med förlängd frisättning var sänkt bikarbonat, minskad aptit och viktnedgång. Förekomsten av påtagligt onormalt låg serumbikarbonatnivå (en sänkning till under 17 mEq/l och med över 5 mEq/l) var 3,8 %. Förekomsten av tydlig viktminskning med 20 % eller mer var 0,7 %.

Lista i tabellform med biverkningar

Biverkningar som har förknippats med Zonegran och som har observerats vid kliniska studier och kontroll efter marknadsföring anges i nedanstående tabell. Biverkningarnas frekvens anges på följande sätt:

|  |  |
| --- | --- |
| Mycket vanliga | ≥1/10 |
| Vanliga | ≥1/100, <1/10 |
| Mindre vanliga | ≥1/1 000, <1/100 |
| Sällsynta | ≥1/10 000, <1/1 000 |
| Mycket sällsynta | <1/10 000 |
| Ingen känd frekvens | Kan inte beräknas från tillgängliga data |

**Tabell 4 Biverkningar som förknippas med Zonegran och som har observer**ats vid tilläggsbehandling vid kliniska studier och kontroll efter marknadsföring

| **Klassificering av organsystem**  (MedDRA- terminologi) | **Mycket vanliga** | | **Vanliga** | | **Mindre vanliga** | | **Mycket sällsynta** | |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Infektioner och infestationer** |  | |  | | Pneumoni  Urinvägs-infektion | |  | |  |
| **Blodet och lymfsystemet** |  | | Ekkymos | |  | | Agranulocytos  Aplastisk anemi  Leukocytos  Leukopeni  Lymfadenopati  Pancytopeni  Trombocytopeni | |  |
| **Immunsystemet** |  | | Överkänslighet | |  | | Läkemedels-framkallat överkänslighets-syndrom  Läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom | |  |
| **Metabolism och nutrition** | Anorexi | |  | | Hypokalemi | | Metabolisk acidos  Renal tubulär acidos | |  |
| **Psykiska störningar** | Rastlöshet  Irritabilitet  Förvirring  Depression | | Affektiv labilitet  Ångest  Sömnlöshet  Psykos | | Vrede  Aggression  Självmords-tankar  Självmords-försök | | Hallucination | |  |
| **Centrala och perifera nervsystemet** | Ataxi  Yrsel  Minnes-förlust  Sömnighet | | Bradyfreni  Koncentrationssvårigheter  Nystagmus  Parestesi  Talsvårigheter  Tremor | | Konvulsion | | Amnesi  Koma  Grand mal-anfall  Myastenisyndrom  Malignt neuroleptiskt syndrom  Status epilepticus | |  |
| **Ögon** | Dubbelseende | |  | |  | | Trångvinkel-glaukom  Ögonsmärta  Myopi  Dimsyn  Minskad synskärpa | |  |
| **Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum** |  | |  | |  | | Dyspné  Aspirations-pneumoni  Andningsbesvär  Allergisk pneumoni | |  |
| **Magtarmkanalen** |  | | Buksmärtor  Förstoppning  Diarré  Dyspepsi  Illamående | | Kräkningar | | Pankreatit | |  |
| **Lever och gallvägar** |  | |  | | Kolecystit  Kolelitiasis | | Hepatocellulär skada | |  |
| **Hud och subkutan vävnad** |  | | Hudutslag  Klåda  Alopeci | |  | | Anhidros  Erythema multiforme  Stevens-Johnsons syndrom  Toxisk epidermal nekrolys | |  |
| **Muskuloskeletala systemet och bindväv** |  | |  | |  | | Rabdomyolys | |  |
| **Njurar och urinvägar** | |  | | Njursten | | Urinsten | | Hydronefros  Njursvikt  Onormal urin | |
| **Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället** | |  | | Trötthet  Influensa-  liknande sjukdom  Pyrexi  Perifert ödem | |  | |  | |
| **Undersökningar** | | Minskat bikarbonat | | Viktminskning | |  | | Förhöjt kreatinkinas i blod  Förhöjt kreatinin i blod  Förhöjd blodurea  Onormala leverfunktionsprov | |
| **Skador och förgiftningar och behandlings-komplikationer** | |  | |  | |  | | Värmeslag | |

Dessutom har det förekommit enskilda fall av plötslig, oförklarlig död bland epilepsipatienter (SUDEP) som behandlas med Zonegran.

**Tabell 5** Biverkningar i en randomiserad, kontrollerad monoterapistudie som jämfört zonisamid med karbamazepin med förlängd frisättning

| **Klassificering av organsystem**  (MedDRA-terminologi†) | **Mycket vanliga** | **Vanliga** | **Mindre vanliga** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Infektioner och infestationer** |  |  | Urinvägsinfektion  Pneumoni |
| **Blodet och lymfsystemet** |  |  | Leukopeni  Trombocytopeni |
| **Metabolism och nutrition** |  | Minskad aptit | Hypokalemi |
| **Psykiska störningar** |  | Agitation  Depression  Sömnlöshet  Humörsvängningar  Ångest | Förvirring  Akut psykos  Aggressivitet  Suicidtankar  Hallucinationer |
| **Centrala och perifera nervcystemet** |  | Ataxi  Yrsel  Försämrat minne  Sömnighet  Bradyfreni  Nedsatt koncentrationsförmåga  Parestesi | Nystagmus  Talsvårigheter  Skakningar  Krampanfall |
| **Ögon** |  | Dubbelseende |  |
| **Andningsvägar, bröstkorg och mediastum** |  |  | Andningsbesvär |
| **Magtarmkanalen** |  | Förstoppning  Diarré  Dyspepsi  Illamående  Kräkningar | Buksmärta |
| **Lever och gallvägar** |  |  | Akut kolecystit |
| **Hud och subkutan vävnad** |  | Hudutslag | Klåda  Ekkymos |
| **Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället** |  | Trötthet  Feber  Irritation |  |
| **Undersökningar** | Sänkt bikarbonat | Viktnedgång  Ökat blodkreatininfosfokinas  Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT)  Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) | Avvikande fynd vid urinanalys |

† MedDRA-version 13.1

Ytterligare information om särskilda populationer

*Äldre*

En poolad analys av säkerhetsuppgifter om 95 äldre patienter har visat en relativt högre rapporteringsfrekvens för perifert ödem och klåda jämfört med den vuxna populationen.

Granskning av uppgifter efter marknadsföring antyder att patienter över 65 år rapporterar en högre frekvens än den allmänna populationen av följande händelser: Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och läkemedelsframkallat överkänslighetssyndrom (DIHS).

*Pediatrisk population*

Biverkningsprofilen för zonisamid hos pediatriska patienter i åldern 6 till 17 år i placebokontrollerade kliniska studier var förenlig med profilen för vuxna. Bland 465 patienter i den pediatriska säkerhetsdatabasen (inklusive ytterligare 67 patienter från förlängningsfasen av den kontrollerade kliniska prövningen) skedde 7 dödsfall (1,5 %; 14,6/1 000 personår): 2 fall av status epilepticus, av vilka ett var förenat med svår viktnedgång (10 % inom 3 månader) hos en underviktig patient och därpå följande underlåtenhet att ta läkemedel; 1 fall med huvudskada/hematom, och 4 dödsfall bland patienter med befintliga neurologiska funktionsnedsättningar av olika skäl (2 fall av penumoniinducerad sepsis/organsvikt, 1 SUDEP [plötslig oväntad död vid epilepsi] och 1 huvudskada). Totalt 70,4 % av de pediatriska patienterna som fick ZNS i den kontrollerade studien eller i dess öppna förlängning hade minst ett bikarbonatvärde som uppstått under behandlingen som låg under 22 mmol/l. Varaktigheten för låga bikarbonatvärden var dessutom lång (median 188 dagar).

En samlad analys av säkerhetsdata om 420 pediatriska patienter (183 patienter i åldern 6 till 11 år, och 237 patienter i åldern 12 till 16 år, med en genomsnittlig exponeringstid på cirka 12 månader) har visat en relativt högre rapporteringsfrekvens av pneumoni, dehydrering, minskad svettning, avvikande resultat i leverfunktionstester, otitis media, faryngit, sinuit och övre luftvägsinfektion, hosta, näsblod och rinit, buksmärta, kräkningar, utslag och eksem samt feber jämfört med den vuxna populationen (särskilt för patienter som var under 12 år) och, med en låg incidens, amnesi, förhöjt kreatinin, lymfadenopati och trombocytopeni. Incidensen av en viktminskning på 10 % eller mer var 10,7 % (se avsnitt 4.4). I vissa fall med viktminskning skedde en försenad övergång till nästa Tannerstadium liksom en försenad skelettmognad.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Överdosering**

Fall av oavsiktlig och avsiktlig överdosering hos vuxna patienter och barn har rapporterats. I vissa fall var överdoseringen asymtomatisk särskilt när kräkning eller ventrikelsköljning skedde snabbt. I andra fall åtföljdes överdoseringen av symtom såsom sömnighet, illamående, gastrit, nystagmus, myokloni, koma, bradykardi, nedsatt njurfunktion, hypotension och andningsdepression. En mycket hög plasmahalt om 100,1 μg/ml zonisamid uppmättes ca 31 timmar efter att en patient tog en överdos Zonegran och klonazepam. Patienten förlorade medvetandet och hade andningsdepression men återfick medvetandet fem dagar senare utan sviter.

*Behandling*

Det finns inga specifika antidoter mot överdosering av Zonegran. Efter misstänkt, nyligen inträffad överdosering kan tömning av magen genom sköljning eller inducering av kräkning vara indicerad, förutsatt att vanliga åtgärder för att skydda luftvägarna vidtas. Allmän, stödjande vård är indicerad inklusive täta kontroller av vitala tecken och noggrann övervakning. Zonisamid har lång halveringstid och läkemedlets effekter kan därför vara långvariga. Hemodialys har inte studerats formellt för behandling av överdosering men har sänkt zonisamidhalten i plasma hos en patient med nedsatt njurfunktion och kan övervägas som behandling av överdosering om detta är kliniskt indicerat.

**5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

**5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp:Antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX15

Zonisamid är ett benzisoxazolderivat. Det är ett antiepileptikum med svag karbanhydrasaktivitet *in vitro*. Läkemedlet är inte kemiskt besläktat med andra antiepileptika.

Verkningsmekanism

Zonisamids verkningsmekanism är inte helt klarlagd men det tycks verka på spänningskänsliga natrium- och kalciumkanaler och därigenom störa synkroniserad neuronaktivitet, minska anfallens spridning och avbryta efterföljande epileptisk aktivitet. Zonisamid har också en begränsande effekt på GABA‑medierad neuroninhibitering.

Farmakodynamisk effekt

Zonisamids antikonvulsiva verkan har bedömts i många olika modeller, hos flera arter med inducerade eller medfödda anfall, och läkemedlet tycks verka som ett antiepileptikum med bred effekt i dessa modeller. Zonisamid förhindrar kramper vid maximal elchock, begränsar anfallens spridning inklusive spridning av anfall från cortex till subkortikala strukturer och dämpar aktiviteten i epileptogena foci. I motsats till fenytoin och karbamazepin verkar zonisamid företrädesvis på anfall med ursprung i cortex.

Klinisk effekt och säkerhet

*Monoterapi vid partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering*

Effekten av zonisamid som monoterapi har fastställts i en dubbelblind, non inferiority-studie i parallellgrupper i jämförelse med karbamazepin med förlängd frisättning hos 583 vuxna patienter med nydiagnostiserade partiella anfall med eller utan sekundära generaliserade tonisk-kloniska anfall. Försökspersonerna randomiserades till behandling med karbamazepin eller zonisamid i upp till 24 månader beroende på respons. Försökspersonerna titrerades till en måldos på 600 mg karbamazepin eller 300 mg zonisamid. Försökspersoner som upplevde anfall titrerades till nästa måldos dvs 800 mg karbamazepin eller 400 mg zonisamid. Försökspersoner som upplevde ytterligare anfall titrerades till den högsta måldosen på 1200 mg karbamazepin eller 500 mg zonisamid. Försökspersoner utan anfall under 26 veckor på en måldosnivå fortsatte med denna dos under ytterligare 26 veckor.

De viktigaste resultaten i denna studie presenteras i denna tabell:

Tabell 6 Effektresultaten i monoterapistudie 310

|  | **Zonisamid** | **Karbamazepin** |  | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| n (ITT-population) | 281 | 300 |  |  |
| **Sex månader utan anfall** |  |  | Diff | CI95% |
| PP-population\* | 79,4 % | 83,7 % | -4,5 % | -12,2 % ; 3,1 % |
| ITT-population | 69,4 % | 74,7 % | -6,1 % | -13,6 % ; 1,4 % |
| ≤ 4 anfall under 3 månader i baselineperioden | 71,7 % | 75,7 % | -4,0 % | -11,7 % ; 3,7 % |
| > 4 anfall under 3 månader i baselineperioden | 52,9 % | 68,9 % | -15,9 % | -37,5 % ; 5,6 % |
|  |  |  |  |  |
| **Tolv månader utan anfall** |  |  |  |  |
| PP-population | 67,6 % | 74,7 % | -7,9 % | - 17,2 % ; 1,5 % |
| ITT-population | 55,9 % | 62,3 % | -7,7 % | - 16,1 % ; 0,7 % |
| ≤ 4 anfall under 3 månader i baselineperioden | 57,4 % | 64,7 % | -7,2 % | -15,7 % ; 1,3 % |
| > 4 anfall under 3 månader i baselineperioden | 44,1 % | 48,9 % | -4,8 % | -26,9 % ; 17,4 % |
|  |  |  |  |  |
| **Anfallsundertyp (6 månader utan anfall-PP-population)** |  |  |  |  |
| Alla anfall | 76,4 % | 86,0 % | -9,6 % | -19,2 % ; 0,0 % |
| Enkla partiella | 72,3 % | 75,0 % | -2,7 % | -20,0 % ; 14,7 % |
| Komplexa partiella | 76,9 % | 93,0 % | -16,1 % | -26,3 % ; -5,9 % |
| Alla generaliserade tonisk-kloniska | 78,9 % | 81,6 % | -2,8 % | -11,5 % ; 6,0 % |
| Sekundära tonisk-kloniska | 77,4 % | 80,0 % | -2,6 % | -12,4 % ; 7,1 % |
| Generaliserade tonisk-kloniska | 85,7 % | 92,0 % | -6,3 % | -23,1 % ; 10,5 % |
|  |  |  |  |  |

PP = Per protokoll-population; ITT = intent-to-treat-population

\*Primärt effektmått

*Tilläggsbehandling i behandlingen av partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna*

Hos vuxna har effekten visats med Zonegran i 4 dubbelblinda, placebokontrollerade studier med upp till 24 veckors behandlingstid med dosering antingen en eller två gånger dagligen. Dessa studier visar att medianminskningen av frekvensen partiella anfall är relaterad till dosen Zonegran och att varaktig effekt uppnås vid doser om 300-500 mg per dag.

Pediatrisk population

*Tilläggsbehandling i behandlingen av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering, hos adolescenta och pediatriska patienter (i åldern 6 år och äldre)*

Hos pediatriska patienter (i åldern 6 år och äldre) har effekt påvisats med zonisamid i en dubbelblind, placebokontrollerad studie, vilken innefattade 207 patienter och hade en behandlingslängd på upp till 24 veckor. En reduktion på 50 % eller mer från baslinjen när det gällde anfallsfrekvens under den 12 veckor långa perioden med stabil dos sågs hos 50 % av patienterna som behandlades med zonisamid och 31 % av patienterna som fick placebo.

Särskilda säkerhetsproblem som man stötte på i de pediatriska studierna var nedsatt aptit och viktminskning, sänkta bikarbonatnivåer, ökad risk för njurstenar och dehydrering. Alla dessa effekter och särskilt viktnedgång kan ha skadliga effekter på tillväxt och utveckling, och kan leda till en allmänt försämrad hälsa. På det hela taget är data om effekter på tillväxt och utveckling på lång sikt begränsade.

**5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

*Absorption*

Efter oral administrering absorberas zonisamid nästan fullständigt och maximala serum- eller plasmahalter uppnås i allmänhet inom 2 till 5 timmar. Första passagemetabolismen anses vara försumbar. Den absoluta biotillgängligheten beräknas vara ca 100 %. Oral biotillgänglighet påverkas inte av föda, men maximala plasma- och serumkoncentrationer kan fördröjas.

Zonisamids AUC- och Cmax-värden steg nästan linjärt efter en engångsdos inom intervallet 100‑800 mg och upprepade doser inom intervallet 100-400 mg en gång dagligen. Ökningen vid steady-state var något större än väntat på basis av dos, sannolikt på grund av den mättnadsbara bindningen av zonisamid till röda blodkroppar. Steady-state uppnåddes inom 13 dagar. En något större ackumulering än väntat inträffar i jämförelse med engångsdosering.

*Distribution*

Zonisamid är till 40 ‑ 50 % bundet till plasmaproteiner hos människa och studier *in vitro* visar att detta inte påverkas av närvaro av olika antiepileptika (dvs. fenytoin, fenobarbiton, karbamazepin och natriumvalproat). Den skenbara distributionsvolymen är ca 1,1 – 1,7 l/kg hos vuxna vilket visar att zonisamid i stor utsträckning distribueras till vävnader. Erytrocyt/plasma-förhållanden ligger på omkring 15 vid låga koncentrationer och på omkring 3 vid högre koncentrationer.

*Metabolism*

Zonisamid metaboliseras via CYP3A4 huvudsakligen genom reduktiv klyvning av modersubstansens benzisoxazolring för att bilda 2-sulfamoylacetylfenol (SMAP) samt även genom N‑acetylering. Modersubstansen och SMAP kan dessutom glukuronideras. Metaboliterna som inte kunde spåras i plasma saknar antikonvulsativ aktivitet. Det finns inga belägg för att zonisamid inducerar sin egen metabolism.

*Eliminering*

Efter oral administrering är skenbar clearance av zonisamid ca 0,70 l/h vid steady‑state och den terminala halveringstiden är ca 60 timmar i frånvaro av CYP3A4-inducerare. Halveringstiden var oberoende av dos och påverkades inte av upprepad administrering. Variationen i serum- och plasmahalter under ett doseringsintervall är låg (< 30 %). Den huvudsakliga utsöndringsvägen för zonisamidmetaboliter och oförändrat läkemedel är via urinen. Renal clearance av oförändrat zonisamid är relativt låg (ca 3,5 ml/min) och ca 15 ‑ 30 % av dosen elimineras oförändrad.

Linjäritet/-icke-linjäritet

Zonisamidexponering ökar med tiden tills steady-state uppnås efter cirka 8 veckor. Vid jämförelse av samma dosnivå föreföll det som om patienter med högre total kroppsvikt hade lägre serumkoncentrationer i steady-state, men denna effekt verkar vara relativt blygsam. Ålder (≥ 12 år) och kön, efter justering för kroppsviktseffekter, hade ingen uppenbar effekt på zonisamidexponeringen hos epilepsipatienter under steady-state-dosering. Det finns inget behov av dosjustering med något antiepileptikum inklusive CYP3A4-inducerare.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Zomisamid sänker medelanfallsfrekvensen under en 28-dagarsperiod och sänkningen är proportionell (log-linjär) till medelkoncentrationen av zonisamid.

*Speciella patientgrupper*

*Patienter med nedsatt njurfunktion:* Renalt clearance efter engångsdoser zonisamid var positivt korrelerade med kreatininclearance. Zonisamids plasma-AUC ökade med 35 % hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min (se även avsnitt 4.2).

*Patienter med nedsatt leverfunktion:* Zonisamids farmakokinetik hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte studerats tillräckligt.

*Äldre patienter:* Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken observerades mellan unga (ålder 21–40 år) och äldre patienter (65–75 år).

*Barn och ungdomar (5–18 år):* Begränsade uppgifter indikerar att farmakokinetiken hos barn och ungdomar, som vid steady-state tillfördes 1, 7 eller 12 mg/kg dagligen i uppdelade doser, liknar den som observeras hos vuxna efter justering enligt kroppsvikt.

**5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Förändringar som inte setts i kliniska studier, men som har observerats hos hund vid exponeringsnivåer liknande de vid klinisk användning, var leverförändringar (förstoring, mörkt brun missfärgning, mild hepatocytförstoring med koncentriska lamellkroppar i cytoplasman och cytoplasmisk vakuolisering) som är förknippade med ökad metabolism.

Zonisamid har inte visat sig vara genotoxiskt och har ingen karcinogen potential.

Zonisamid gav upphov till utvecklingsabnormiteter hos mus, råtta och hund och var embryoletalt hos apa vid tillförsel under organogenesperioden vid doser/exponering av moderdjuren nära eller lägre än behandlingsnivåerna för människa.

I en studie av allmäntoxicitet med upprepade orala doser till råttungar, vid exponeringsnivåer som liknar de som observeras hos pediatriska patienter vid den högsta rekommenderade dosen, sågs viktminskning samt förändringar av njurhistopatologi, parametrar för klinisk patologi och beteende. Förändringar av njurhistopatologi och parametrar för klinisk patologi ansågs bero på zonisamids hämning av karbanhydras. Effekterna vid denna dosnivå var reversibla under återhämtningsperioden. Vid en högre dos (2- till 3-faldig systemisk exponering jämfört med terapeutisk exponering) var effekterna på njurhistopatologin svårare och endast delvis reversibla. De flesta biverkningarna som sågs hos råttungarna liknade de som sågs i studierna av allmäntoxicitet av zonisamid på vuxna råttor, men hyalindroppar i njurtubuli och transitionell hyperplasi sågs endast i studien på ungar. Vid denna högre dos uppvisade råttungar en nedgång i parametrarna för tillväxt, inlärning och utveckling. Dessa effekter ansågs sannolikt vara relaterade till den minskade kroppsvikten och de överdrivna farmakologiska effekterna av zonisamid vid den högsta tolererade dosen.

Hos råttor observerades ett minskat antal gulkroppar och implantationsställen vid exponeringsnivåer som motsvarade den högsta terapeutiska dosen för människa. Oregelbundna brunstcykler och ett minskat antal levande foster observerades vid exponeringsnivåer som var tre gånger högre.

**6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

**6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Kapselinnehåll

Mikrokristallin cellulosa

Hydrogenerad vegetabilisk olja (från sojaböna)

Natriumlaurilsulfat

Kapselhölje

Gelatin

Titandioxid (E171)

Shellack

Propylenglykol

Kaliumhydroxid

Svart järnoxid (E172)

**6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

**6.3 Hållbarhet**

3 år.

**6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

**6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVDC/aluminium-blister, förpackningar om 14, 28, 56 och 84 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Amdipharm Limited

Unit 17, Northwood House,

Northwood Crescent, Northwood,

Dublin 9, D09 V504,

Irland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/04/307/010

EU/1/04/307/005

EU/1/04/307/003

EU/1/04/307/012

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 10/03/2005

Datum för den senaste förnyelsen: 21/12/2009

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Zonegran 100 mg hårda kapslar

**2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje hård kapsel innehåller 100 mg zonisamid.

Hjälpämnen: 0,002 mg av färgämnet para-orange (E110) och 0,147 mg av allurarött AC (E129).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje hård kapsel innehåller 3 mg hydrogenerad vegetabilisk olja (från sojaböna)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

**3. LÄKEMEDELSFORM**

Hårda kapslar.

Vit ogenomskinlig kropp och rött ogenomskinligt lock märkta med”ZONEGRAN 100” i svart.

**4. KLINISKA UPPGIFTER**

**4.1 Terapeutiska indikationer**

Zonegran är avsett för:

 monoterapi i behandlingen av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering hos vuxna med nydiagnostiserad epilepsi (se avsnitt 5.1);

 tilläggsbehandling i behandlingen av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar och barn i åldern 6 år och äldre.

**4.2 Dosering och administreringssätt**

Dosering – vuxna

*Upptrappning och underhållsdosering*

Zonegran kan tas som monoterapi eller läggas till redan inledd behandling hos vuxna. Dosen skall titreras på basis av klinisk effekt. Rekommenderade upptrappnings- och underhållsdoser anges i tabell 1. Vissa patienter, i synnerhet de som inte tar CYP3A4-inducerande medel, kan dock svara på lägre doser.

*Utsättande*

När behandling med Zonegran ska avbrytas ska detta ske gradvis (se avsnitt 4.4). I kliniska studier hos vuxna patienter har dosreduceringar på 100 mg per vecka använts med samtidig justering av läkemedelsdoser av andra antiepileptika (vid behov).

**Tabell 1** Vuxna –Rekommenderad dosupptrappning och underhållsregim

| **Behandlingsregim** | **Titreringsfas** | | | **Vanlig underhållsdos** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Monoterapi** – nydiagnostiserade vuxna patienter | **Vecka 1+2** | **Vecka 3+4** | **Vecka 5+6** | 300 mg per dag  (en gång dagligen).  Om högre dos krävs: öka i tvåveckorsintervaller i steg om 100 mg upp till maximalt 500 mg. |
| 100 mg/dag  (en gång dagligen) | 200 mg/dag (en gång dagligen) | 300 mg/dag  (en gång dagligen) |
| **Tilläggsbehandling** – med CYP3A4-inducerande medel  (se avsnitt 4.5) | **Vecka 1** | **Vecka 2** | **Vecka 3 till 5** | 300 till 500 mg per dag  (en gång per dag eller två delade doser). |
| 50 mg/dag  (i två delade doser) | 100 mg/dag  (i två delade doser) | Öka i veckointervaller  i steg om 100 mg |
| - utan CYP3A4-inducerande medel, eller vid nedsatt njur- eller leverfunktion | **Vecka 1+2** | **Vecka 3+4** | **Vecka 5 till 10** | 300 till 500 mg per dag  (en gång per dag eller två delade doser).  Vissa patienter kan svara på lägre doser. |
| 50 mg/dag  (i två delade doser) | 100 mg/dag  (i två delade doser) | Öka i tvåveckorsintervaller  i steg upp till 100 mg |

Allmänna doseringsrekommendationer för Zonegran i särskilda patientpopulationer

*Pediatrisk population (i åldern 6 år och äldre)*

*Upptrappning och underhållsdosering*

Zonegran måste läggas till i den befintliga behandlingen för pediatriska patienter i åldern 6 år och äldre. Dosen ska titreras på basis av klinisk effekt. Rekommenderade upptrappnings- och underhållsdoser anges i tabell 2. Vissa patienter, särskilt de som inte tar CYP3A4-inducerande medel, kan svara på lägre doser.

Läkare ska uppmärksamma pediatriska patienter och deras föräldrar/vårdare på rutan Patientvarning (i bipacksedeln) om förebyggande av värmeslag (se avsnitt 4.4: Pediatrisk population).

Tabell 2 Pediatrisk population (i åldern 6 år och äldre) – rekommenderad regim för dosupptrappning och underhållsdosering

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Behandlingsregim** | **Titreringsfas** | | **Vanlig underhållsdos** | |
| **Tilläggsbehandling**  - med CYP3A4-inducerande medel (se avsnitt 4.5) | **Vecka 1** | **Vecka 2 till 8** | **Patienter som väger  20 till 55 kga** | **Patienter som väger > 55 kg** |
| 1 mg/kg/dag  (en gång dagligen) | Öka med **veckointervall** i steg om 1 mg/kg | 6 till 8 mg/kg/dag  (en gång dagligen) | 300–500 mg/dag  (en gång dagligen) |
| - utan CYP3A4-inducerande medel | **Vecka 1 + 2** | **Vecka ≥ 3** | 6 till 8 mg/kg/dag  (en gång dagligen) | 300–500 mg/dag  (en gång dagligen) |
| 1 mg/kg/dag  (en gång dagligen) | Öka med **tvåveckorsintervall** i steg om 1 mg/kg |

**Obs!**

a. För att säkerställa att en terapeutisk dos upprätthålls ska barnets vikt kontrolleras och dosen ska granskas i takt med att vikten förändras upp till en vikt på 55 kg. Dosregimen är 6–8 mg/kg/dag upp till en dos på högst 500 mg/dag.

Säkerhet och effekt för Zonegran för barn under 6 år eller barn som väger under 20 kg har ännu inte fastställts.

Det finns begränsade data från kliniska studier för patienter som väger under 20 kg. Därför ska barn i åldern 6 år och äldre men som väger under 20 kg behandlas med försiktighet.

Det är inte alltid möjligt att exakt uppnå den beräknade dosen med kommersiellt tillgängliga kapselstyrkor av Zonegran. I dessa fall är det därför rekommenderat att Zonegran total dos avrundas upp eller ner till närmaste dos som kan uppnås med kommersiellt tillgängliga kapselstyrkor av Zonegran (25 mg, 50 mg och 100 mg).

*Utsättande*

När behandling med Zonegran ska avbrytas ska detta ske gradvis (se avsnitt 4.4). I kliniska studier med pediatriska patienter har nedtrappning genomförts genom veckovisa dossänkningar i steg om cirka 2 mg/kg (dvs. i enlighet med schemat i tabell 3).

Tabell 3 Pediatrisk population (i åldern 6 år och äldre) – rekommenderat nedtrappningsschema

|  |  |
| --- | --- |
| **Vikt** | **Sänkning med veckointervall i steg om:** |
| 20–28 kg | 25 till 50 mg/dag\* |
| 29–41 kg | 50 till 75 mg/dag\* |
| 42–55 kg | 100 mg/dag\* |
| > 55 kg | 100 mg/dag\* |

Obs!

\* Alla doser ges en gång dagligen.

*Äldre*

Försiktighet bör iakttas vid inledande av behandling av äldre patienter eftersom informationen om användning av Zonegran till dessa patienter är begränsad. Ordinerande läkare skall även beakta Zonegrans säkerhetsprofil (se avsnitt 4.8).

*Patienter med nedsatt njurfunktion*

Försiktighet måste iakttas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion, då det finns begränsad information om användning till dessa patienter och det kan krävas en långsammare titrering av Zonegran. Eftersom zonisamid och dess metaboliter utsöndras via njurarna ska behandlingen avbrytas hos patienter som utvecklar akut njursvikt eller när en kliniskt signifikant ihållande ökning av serumkreatinin observeras.

Hos försökspersoner med nedsatt njurfunktion, var njurclearance vid enkeldoser av zonisamid positivt korrelerade till kreatininclearance. AUC i plasma för zonisamid ökade med 35 % hos försökspersoner med kreatininclearance < 20 ml/min.

*Patienter med nedsatt leverfunktion*

Användning till patienter med nedsatt leverfunktion har inte studerats. Användning till patienter med svår leverfunktionsnedsättning rekommenderas därför inte. Försiktighet måste iakttas vid behandling av patienter med lindrig till måttlig leverfunktionsnedsättning, och det kan krävas en långsammare titrering av Zonegran.

Administreringssätt

Zonegran hårda kapslar är avsedda för oral användning.

*Effekten av födointag*

Zonegran kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot sulfonamider.

Zonegran innehåller hydrogenerad vegetabilisk olja (från sojaböna). Patienter ska inte ta detta läkemedel om de är allergiska mot jordnöt eller soja.

**4.4 Varningar och försiktighet**

Oförklarliga hudutslag

|  |
| --- |
| **Svåra hudutslag, inklusive fall av Stevens-Johnsons syndrom, förekommer i samband med behandling med Zonegran.** |

Utsättande av Zonegran måste övervägas för patienter som utvecklar annars oförklarliga hudutslag. Alla patienter hos vilka hudutslag uppstår när de tar Zonegran måste noggrant övervakas. Särskild försiktighet måste iakttas med avseende på patienter som samtidigt behandlas med andra antiepileptiska medel som också kan orsaka hudutslag.

Utsättningsanfall

I enlighet med dagens kliniska praxis måste utsättande av Zonegran till patienter med epilepsi utföras med gradvis reducering av dosen för att minska risken för anfall under utsättandeperioden. Uppgifter saknas avseende utsättande av andra samtidigt administrerade antiepileptika, när kontroll över anfallen har uppnåtts med Zonegran som tilläggsmedicinering, för att uppnå monoterapi. Utsättande av de övriga antiepileptiska läkemedlen måste därför ske med försiktighet.

Reaktioner på sulfonamider

Zonegran är ett benzisoxazolderivat som innehåller en sulfonamidgrupp. Bland allvarliga, immunrelaterade biverkningar som förknippas med läkemedel som innehåller en sulfonamidgrupp märks hudutslag, allergiska reaktioner och svårare hematologiska störningar såsom aplastisk anemi, som i mycket sällsynta fall kan vara fatala.

Fall av agranulocytos, trombocytopeni, leukopeni, aplastisk anemi, pancytopeni och leukocytos har rapporterats. Det finns inte tillräckligt med information för att ett eventuellt samband mellan dos och behandlingstid och dessa biverkningar skall kunna fastställas.

Akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Ett syndrom med akut myopi i samband med sekundärt trångvinkelglaukom har rapporterats hos vuxna och pediatriska patienter som får zonisamid. Symtomen består av akut minskad synskärpa och/eller ögonsmärta. Oftalmologiska fynd kan omfatta myopi, grund främre ögonkammare, okulär hyperemi (rodnad) och ökat intraokulärt tryck. Detta syndrom kan förknippas med supraciliär utgjutning som resulterar i att lins och iris förskjuts framåt med sekundärt trångvinkelglaukom som följd. Symtomen kan uppträda inom timmar eller veckor efter påbörjad behandling. Behandling omfattar utsättande av zonisamid, så snart som möjligt enligt den behandlande läkarens bedömning, och lämpliga åtgärder för att minska intraokulärt tryck. Förhöjt intraokulärt tryck av någon orsak, om det lämnas obehandlat, kan leda till allvarliga följdtillstånd inklusive permanent synförlust. Försiktighet ska iakttas vid behandling med zonisamid till patienter med tidigare ögonsjukdomar.

Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för Zonegran.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

Njursten

Vissa patienter, särskilt sådana med benägenhet för njursten, kan ha ökad risk för bildning av njursten och tillhörande tecken och symtom såsom njurkolik, njursmärta eller flanksmärta. Njursten kan leda till kroniska njurskador. I riskfaktorerna för njursten ingår tidigare stenbildning eller njursten och hyperkalciuri i familjen. Ingen av dessa riskfaktorer kan på ett pålitligt sätt förutsäga stenbildning under behandling med zonisamid. Dessutom kan risken vara större för patienter som tar andra läkemedel förknippade med njursten. Ökat vätskeintag och urinavgång kan bidra till att reducera risken för stenbildning i synnerhet hos patienter med predisponerande riskfaktorer.

Metabolisk acidos

Det finns ett samband mellan hyperkloremisk, metabolisk acidos utan anjongap (dvs. minskat serumbikarbonat under det normala referensintervallet utan kronisk respiratorisk alkalos) och behandling med Zonegran. Denna metaboliska acidos orsakas av bikarbonatförlust via njurarna på grund av zonisamids hämmande effekt på karbanhydras. En sådan elektrolytisk obalans har setts vid användning av Zonegran i placebokontrollerade kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning. I allmänhet inträffar zonisamidinducerad metabolisk acidos tidigt i behandlingen fast fall kan inträffa när som helst under behandlingen. Vanligtvis minskar bikarbonatet med små–måttliga mängder (genomsnittlig minskning omkring 3,5 mEq/l vid dagliga doser på 300 mg hos vuxna); i sällsynta fall kan patienter drabbas av allvarligare minskningar. Sjukdomar eller behandlingar som predisponerar för acidos (t ex njursjukdomar, svåra respiratoriska sjukdomar, status epilepticus, diarré, kirurgi, ketogen diet eller behandling med vissa läkemedel) kan förstärka den bikarbonatsänkande effekten av zonisamid.

Risken för zonisamidinducerad metabolisk acidos verkar vara vanligare och allvarligare hos yngre patienter. Lämplig utvärdering och övervakning av serumbikarbonatnivåer bör utföras hos patienter som tar zonisamid och som har underliggande sjukdomstillstånd som kan komma att öka risken för acidos, hos patienter med ökad risk för oönskade konsekvenser av metabolisk acidos och hos patienter med symtom som tyder på metabolisk acidos. Om metabolisk acidos utvecklas och kvarstår bör man överväga att reducera dosen eller avbryta Zonegranbehandlingen (genom nedtrappning eller minskad terapeutisk dos) eftersom osteopeni kan utvecklas.

Om beslut fattas att låta patienten fortsätta med Zonegran trots kvarstående acidos bör alkalibehandling övervägas.

Metabolisk acidos kan potentiellt leda till hyperammonemi, vilket har rapporterats med eller utan encefalopati under zonisamidbehandling. Risken för hyperammonemi kan vara förhöjd för patienter som samtidigt tar andra läkemedel som kan orsaka hyperammonemi (till exempel valproat) eller som har en underliggande ureacykelrubbning eller nedsatt mitokondrisk aktivitet i levern. För patienter som utvecklar oförklarlig letargi eller förändrad mental status under behandling med zonisamid rekommenderas att de genomgår undersökning avseende hyperammonemisk encefalopati och mätning av ammoniaknivåer.

Zonegran skall användas med försiktighet till vuxna patienter som samtidigt behandlas med karbanhydrashämmare såsom topiramat eller acetazolamid. Eventuell farmakodynamisk interaktion kan inte uteslutas eftersom adekvata uppgifter saknas (se även avsnitt 4.4 Pediatrisk population och avsnitt 4.5).

Värmeslag

Fall av minskad svettning och förhöjd kroppstemperatur har rapporterats huvudsakligen hos barn (se den fullständiga varningen i avsnitt 4.4 Pediatrisk population). Försiktighet måste iakttas för vuxna när Zonegran förskrivs tillsammans med andra läkemedel som gör patienterna mer mottagliga för värmerelaterade besvär. Sådana läkemedel inkluderar karbanhydrashämmare och läkemedel med antikolinerg verkan (se även avsnitt 4.4 Pediatrisk population).

Pankreatit

För patienter, som behandlas med Zonegran och som utvecklar kliniska tecken och symtom på pankreatit, rekommenderas övervakning av pankreaslipas och amylas. Vid tydlig pankreatit och i brist på annan uppenbar orsak rekommenderas att utsättande av Zonegran övervägs och lämplig behandling inleds.

Rabdomyolys

För patienter, som tar Zonegran och som utvecklar svår muskelsmärta och/eller -svaghet med eller utan feber, rekommenderas utvärdering av markörer för muskelskada inklusive kreatinkinas- och aldolashalter i serum. Om halterna är förhöjda och i brist på annan uppenbar orsak såsom trauma eller grand mal-anfall, rekommenderas att utsättande av Zonegran övervägs och lämplig behandling inleds.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandlingen med Zonegran och under en månad efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6). Zonegran skall inte användas av fertila kvinnor som inte använder effektivt preventivmedel såvida det inte är absolut nödvändigt, och endast om de potentiella fördelarna kan anses väga upp risken för fostret. Fertila kvinnor som behandlas med zonisamid skall erhålla medicinska råd av specialist. Kvinnan ska informeras fullt ut om och förstå de möjliga effekterna av Zonegran på fostret, och dessa risker skall diskuteras med patienten i förhållande till fördelarna innan behandlingen inleds. Innan behandling med Zonegran inleds hos en fertil kvinna ska graviditetstest övervägas. Kvinnor som planerar att bli gravida skall rådas av specialister för att ompröva behandlingen med Zonegran och överväga andra behandlingsalternativ före befruktning och innan preventivmedel sätts ut. Fertila kvinnor ska rådas att omedelbart kontakta läkare om de blir gravida eller tror att de kan vara gravida och tar Zonegran. Läkare som behandlar patienter med Zonegran ska säkerställa att patienterna är fullständigt informerade om behovet av att lämplig effektiv preventivmetod tillämpas och skall kliniskt bedöma huruvida orala preventivmedel, eller doserna för komponenterna i orala preventivmedel, är tillräckliga baserat på den enskilda patientens kliniska situation.

Kroppsvikt

Zonegran kan orsaka viktminskning. Kosttillskott eller ökat födointag kan tas i beaktande om patienten går ned i vikt eller är underviktig under behandlingen. Om betydande, ej önskvärd viktminskning inträffar skall utsättande av Zonegran övervägas. Viktminskning är potentiellt allvarligare hos barn (se avsnitt 4.4 Pediatrisk population).

Pediatrisk population

Varningarna och försiktighetsåtgärderna som nämns ovan gäller även adolescenta och pediatriska patienter. Varningarna och försiktighetsåtgärderna som nämns nedan är mer relevanta för pediatriska och adolescenta patienter.

*Värmeslag och dehydrering*

|  |
| --- |
| Prevention av överhettning och dehydrering hos barn  Zonegran kan göra att barn svettas mindre och blir överhettade och om barnet inte behandlas kan detta leda till hjärnskador och dödsfall. Barn är mest utsatta, särskilt i varmt väder.  När ett barn tar Zonegran ska barnet  • hållas svalt, särskilt i varmt väder  • undvika kraftig ansträngning, särskilt i varmt väder  • dricka mycket kallt vatten  • inte ta något av dessa läkemedel:  karbanhydrashämmare (som topiramat och acetazolamid) och antikolinerga medel (som klomipramin, hydroxyzin, difenhydramin, haloperidol, imipramin och oxybutynin).  **OM NÅGOT AV FÖLJANDE INTRÄFFAR BEHÖVER BARNET AKUT LÄKARVÅRD:**  Huden känns mycket varm med liten eller ingen svettning, eller barnet blir förvirrat eller får muskelkramper, eller barnets hjärtslag eller andning blir mycket snabba.   Ta med barnet till en sval, skuggig plats   Håll barnets hud sval med vatten   Ge barnet kallt vatten att dricka |

Fall av minskad svettning och förhöjd kroppstemperatur har rapporterats huvudsakligen hos barn. Värmeslag som krävde sjukhusbehandling har diagnostiserats i några fall. Värmeslag som krävde sjukhusvård och ledde till dödsfall har rapporterats. De flesta inträffade under perioder med varmt väder. Läkare bör tala med patienter och deras vårdare om det potentiella allvaret med värmeslag, i vilka situationer det kan uppkomma samt vilka åtgärder som bör vidtas vid tecken och symtom. Patienter eller deras vårdare måste instrueras att upprätthålla hydrering och undvika exponering för alltför höga temperaturer och påfrestande fysisk ansträngning, beroende på patientens tillstånd. Läkare bör uppmärksamma pediatriska patienter och deras föräldrar/vårdare på råden i bipacksedeln om förebyggande av värmeslag och överhettning hos barn som tillhandahålls. Om tecken eller symtom på dehydrering, oligohydros eller förhöjd kroppstemperatur uppstår bör man överväga utsättning av Zonegran.

Zonegran bör inte användas till pediatriska patienter tillsammans med andra läkemedel som gör patienterna mer mottagliga för värmerelaterade besvär. Sådana läkemedel inkluderar karbanhydrashämmare och läkemedel med antikolinerg verkan.

*Kroppsvikt*

Viktminskning som leder till ett försämrat allmäntillstånd och underlåtenhet att ta antiepileptika har relaterats till ett fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Zonegran rekommenderas inte till pediatriska patienter som är underviktiga (definition i enlighet med WHO:s åldersjusterade BMI-kategorier) eller har nedsatt aptit.

Incidensen av viktminskning är konsekvent genom alla åldersgrupper (se avsnitt 4.8); med tanke på det potentiella allvaret med viktnedgång hos barn bör dock vikten övervakas i denna grupp. Kosttillskott eller ökat matintag bör övervägas om patienten inte lyckas öka i vikt i enlighet med tillväxttabeller, i annat fall bör Zonegran sättas ut.

Det finns begränsat med data från kliniska studier av patienter som väger under 20 kg. Därför bör barn i åldern 6 år och äldre som väger under 20 kg behandlas med försiktighet. Effekten på lång sikt av viktnedgång i den pediatriska populationen när det gäller tillväxt och utveckling är okänd.

*Metabolisk acidos*

Risken för zonisamidinducerad metabolisk acidos förefaller vara mer frekvent och allvarligare hos pediatriska och adolescenta patienter. Lämplig utvärdering och övervakning av bikarbonatnivåerna i serum bör utföras i denna grupp (se den fullständiga varningen i avsnitt 4.4 – Metabolisk acidos; se avsnitt 4.8 för incidens av låg bikarbonatnivå). Effekten på lång sikt av låga bikarbonatnivåer på tillväxt och utveckling är okänd.

Zonegran skall inte användas till barn som samtidigt behandlas med andra karbanhydrashämmare såsom topiramat eller acetazolamid (se avsnitt 4.5).

*Njurstenar*

Njurstenar har uppkommit hos pediatriska patienter (se den fullständiga varningen i avsnitt 4.4 Njurstenar). Vissa patienter, särskilt sådana med benägenhet för njursten, kan ha ökad risk för bildning av njursten och tillhörande tecken och symtom såsom njurkolik, njursmärta eller flanksmärta. Njursten kan leda till kroniska njurskador. I riskfaktorerna för njursten ingår tidigare stenbildning eller njursten och hyperkalciuri i familjen. Ingen av dessa riskfaktorer kan på ett pålitligt sätt förutsäga stenbildning under behandling med zonisamid.

Ökat vätskeintag och urinavgång kan bidra till att reducera risken för stenbildning i synnerhet hos patienter med predisponerande riskfaktorer. Renalt ultraljud bör utföras enligt läkarens bedömning. Om njurstenar upptäcks skall Zonegran sättas ut.

*Leverdysfunktion*

Förhöjda nivåer av hepatobiliära parametrar som alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT), gammaglutamyltransferas (GGT) och bilirubin har uppkommit hos pediatriska och adolescenta patienter, utan något konsekvent mönster i observationerna av värden ovanför den övre normalgränsen. Icke desto mindre, om leverpåverkan misstänks, bör leverfunktionen utvärderas och utsättning av Zonegran bör övervägas.

*Kognition*

Kognitiv nedsättning hos patienter med epilepsi har associerats med den underliggande patologin och/eller administreringen av antiepileptika. I en placebokontrollerad zonisamidstudie som utfördes på pediatriska och adolescenta patienter var andelen patienter med nedsatt kognition numeriskt större i zonisamidgruppen jämfört med placebogruppen.

Hjälpämnen

Zonegran 100 mg hårda kapslar innehåller ett gult färgämne med namnet para-orange (E110) och ett rött färgämne med namnet allurarött (E129) som kan ge allergiska reaktioner.

**4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

*Zonegrans inverkan på cytokrom P450-enzymer*

Studier *in vitro* med användning av levermikrosomer från människa visar ingen eller ringa (< 25 %) inhibition av cytokrom P450-isozymer 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4 vid zonisamidnivåer som är ca två eller fler gånger så stora som kliniskt relevanta, obundna serumkoncentrationer. Således förväntas inte Zonegran påverka farmakokinetiken hos andra läkemedel via cytokrom P450-medierade mekanismer vilket har visats *in vivo* för karbamazepin, fenytoin, etinylestradiol och desipramin.

*Zonegrans potential att påverka andra läkemedel*

*Antiepileptika*

Upprepad dosering med Zonegran orsakade inga kliniskt relevanta, farmakokinetiska effekter på karbamazepin, lamotrigin, fenytoin och natriumvalproat hos patienter med epilepsi.

*P-piller*

Vid kliniska studier med friska försökspersoner påverkades inte serumhalterna av etinylestradiol eller noretisteron i ett kombinerat p-piller efter upprepad dosering med Zonegran.

*Karbanhydrashämmare*

Zonegran skall användas med försiktighet till vuxna patienter som samtidigt behandlas med karbanhydrashämmare såsom topiramat och acetazolamid, eftersom det inte finns tillräckliga uppgifter för att utesluta eventuell farmakodynamisk interaktion mellan dessa preparat (se avsnitt 4.4).

Zonegran skall inte användas till barn som samtidigt behandlas med karbanhydrashämmare såsom topiramat eller acetazolamid (se avsnitt 4.4 Pediatrisk population).

*P-gp-substrat*

En studie *in vitro* visar att zonisamid är en svag hämmare av P-gp (MDR1) med IC50 om 267 µmol/l och teoretiskt har zonisamid potential att påverka farmakokinetiken hos substanser som är P-gp-substrat. Försiktighet bör iakttas vid inledande eller utsättande av zonisamidbehandling eller ändring av zonisamiddosen till patienter vilka även behandlas med läkemedel som är P-gp-substrat (t.ex. digoxin, kinidin).

*Potentiella läkemedelsinteraktioner som påverkar Zonegran*

Samtidig administrering av lamotrigin hade ingen märkbar effekt på zonisamids farmakokinetik vid kliniska studier.Användning av Zonegran samtidigt med andra läkemedel, som kan ge upphov till urolithiasis, kan öka risken för njursten. Samtidig administrering av sådana läkemedel skall därför undvikas.

Zonisamid metaboliseras delvis genom CYP3A4 (reduktiv klyvning) och även genom N‑acetyl-transferaser och konjugering med glukuronsyra. Ämnen som kan inducera eller hämma dessa enzymer kan därför inverka på zonisamids farmakokinetik:

- Enzyminducering:Exponeringen för zonisamid är lägre hos patienter med epilepsi som behandlas med CYP3A4‑inducerande medel såsom fenytoin, karbamazepin och fenobarbiton. Det är osannolikt att detta har klinisk betydelse när Zonegran läggs till en befintlig behandling. Förändringar i zonisamidkoncentrationen kan emellertid inträffa om ett samtidigt administrerat CYP3A4‑inducerande antiepileptikum eller annat läkemedel utsätts, dosjusteras eller introduceras. En dosjustering av Zonegran kan eventuellt vara nödvändig. Rifampicin är en kraftig CYP3A4-inducerare. Om samtidig administrering med rifampicin är nödvändig skall patienten noggrant övervakas och dosen Zonegran och andra CYP3A4-substrat justeras efter behov.

- CYP3A4-inhibitering:Enligt kliniska uppgifter tycks inte kända, specifika och icke-specifika CYP3A4-hämmare ha någon kliniskt relevant effekt på zonisamids farmakokinetiska exponeringsparametrar. Steady-state-tillförsel av antingen ketokonazol (400 mg/dag) eller cimetidin (1200 mg/dag) hade inga kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken hos zonisamid efter engångsdos till friska försökspersoner. Det bör därför inte vara nödvändigt att justera Zonegrandosen när medlet administreras tillsammans med kända CYP3A4-hämmare.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

**4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandlingen med Zonegran och under en månad efter avslutad behandling.

Zonegran skall inte användas av fertila kvinnor som inte använder effektivt preventivmedel såvida det inte är absolut nödvändigt och endast om de potentiella fördelarna kan anses väga upp risken för fostret. Fertila kvinnor som behandlas med zonisamid skall erhålla medicinska råd av specialist. Kvinnan ska till fullo informeras om och förstå de möjliga effekterna av Zonegran på fostret, och dessa risker skall diskuteras med patienten i förhållande till fördelarna innan behandlingen inleds. Innan behandling med Zonegran inleds hos en fertil kvinna ska graviditetstest övervägas. Kvinnor som planerar att bli gravida skall rådas av specialister för att ompröva behandlingen med zonisamid och överväga andra behandlingsalternativ före befruktning och innan preventivmedel sätts ut.

På samma sätt som gäller för alla antiepileptika ska man undvika att zonisamid avbryts plötsligt, eftersom detta kan leda till anfall med allvarliga följder för både modern och fostret. Risken för missbildning ökar med 2 till 3 gånger hos barn till kvinnor som behandlats med antiepileptikum. De vanligaste rapporterade missbildningarna är kluven läpp, kardiovaskulära missbildningar och neuralrörsdefekter. Behandling med flera antiepileptika kan vara förenad med högre risk för medfödda missbildningar än vid monoterapi.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av Zonegran i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Hos människa är risken för större medfödda missbildningar och utvecklingsneurologiska störningar okänd.

Data från registerstudie tyder på en ökning i proportionen av spädbarn som föds med låg födelsevikt (low birth weight, LBW), för tidigt födda eller små för tiden (small for gestational age, SGA). Dessa ökningar är från ca 5 % till 8 % för LBW, från ca 8 % till 10 % för för tidigt födda och ca 7 % till 12 % för SGA, allt jämfört med mödrar som behandlats med lamotrigin som monoterapi.

Zonegran skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt och endast om den potentiella nyttan kan anses väga upp risken för fostret. Om Zonegran ordineras under graviditet skall patienter till fullo informeras om den potentiella faran för fostret och användning av minimal effektiv dos tillråds tillsammans med noggrann övervakning.

Amning

Zonisamid utsöndras i bröstmjölk och koncentrationen i bröstmjölk liknar den i moderns plasma. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Zonegran. Eftersom zonisamid finns kvar i kroppen en längre tid får amning inte återupptas förrän en månad efter att behandlingen med Zonegran har avslutats.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekterna av zonisamid på fertilitet hos människa. Studier på djur har visat förändringar i fertilitetsparametrar (se avsnitt 5.3).

**4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts avseende effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Zonegran kan emellertid orsaka sömnighet eller koncentrationssvårigheter hos vissa patienter, särskilt vid början av behandlingen och efter ökning av dosen. Patienter ska därför rådas att iaktta försiktighet under aktiviteter som kräver särskild uppmärksamhet såsom bilkörning och användning av maskiner.

**4.8 Biverkningar**

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Vid kliniska prövningar har Zonegran administrerats till över 1 200 patienter av vilka fler än 400 behandlades med läkemedlet i minst ett år. Ytterligare erfarenhet av behandling med zonisamid har erhållits vid användning i Japan sedan 1989 och i USA sedan 2000.

Det bör observeras att Zonegran är ett benzisoxazolderivat som innehåller en sulfonamidgrupp. Bland allvarliga, immunrelaterade biverkningar som förknippas med läkemedel som innehåller en sulfonamidgrupp märks hudutslag, allergiska reaktioner och svårare hematologiska störningar såsom aplastisk anemi, som i mycket sällsynta fall kan vara fatala (se avsnitt 4.4).

De vanligaste biverkningarna vid kontrollerade studier av tilläggsbehandling var sömnighet, yrsel och anorexi. De vanligaste biverkningarna i en randomiserad, kontrollerad monoterapistudie som jämförde zonisamid med karbamazepin med förlängd frisättning var sänkt bikarbonat, minskad aptit och viktnedgång. Förekomsten av påtagligt onormalt låg serumbikarbonatnivå (en sänkning till under 17 mEq/l och med över 5 mEq/l) var 3,8 %. Förekomsten av tydlig viktminskning med 20 % eller mer var 0,7 %.

Lista i tabellform med biverkningar

Biverkningar som har förknippats med Zonegran och som har observerats vid kliniska studier och kontroll efter marknadsföring anges i nedanstående tabell. Biverkningarnas frekvens anges på följande sätt:

|  |  |
| --- | --- |
| Mycket vanliga | ≥1/10 |
| Vanliga | ≥1/100, <1/10 |
| Mindre vanliga | ≥1/1 000, <1/100 |
| Sällsynta | ≥1/10 000, <1/1 000 |
| Mycket sällsynta | <1/10 000 |
| Ingen känd frekvens | Kan inte beräknas från tillgängliga data |

**Tabell 4 Biverkningar som förknippas med** Zonegran och som har observerats vid tilläggsbehandling vid kliniska studier och kontroll efter marknadsföring

| **Klassificering av organsystem**  (MedDRA- terminologi) | **Mycket vanliga** | | **Vanliga** | | **Mindre vanliga** | | **Mycket sällsynta** | |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Infektioner och infestationer** |  | |  | | Pneumoni  Urinvägs-infektion | |  | |  |
| **Blodet och lymfsystemet** |  | | Ekkymos | |  | | Agranulocytos  Aplastisk anemi  Leukocytos  Leukopeni  Lymfadenopati  Pancytopeni  Trombocytopeni | |  |
| **Immunsystemet** |  | | Överkänslighet | |  | | Läkemedels-framkallat överkänslighets-syndrom  Läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom | |  |
| **Metabolism och nutrition** | Anorexi | |  | | Hypokalemi | | Metabolisk acidos  Renal tubulär acidos | |  |
| **Psykiska störningar** | Rastlöshet  Irritabilitet  Förvirring  Depression | | Affektiv labilitet  Ångest  Sömnlöshet  Psykos | | Vrede  Aggression  Självmords-tankar  Självmords-försök | | Hallucination | |  |
| **Centrala och perifera nervsystemet** | Ataxi  Yrsel  Minnes-förlust  Sömnighet | | Bradyfreni  Koncentrationssvårigheter  Nystagmus  Parestesi  Talsvårigheter  Tremor | | Konvulsion | | Amnesi  Koma  Grand mal-anfall  Myastenisyndrom  Malignt neuroleptiskt syndrom  Status epilepticus | |  |
| **Ögon** | Dubbelseende | |  | |  | | Trångvinkel-glaukom  Ögonsmärta  Myopi  Dimsyn  Minskad synskärpa | |  |
| **Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum** |  | |  | |  | | Dyspné  Aspirations-pneumoni  Andningsbesvär  Allergisk pneumoni | |  |
| **Magtarmkanalen** |  | | Buksmärtor  Förstoppning  Diarré  Dyspepsi  Illamående | | Kräkningar | | Pankreatit | |  |
| **Lever och gallvägar** |  | |  | | Kolecystit  Kolelitiasis | | Hepatocellulär skada | |  |
| **Hud och subkutan vävnad** |  | | Hudutslag  Klåda  Alopeci | |  | | Anhidros  Erythema multiforme  Stevens-Johnsons syndrom  Toxisk epidermal nekrolys | |  |
| **Muskuloskeletala systemet och bindväv** |  | |  | |  | | Rabdomyolys | |  |
| **Njurar och urinvägar** | |  | | Njursten | | Urinsten | | Hydronefros  Njursvikt  Onormal urin | |
| **Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället** | |  | | Trötthet  Influensa-  liknande sjukdom  Pyrexi  Perifert ödem | |  | |  | |
| **Undersökningar** | | Minskat bikarbonat | | Viktminskning | |  | | Förhöjt kreatinkinas i blod  Förhöjt kreatinin i blod  Förhöjd blodurea  Onormala leverfunktionsprov | |
| **Skador och förgiftningar och behandlings-komplikationer** | |  | |  | |  | | Värmeslag | |

Dessutom har det förekommit enskilda fall av plötslig, oförklarlig död bland epilepsipatienter (SUDEP) som behandlas med Zonegran.

**Tabell 5** Biverkningar i en randomiserad, kontrollerad monoterapistudie som jämfört zonisamid med karbamazepin med förlängd frisättning

| **Klassificering av organsystem**  (MedDRA-terminologi†) | **Mycket vanliga** | **Vanliga** | **Mindre vanliga** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Infektioner och infestationer** |  |  | Urinvägsinfektion  Pneumoni |
| **Blodet och lymfsystemet** |  |  | Leukopeni  Trombocytopeni |
| **Metabolism och nutrition** |  | Minskad aptit | Hypokalemi |
| **Psykiska störningar** |  | Agitation  Depression  Sömnlöshet  Humörsvängningar  Ångest | Förvirring  Akut psykos  Aggressivitet  Suicidtankar  Hallucinationer |
| **Centrala och perifera nervcystemet** |  | Ataxi  Yrsel  Försämrat minne  Sömnighet  Bradyfreni  Nedsatt koncentrationsförmåga  Parestesi | Nystagmus  Talsvårigheter  Skakningar  Krampanfall |
| **Ögon** |  | Dubbelseende |  |
| **Andningsvägar, bröstkorg och mediastum** |  |  | Andningsbesvär |
| **Magtarmkanalen** |  | Förstoppning  Diarré  Dyspepsi  Illamående  Kräkningar | Buksmärta |
| **Lever och gallvägar** |  |  | Akut kolecystit |
| **Hud och subkutan vävnad** |  | Hudutslag | Klåda  Ekkymos |
| **Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället** |  | Trötthet  Feber  Irritation |  |
| **Undersökningar** | Sänkt bikarbonat | Viktnedgång  Ökat blodkreatininfosfokinas  Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT)  Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) | Avvikande fynd vid urinanalys |

† MedDRA-version 13.1

Ytterligare information om särskilda populationer:

*Äldre*

En poolad analys av säkerhetsuppgifter om 95 äldre patienter har visat en relativt högre rapporteringsfrekvens för perifert ödem och klåda jämfört med den vuxna populationen.

Granskning av uppgifter efter marknadsföring antyder att patienter över 65 år rapporterar en högre frekvens än den allmänna populationen av följande händelser: Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och läkemedelsframkallat överkänslighetssyndrom (DIHS).

*Pediatrisk population*

Biverkningsprofilen för zonisamid hos pediatriska patienter i åldern 6 till 17 år i placebokontrollerade kliniska studier var förenlig med profilen för vuxna. Bland 465 patienter i den pediatriska säkerhetsdatabasen (inklusive ytterligare 67 patienter från förlängningsfasen av den kontrollerade kliniska prövningen) skedde 7 dödsfall (1,5 %; 14,6/1 000 personår): 2 fall av status epilepticus, av vilka ett var förenat med svår viktnedgång (10 % inom 3 månader) hos en underviktig patient och därpå följande underlåtenhet att ta läkemedel; 1 fall med huvudskada/hematom, och 4 dödsfall bland patienter med befintliga neurologiska funktionsnedsättningar av olika skäl (2 fall av penumoniinducerad sepsis/organsvikt, 1 SUDEP [plötslig oväntad död vid epilepsi] och 1 huvudskada). Totalt 70,4 % av de pediatriska patienterna som fick ZNS i den kontrollerade studien eller i dess öppna förlängning hade minst ett bikarbonatvärde som uppstått under behandlingen som låg under 22 mmol/l. Varaktigheten för låga bikarbonatvärden var dessutom lång (median 188 dagar).

En samlad analys av säkerhetsdata om 420 pediatriska patienter (183 patienter i åldern 6 till 11 år, och 237 patienter i åldern 12 till 16 år, med en genomsnittlig exponeringstid på cirka 12 månader) har visat en relativt högre rapporteringsfrekvens av pneumoni, dehydrering, minskad svettning, avvikande resultat i leverfunktionstester, otitis media, faryngit, sinuit och övre luftvägsinfektion, hosta, näsblod och rinit, buksmärta, kräkningar, utslag och eksem samt feber jämfört med den vuxna populationen (särskilt för patienter som var under 12 år) och, med en låg incidens, amnesi, förhöjt kreatinin, lymfadenopati och trombocytopeni. Incidensen av en viktminskning på 10 % eller mer var 10,7 % (se avsnitt 4.4). I vissa fall med viktminskning skedde en försenad övergång till nästa Tannerstadium liksom en försenad skelettmognad.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Överdosering**

Fall av oavsiktlig och avsiktlig överdosering hos vuxna patienter och barn har rapporterats. I vissa fall var överdoseringen asymtomatisk särskilt när kräkning eller ventrikelsköljning skedde snabbt. I andra fall åtföljdes överdoseringen av symtom såsom sömnighet, illamående, gastrit, nystagmus, myokloni, koma, bradykardi, nedsatt njurfunktion, hypotension och andningsdepression. En mycket hög plasmahalt om 100,1 μg/ml zonisamid uppmättes ca 31 timmar efter att en patient tog en överdos Zonegran och klonazepam. Patienten förlorade medvetandet och hade andningsdepression men återfick medvetandet fem dagar senare utan sviter.

*Behandling*

Det finns inga specifika antidoter mot överdosering av Zonegran. Efter misstänkt, nyligen inträffad överdosering kan tömning av magen genom sköljning eller inducering av kräkning vara indicerad, förutsatt att vanliga åtgärder för att skydda luftvägarna vidtas. Allmän, stödjande vård är indicerad inklusive täta kontroller av vitala tecken och noggrann övervakning. Zonisamid har lång halveringstid och läkemedlets effekter kan därför vara långvariga. Hemodialys har inte studerats formellt för behandling av överdosering men har sänkt zonisamidhalten i plasma hos en patient med nedsatt njurfunktion och kan övervägas som behandling av överdosering om detta är kliniskt indicerat.

**5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

**5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp:Antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX15

Zonisamid är ett benzisoxazolderivat. Det är ett antiepileptikum med svag karbanhydrasaktivitet *in vitro*. Läkemedlet är inte kemiskt besläktat med andra antiepileptika.

Verkningsmekanism

Zonisamids verkningsmekanism är inte helt klarlagd men det tycks verka på spänningskänsliga natrium- och kalciumkanaler och därigenom störa synkroniserad neuronaktivitet, minska anfallens spridning och avbryta efterföljande epileptisk aktivitet. Zonisamid har också en begränsande effekt på GABA‑medierad neuroninhibitering.

Farmakodynamisk effekt

Zonisamids antikonvulsiva verkan har bedömts i många olika modeller, hos flera arter med inducerade eller medfödda anfall, och läkemedlet tycks verka som ett antiepileptikum med bred effekt i dessa modeller. Zonisamid förhindrar kramper vid maximal elchock, begränsar anfallens spridning inklusive spridning av anfall från cortex till subkortikala strukturer och dämpar aktiviteten i epileptogena foci. I motsats till fenytoin och karbamazepin verkar zonisamid företrädesvis på anfall med ursprung i cortex.

Klinisk effekt och säkerhet

*Monoterapi vid partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering*

Effekten av zonisamid som monoterapi har fastställts i en dubbelblind, non inferiority-studie i parallellgrupper i jämförelse med karbamazepin med förlängd frisättning hos 583 vuxna patienter med nydiagnostiserade partiella anfall med eller utan sekundära generaliserade tonisk-kloniska anfall. Försökspersonerna randomiserades till behandling med karbamazepin eller zonisamid i upp till 24 månader beroende på respons. Försökspersonerna titrerades till en måldos på 600 mg karbamazepin eller 300 mg zonisamid. Försökspersoner som upplevde anfall titrerades till nästa måldos dvs 800 mg karbamazepin eller 400 mg zonisamid. Försökspersoner som upplevde ytterligare anfall titrerades till den högsta måldosen på 1200 mg karbamazepin eller 500 mg zonisamid. Försökspersoner utan anfall under 26 veckor på en måldosnivå fortsatte med denna dos under ytterligare 26 veckor.

De viktigaste resultaten i denna studie presenteras i denna tabell:

**Tabell 6** Effektresultaten i monoterapistudie 310

|  | **Zonisamid** | **Karbamazepin** |  | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| n (ITT-population) | 281 | 300 |  |  |
| **Sex månader utan anfall** |  |  | Diff | CI95% |
| PP-population\* | 79,4 % | 83,7 % | -4,5 % | -12,2 % ; 3,1 % |
| ITT-population | 69,4 % | 74,7 % | -6,1 % | -13,6 % ; 1,4 % |
| ≤ 4 anfall under 3 månader i baselineperioden | 71,7 % | 75,7 % | -4,0 % | -11,7 % ; 3,7 % |
| > 4 anfall under 3 månader i baselineperioden | 52,9 % | 68,9 % | -15,9 % | -37,5 % ; 5,6 % |
|  |  |  |  |  |
| **Tolv månader utan anfall** |  |  |  |  |
| PP-population | 67,6 % | 74,7 % | -7,9 % | - 17,2 % ; 1,5 % |
| ITT-population | 55,9 % | 62,3 % | -7,7 % | - 16,1 % ; 0,7 % |
| ≤ 4 anfall under 3 månader i baselineperioden | 57,4 % | 64,7 % | -7,2 % | -15,7 % ; 1,3 % |
| > 4 anfall under 3 månader i baselineperioden | 44,1 % | 48,9 % | -4,8 % | -26,9 % ; 17,4 % |
|  |  |  |  |  |
| **Anfallsundertyp (6 månader utan anfall-PP-population)** |  |  |  |  |
| Alla anfall | 76,4 % | 86,0 % | -9,6 % | -19,2 % ; 0,0 % |
| Enkla partiella | 72,3 % | 75,0 % | -2,7 % | -20,0 % ; 14,7 % |
| Komplexa partiella | 76,9 % | 93,0 % | -16,1 % | -26,3 % ; -5,9 % |
| Alla generaliserade tonisk-kloniska | 78,9 % | 81,6 % | -2,8 % | -11,5 % ; 6,0 % |
| Sekundära tonisk-kloniska | 77,4 % | 80,0 % | -2,6 % | -12,4 % ; 7,1 % |
| Generaliserade tonisk-kloniska | 85,7 % | 92,0 % | -6,3 % | -23,1 % ; 10,5 % |
|  |  |  |  |  |

PP = Per protokoll-population; ITT = intent-to-treat-population

\*Primärt effektmått

*Tilläggsbehandling i behandlingen av partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna*

Hos vuxna har effekten visats med Zonegran i 4 dubbelblinda, placebokontrollerade studier med upp till 24 veckors behandlingstid med dosering antingen en eller två gånger dagligen. Dessa studier visar att medianminskningen av frekvensen partiella anfall är relaterad till dosen Zonegran och att varaktig effekt uppnås vid doser om 300-500 mg per dag.

Pediatrisk population

*Tilläggsbehandling i behandlingen av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering, hos adolescenta och pediatriska patienter (i åldern 6 år och äldre)*

Hos pediatriska patienter (i åldern 6 år och äldre) har effekt påvisats med zonisamid i en dubbelblind, placebokontrollerad studie, vilken innefattade 207 patienter och hade en behandlingslängd på upp till 24 veckor. En reduktion på 50 % eller mer från baslinjen när det gällde anfallsfrekvens under den 12 veckor långa perioden med stabil dos sågs hos 50 % av patienterna som behandlades med zonisamid och 31 % av patienterna som fick placebo.

Särskilda säkerhetsproblem som man stötte på i de pediatriska studierna var nedsatt aptit och viktminskning, sänkta bikarbonatnivåer, ökad risk för njurstenar och dehydrering. Alla dessa effekter och särskilt viktnedgång kan ha skadliga effekter på tillväxt och utveckling, och kan leda till en allmänt försämrad hälsa. På det hela taget är data om effekter på tillväxt och utveckling på lång sikt begränsade.

**5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

*Absorption*

Efter oral administrering absorberas zonisamid nästan fullständigt och maximala serum- eller plasmahalter uppnås i allmänhet inom 2 till 5 timmar. Första passagemetabolismen anses vara försumbar. Den absoluta biotillgängligheten beräknas vara ca 100 %. Oral biotillgänglighet påverkas inte av föda, men maximala plasma- och serumkoncentrationer kan fördröjas.

Zonisamids AUC- och Cmax-värden steg nästan linjärt efter en engångsdos inom intervallet 100‑800 mg och upprepade doser inom intervallet 100-400 mg en gång dagligen. Ökningen vid steady-state var något större än väntat på basis av dos, sannolikt på grund av den mättnadsbara bindningen av zonisamid till röda blodkroppar. Steady-state uppnåddes inom 13 dagar. En något större ackumulering än väntat inträffar i jämförelse med engångsdosering.

*Distribution*

Zonisamid är till 40 ‑ 50 % bundet till plasmaproteiner hos människa och studier *in vitro* visar att detta inte påverkas av närvaro av olika antiepileptika (dvs. fenytoin, fenobarbiton, karbamazepin och natriumvalproat). Den skenbara distributionsvolymen är ca 1,1 – 1,7 l/kg hos vuxna vilket visar att zonisamid i stor utsträckning distribueras till vävnader. Erytrocyt/plasma-förhållanden ligger på omkring 15 vid låga koncentrationer och på omkring 3 vid högre koncentrationer.

*Metabolism*

Zonisamid metaboliseras via CYP3A4 huvudsakligen genom reduktiv klyvning av modersubstansens benzisoxazolring för att bilda 2-sulfamoylacetylfenol (SMAP) samt även genom N‑acetylering. Modersubstansen och SMAP kan dessutom glukuronideras. Metaboliterna som inte kunde spåras i plasma saknar antikonvulsativ aktivitet. Det finns inga belägg för att zonisamid inducerar sin egen metabolism.

*Eliminering*

Efter oral administrering är skenbar clearance av zonisamid ca 0,70 l/h vid steady‑state och den terminala halveringstiden är ca 60 timmar i frånvaro av CYP3A4-inducerare. Halveringstiden var oberoende av dos och påverkades inte av upprepad administrering. Variationen i serum- och plasmahalter under ett doseringsintervall är låg (< 30 %). Den huvudsakliga utsöndringsvägen för zonisamidmetaboliter och oförändrat läkemedel är via urinen. Renal clearance av oförändrat zonisamid är relativt låg (ca 3,5 ml/min) och ca 15 ‑ 30 % av dosen elimineras oförändrad.

Linjäritet/-icke-linjäritet

Zonisamidexponering ökar med tiden tills steady-state uppnås efter cirka 8 veckor. Vid jämförelse av samma dosnivå föreföll det som om patienter med högre total kroppsvikt hade lägre serumkoncentrationer i steady-state, men denna effekt verkar vara relativt blygsam. Ålder (≥ 12 år) och kön, efter justering för kroppsviktseffekter, hade ingen uppenbar effekt på zonisamidexponeringen hos epilepsipatienter under steady-state-dosering. Det finns inget behov av dosjustering med något antiepileptikum inklusive CYP3A4-inducerare.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Zomisamid sänker medelanfallsfrekvensen under en 28-dagarsperiod och sänkningen är proportionell (log-linjär) till medelkoncentrationen av zonisamid.

*Speciella patientgrupper*

*Patienter med nedsatt njurfunktion:* Renalt clearance efter engångsdoser zonisamid var positivt korrelerade med kreatininclearance. Zonisamids plasma-AUC ökade med 35 % hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min (se även avsnitt 4.2).

*Patienter med nedsatt leverfunktion:* Zonisamids farmakokinetik hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte studerats tillräckligt.

*Äldre patienter:* Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken observerades mellan unga (ålder 21–40 år) och äldre patienter (65–75 år).

*Barn och ungdomar (5–18 år):* Begränsade uppgifter indikerar att farmakokinetiken hos barn och ungdomar, som vid steady-state tillfördes 1, 7 eller 12 mg/kg dagligen i uppdelade doser, liknar den som observeras hos vuxna efter justering enligt kroppsvikt.

**5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Förändringar som inte setts i kliniska studier, men som har observerats hos hund vid exponeringsnivåer liknande de vid klinisk användning, var leverförändringar (förstoring, mörkt brun missfärgning, mild hepatocytförstoring med koncentriska lamellkroppar i cytoplasman och cytoplasmisk vakuolisering) som är förknippade med ökad metabolism.

Zonisamid har inte visat sig vara genotoxiskt och har ingen karcinogen potential.

Zonisamid gav upphov till utvecklingsabnormiteter hos mus, råtta och hund och var embryoletalt hos apa vid tillförsel under organogenesperioden vid doser/exponering av moderdjuren nära eller lägre än behandlingsnivåerna för människa.

I en studie av allmäntoxicitet med upprepade orala doser till råttungar, vid exponeringsnivåer som liknar de som observeras hos pediatriska patienter vid den högsta rekommenderade dosen, sågs viktminskning samt förändringar av njurhistopatologi, parametrar för klinisk patologi och beteende. Förändringar av njurhistopatologi och parametrar för klinisk patologi ansågs bero på zonisamids hämning av karbanhydras. Effekterna vid denna dosnivå var reversibla under återhämtningsperioden. Vid en högre dos (2- till 3-faldig systemisk exponering jämfört med terapeutisk exponering) var effekterna på njurhistopatologin svårare och endast delvis reversibla. De flesta biverkningarna som sågs hos råttungarna liknade de som sågs i studierna av allmäntoxicitet av zonisamid på vuxna råttor, men hyalindroppar i njurtubuli och transitionell hyperplasi sågs endast i studien på ungar. Vid denna högre dos uppvisade råttungar en nedgång i parametrarna för tillväxt, inlärning och utveckling. Dessa effekter ansågs sannolikt vara relaterade till den minskade kroppsvikten och de överdrivna farmakologiska effekterna av zonisamid vid den högsta tolererade dosen.

Hos råttor observerades ett minskat antal gulkroppar och implantationsställen vid exponeringsnivåer som motsvarade den högsta terapeutiska dosen för människa. Oregelbundna brunstcykler och ett minskat antal levande foster observerades vid exponeringsnivåer som var tre gånger högre.

**6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

**6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Kapselinnehåll

Mikrokristallin cellulosa

Hydrogenerad vegetabilisk olja (från sojaböna)

Natriumlaurilsulfat

Kapselhölje

Gelatin

Titandioxid (E171)

Allurarött AC (E129)

Para-orange (E110)

Shellack

Propylenglykol

Kaliumhydroxid

Svart järnoxid (E172)

**6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

**6.3 Hållbarhet**

3 år.

**6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

**6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVDC/aluminium-blister, förpackningar om 28, 56, 84, 98 och 196 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Amdipharm Limited

Unit 17, Northwood House,

Northwood Crescent, Northwood,

Dublin 9, D09 V504,

Irland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 10/03/2005

Datum för den senaste förnyelsen: 21/12/2009

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/

**BILAGA II**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

# A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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 läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

# B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

# C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

 **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

# D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

 **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen*.*

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

o på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

o när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**

**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

# A. MÄRKNING

|  |
| --- |
| **UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**  **YTTRE KARTONG** |

|  |
| --- |
| **1. LÄKEMEDLETS NAMN** |

Zonegran 25 mg hårda kapslar

zonisamid

|  |
| --- |
| **2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS** |

Varje hård kapsel innehåller 25 mg zonisamid.

|  |
| --- |
| **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN** |

Hydrogenerad vegetabilisk olja (från sojaböna).

|  |
| --- |
| **4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK** |

14 hårda kapslar

28 hårda kapslar

56 hårda kapslar

84 hårda kapslar

|  |
| --- |
| **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG** |

Oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

|  |
| --- |
| **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN** |

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

|  |
| --- |
| **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT** |

|  |
| --- |
| **8. UTGÅNGSDATUM** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR** |

Förvaras vid högst 30 °C.

|  |
| --- |
| **10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL** |

|  |
| --- |
| **11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)** |

Amdipharm Limited

Unit 17, Northwood House,

Northwood Crescent, Northwood,

Dublin 9, D09 V504,

Irland

|  |
| --- |
| **12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING** |

EU/1/04/307/001 14 kapslar

EU/1/04/307/005 28 kapslar

EU/1/04/307/002 56 kapslar

EU/1/04/307/013 84 kapslar

|  |
| --- |
| **13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING** |

Receptbelagt läkemedel.

|  |
| --- |
| **15. BRUKSANVISNING** |

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Zonegran 25 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**  **Blisterförpackning** |

|  |
| --- |
| **1. LÄKEMEDLETS NAMN** |

Zonegran 25 mg hårda kapslar

zonisamid

|  |
| --- |
| **2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING** |

Amdipharm

|  |
| --- |
| **3. UTGÅNGSDATUM** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER** |

Lot

**5. ÖVRIGT**

|  |
| --- |
| **UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**  **YTTRE KARTONG** |

|  |
| --- |
| **1. LÄKEMEDLETS NAMN** |

Zonegran 50 mg hårda kapslar

zonisamid

|  |
| --- |
| **2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS** |

Varje hård kapsel innehåller 50 mg zonisamid.

|  |
| --- |
| **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN** |

Hydrogenerad vegetabilisk olja (från sojaböna).

|  |
| --- |
| **4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK** |

14 hårda kapslar

28 hårda kapslar

56 hårda kapslar

84 hårda kapslar

|  |
| --- |
| **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG** |

Oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

|  |
| --- |
| **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN** |

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

|  |
| --- |
| **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT** |

|  |
| --- |
| **8. UTGÅNGSDATUM** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR** |

Förvaras vid högst 30 °C.

|  |
| --- |
| **10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL** |

|  |
| --- |
| **11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)** |

Amdipharm Limited

Unit 17, Northwood House,

Northwood Crescent, Northwood,

Dublin 9, D09 V504,

Irland

|  |
| --- |
| **12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING** |

EU/1/04/307/010 14 kapslar

EU/1/04/307/009 28 kapslar

EU/1/04/307/003 56 kapslar

EU/1/04/307/012 84 kapslar

|  |
| --- |
| **13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING** |

Receptbelagt läkemedel.

|  |
| --- |
| **15. BRUKSANVISNING** |

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Zonegran 50 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**  **Blisterförpackning** |

|  |
| --- |
| **1. LÄKEMEDLETS NAMN** |

Zonegran 50 mg hårda kapslar

zonisamid

|  |
| --- |
| **2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING** |

Amdipharm

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

|  |
| --- |
| **UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**  **YTTRE KARTONG** |

|  |
| --- |
| **1. LÄKEMEDLETS NAMN** |

Zonegran 100 mg hårda kapslar

zonisamid

|  |
| --- |
| **2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS** |

Varje hård kapsel innehåller 100 mg zonisamid.

|  |
| --- |
| **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN** |

Innehåller även hydrogenerad vegetabilisk olja (från sojaböna), para-orange (E110) och allurarött AC (E129). Se bipacksedeln för ytterligare information.

|  |
| --- |
| **4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK** |

28 hårda kapslar

56 hårda kapslar

84 hårda kapslar

98 hårda kapslar

196 hårda kapslar

|  |
| --- |
| **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG** |

Oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

|  |
| --- |
| **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN** |

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

|  |
| --- |
| **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT** |

|  |
| --- |
| **8. UTGÅNGSDATUM** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR** |

Förvaras vid högst 30 °C.

|  |
| --- |
| **10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL** |

|  |
| --- |
| **11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)** |

Amdipharm Limited

Unit 17, Northwood House,

Northwood Crescent, Northwood,

Dublin 9, D09 V504,

Irland

|  |
| --- |
| **12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING** |

EU/1/04/307/006 28 kapslar

EU/1/04/307/004 56 kapslar

EU/1/04/307/011 84 kapslar

EU/1/04/307/007 98 kapslar

EU/1/04/307/008 196 kapslar

|  |
| --- |
| **13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING** |

Receptbelagt läkemedel.

|  |
| --- |
| **15. BRUKSANVISNING** |

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Zonegran 100 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**  **Blisterförpackning** |

|  |
| --- |
| **1. LÄKEMEDLETS NAMN** |

Zonegran 100 mg hårda kapslar

zonisamid

|  |
| --- |
| **2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING** |

Amdipharm

|  |
| --- |
| **3. UTGÅNGSDATUM** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER** |

Lot

**5. ÖVRIGT**

# B. BIPACKSEDEL

**Bipacksedel: Information till användaren**

**Zonegran25 mg, 50 mg och 100 mg hårda kapslar**

zonisamid

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.

- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.

- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.

- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Zonegran är och vad det används för

2. Vad du behöver veta innan du tar Zonegran

3. Hur du tar Zonegran

4. Eventuella biverkningar

5. Hur Zonegran ska förvaras

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

**1. Vad Zonegran är och vad det används för**

Zonegran innehåller den aktiva substansen zonisamid och används som ett antiepileptikum.

Zonegran används vid behandling av epilepsianfall som påverkar en del av hjärnan (partiellt anfall) med eller utan efterföljande anfall som påverkar hela hjärnan (sekundär generalisering).

Zonegran kan användas:

 enskilt för att behandla vuxna

 med andra antiepileptiska läkemedel för att behandla vuxna, ungdomar och barn i åldern 6 år och äldre.

**2. Vad du behöver veta innan du tar Zonegran**

**Ta inte Zonegran:**

 om du är allergisk mot zonisamid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),

 om du är allergisk mot andra läkemedel i gruppen sulfonamider till exempel antibiotika av sulfonamidtyp, tiazid-diuretika eller antidiabetika i klassen sulfonylurea,

* om du är allergisk mot jordnöt eller soja ska du inte använda detta läkemedel.

**Varningar och försiktighet**

Zonegran tillhör en grupp läkemedel (sulfonamider) som kan ge upphov till allvarliga allergiska reaktioner, svåra hudutslag och blodrubbningar, som i mycket sällsynta fall kan ha dödlig utgång (se avsnitt 4. Eventuella biverkningar).

|  |
| --- |
| **Svåra hudutslag, inklusive fall av Stevens-Johnsons syndrom, förekommer i samband med behandling med Zonegran.** |

Användning av Zonegran kan orsaka höga nivåer av ammoniak i blodet, vilket kan leda till förändrad hjärnfunktion, särskilt om du tar andra läkemedel som kan öka ammoniaknivåerna (till exempel valproat) eller om du har en ärftlig sjukdom som orsakar ansamling av för mycket ammoniak i kroppen (ureacykelrubbning) eller leverproblem. Informera din läkare omedelbart om du känner dig ovanligt sömning eller förvirrad.

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Zonegran om du

 är yngre än 12 år, eftersom du kan löpa en större risk för *minskad svettning, värmeslag, pneumoni och leverproblem.* Om du är yngre än 6 år rekommenderas inte Zonegran för dig.

 är äldre, eftersom dosen Zonegran du tar kanske måste justeras, och det kan vara mer sannolikt att du får en allergisk reaktion, allvarligt hudutslag, svullnad i fötter och ben samt klåda när du tar Zonegran (se avsnitt 4 Eventuella biverkningar).

 har leverproblem, eftersom din dos Zonegran kanske måste justeras.

 har ögonbesvär såsom glaukom.

 har njurproblem, eftersom din dos Zonegran kanske måste justeras.

 tidigare har haft njursten eftersom du då löper större risk att få fler njurstenar. **Minska risken för njursten genom att dricka tillräckligt med vatten**.

 bor eller semestrar på en plats där vädret är varmt. Zonegran kan orsaka att du svettas mindre, vilket kan leda till att din kroppstemperatur stiger. **Minska risken genom** **att** **dricka tillräckligt med vatten och hålla dig** **sval**.

 är underviktig eller har gått ned mycket i vikt. Tala om detta för din läkare, eftersom din vikt kan minska ytterligare när du tar Zonegran. Eventuellt måste vikten följas under behandlingen.

* är gravid eller skulle kunna bli gravid (se avsnittet "Graviditet, amning och fertilitet" för vidare information).

Tala med din läkare innan du börjar ta Zonegran, om något av ovanstående gäller dig.

**Barn och ungdomar**

Tala med din läkare om nedanstående risker:

|  |
| --- |
| Förebyggande av överhettning och uttorkning hos barn  Zonegran kan göra att ditt barn svettas mindre och blir överhettat och om ditt barn inte behandlas kan det leda till hjärnskador och dödsfall. Barn är mest utsatta, särskilt i varmt väder.  När ditt barn tar Zonegran ska ditt barn  • hållas svalt, särskilt i varmt väder  • undvika kraftig ansträngning, särskilt i varmt väder  • dricka mycket kallt vatten  • inte ta dessa läkemedel:  karbanhydrashämmare (som topiramat och acetazolamid) och antikolinerga medel (som klomipramin, hydroxyzin, difenhydramin, haloperidol, imipramin och oxybutynin).  Om ditt barns hud känns mycket varm med liten eller ingen svettning, om barnet blir förvirrat, får muskelkramper eller om ditt barns hjärta börjar slå snabbt eller om andningen blir snabb:   Ta med ditt barn till en sval, skuggig plats.   Badda barnets hud med svalt (inte kallt) vatten.   Ge ditt barn kallt vatten att dricka.   Uppsök läkare snabbt. |

 Kroppsvikt: Du ska väga ditt barn varje månad och kontakta läkaren snarast möjligt om ditt barn inte går upp tillräckligt i vikt. Zonegran rekommenderas inte för barn som är underviktiga eller har dålig aptit, och det bör användas med försiktighet till barn som väger mindre än 20 kg.

 Ökad surhetsgrad i blodet och njurstenar: Minska dessa risker genom att se till att ditt barn dricker tillräckligt mycket vatten och inte tar några andra läkemedel som skulle kunna ge upphov till njurstenar (se Andra läkemedel). Läkaren kontrollerar ditt barns nivåer av blodbikarbonat och njurarna (se även avsnitt 4).

Ge inte detta läkemedel till barn under 6 års ålder eftersom det för denna åldergrupp är okänt om den möjliga nyttan är större än riskerna.

**Andra läkemedel och Zonegran**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

 Zonegran ska användas med försiktighet till vuxna när det tas tillsammans med läkemedel som kan orsaka njursten såsom topiramat eller acetazolamid. Denna kombination rekommenderas inte till barn.

 Zonegran kan möjligtvis öka halten av läkemedel som digoxin och kinidin i blodet och dosen av dessa läkemedel kan därför behöva sänkas.

 Andra läkemedel som fenytoin, karbamazepin, fenobarbiton och rifampicin kan minska halten Zonegran i blodet, och dosen Zonegran kan behöva justeras.

**Zonegran med mat och dryck**

Zonegran kan tas med eller utan föda.

**Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är kvinna i fertil ålder måste du använda en adekvat preventivmetod under behandling med Zonegran och i en månad efter avslutad behandling med Zonegran.

Om du planerar att bli gravid, tala med läkare innan du slutar med preventivmedel och innan du blir gravid om möjligheten att byta till andra lämpliga behandlingar. Om du är eller tror att du kan vara gravid, kontakta omedelbart läkare. Avsluta inte behandlingen utan att diskutera detta med läkaren.

Du får ta Zonegran medan du är gravid endast om din läkare säger att du kan. Forskning har visat en ökad risk för medfödda missbildningar hos barn till kvinnor som behandlas med läkemedel mot epilepsi. Risken för missbildningar eller problem med den neurologiska utvecklingen (problem med hjärnans utveckling) för ditt barn efter att du har tagit Zonegran under din graviditet är okänd. En studie visade att spädbarn som föds till mödrar som använder zonisamid under graviditet var mindre än vad som förväntades för deras ålder vid födseln, jämfört med barn som föddes till mödrar som behandlats med lamotrigin som monoterapi. Se till att du är fullt informerad om riskerna och fördelarna med att använda zonisamid för epilepsi under graviditet.

Du får inte amma medan du tar Zonegran och under den första månaden efter att du har slutat att ta Zonegran.

Det finns inga kliniska data om effekterna av zonisamid på fertilitet hos människa. Studier på djur har visat förändringar i fertilitetsparametrar.

**Körförmåga och användning av maskiner**

Zonegran kan påverka din koncentrations- och reaktionsförmåga och kan göra att du känner dig sömnig, särskilt i början av behandlingen och när din dos har ökats. Var särskilt försiktig när du kör bil eller använder maskiner, om Zonegran påverkar dig på detta sätt.

**Viktig information om något innehållsämne i Zonegran**

**Zonegran innehåller para-orange (E110) och allurarött AC (E129)**

Zonegran 100 mg hårda kapslar innehåller ett gult färgämne som heter para-orange (E110) och ett rött färgämne som heter allurarött (E129). Dessa färgämnen kan ge allergiska reaktioner.

Zonegran innehåller sojaolja. Om du är allergisk mot jordnöt eller soja ska du inte använda detta läkemedel.

**3. Hur du tar Zonegran**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

**Rekommenderad dos för vuxna**

**När du tar Zonegran enskilt:**

 Startdosen är 100 mg som tas en gång dagligen.

 Denna kan höjas med upp till 100 mg i intervaller på två veckor.

 Den rekommenderade dosen är 300 mg en gång dagligen.

**När du tar Zonegran med andra antiepileptiska läkemedel:**

 Startdosen är 50 mg dagligen uppdelad i två lika stora doser om 25 mg.

 Dosen kan ökas med upp till 100 mg i intervall om en till två veckor.

 Den rekommenderade dagliga dosen är mellan 300 mg och 500 mg.

 En del patienter får effekt av lägre doser. Dosen kan ökas långsammare om du får biverkningar, om du är äldre eller om du har problem med njurarna eller levern.

**Användning till barn (6 till 11 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger minst 20 kg:**

 Startdosen är 1 mg per kg kroppsvikt som tas en gång om dagen.

 Denna dos kan ökas med 1 mg per kg kroppsvikt med intervall på en till två veckor.

 Den rekommenderade dagliga dosen är 6 till 8 mg per kg för ett barn med en kroppsvikt på upp till 55 kg eller 300 till 500 mg för ett barn med en kroppsvikt på mer än 55 kg (beroende på vilken dos som är lägst) som tas en gång om dagen.

*Exempel: Ett barn som väger 25 kg ska ta 25 mg en gång om dagen under den första veckan, och sedan öka den dagliga dosen med 25 mg vid starten av varje vecka tills en daglig dos mellan 150 och 200 mg har uppnåtts.*

Om du upplever att effekten av Zonegran är för stark eller för svag, vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.

 Zonegran kapslar måste sväljas hela med vatten.

 Tugga inte kapslarna.

 Zonegran kan tas en eller två gånger om dagen enligt läkarens ordination.

 Om du tar Zonegran två gånger om dagen ska du ta halva dagsdosen på morgonen och halva dagsdosen på kvällen.

**Om du har tagit för stor mängd av Zonegran**

Om du fått i dig för stor mängd läkemedel berätta för en anhörig och kontakta läkare, sjukhus eller Giftinformationscentralen (tel. 112) för bedömning av risken samt rådgivning. Du kan bli sömnig eller förlora medvetandet. Du kan också må illa, ha magsmärtor, muskelspasmer, ofrivilliga ögonrörelser, känna dig svag, ha långsam hjärtrytm, nedsatt andning eller nedsatt njurfunktion. Kör inte bil.

**Om du har glömt att ta Zonegran**

 Om du glömmer att ta en dos Zonegran, ska du helt enkelt ta nästa dos som vanligt.

 Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

**Om du slutar att ta Zonegran**

 Zonegran är avsett för långtidsbehandling. Minska inte dosen eller sluta att ta läkemedlet, om inte din läkare råder dig att göra det.

 Om din läkare råder dig att avsluta behandlingen med Zonegran, kommer din dos att minskas gradvis för att minska risken för att du drabbas av fler anfall.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

**4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Zonegran tillhör en grupp läkemedel (sulfonamider) som kan ge upphov till allvarliga, allergiska reaktioner, svåra hudutslag och blodrubbningar som i mycket sällsynta fall kan ha dödlig utgång.

**Kontakta genast din läkare om du upplever följande symtom**:

 svårighet att andas, svullnad av ansikte, läppar eller tunga eller svåra hudutslag eftersom det kan tyda på att du har en allvarlig, allergisk reaktion.

 har tecken på överhettning – hög kroppstemperatur men liten eller ingen svettning, snabba hjärtslag och snabb andning, muskelkramper och förvirring.

 har tankar på att skada dig själv eller begå självmord. Ett litet antal personer som behandlas med läkemedel mot epilepsi, som t ex Zonegran, har haft tankar på att skada sig själva eller begå självmord.

 muskelvärk eller känsla av svaghet eftersom dessa symtom kan vara tecken på onormal muskelnedbrytning som kan leda till njurproblem.

 plötslig värk i rygg eller mage, värk när du kissar eller blod i urinen eftersom dessa symtom kan tyda på njursten.

 utvecklar synbesvär såsom ögonsmärta eller dimsyn medan du använder Zonegran.

**Kontakta din läkare snarast möjligt om du**:

 får oförklarliga hudutslag eftersom dessa kan utvecklas till allvarligare utslag eller hudfjällning.

 känner dig ovanligt trött eller febrig, har ont i halsen, svullna körtlar eller har märkt att du lätt får blåmärken, eftersom dessa symtom kan betyda att du har en blodrubbning.

 har tecken på en ökad surhetsgrad i blodet – får huvudvärk, blir dåsig, andfådd eller förlorar aptiten. Detta måste eventuellt kontrolleras eller behandlas av läkare.

Din läkare kan bestämma att du bör sluta använda Zonegran.

De vanligaste biverkningarna av Zonegran är lindriga. De uppstår under den första månaden av behandlingen och avtar vanligen under fortsatt behandling. Hos barn i åldern 6 till 17 år var biverkningarna förenliga med de som beskrivs nedan med följande undantag: pneumoni, uttorkning, minskad svettning (vanligt) och onormala leverenzymer (mindre vanligt).

**Mycket vanliga biverkningar** (kan uppträda hos fler än 1 av 10 användare):

 rastlöshet, irritabilitet, förvirring, depression

 dålig muskelkoordination, yrsel, dåligt minne, sömnighet, dubbelseende

 dålig aptit, minskad halt bikarbonat i blodet (ett ämne som förebygger försurning av blodet).

**Vanliga biverkningar** (kan uppträda hos upp till 1 av 10 användare):

 sömnlöshet, främmande eller ovanliga tankar, ångestkänslor eller känslosamhet

 långsam tankegång, nedsatt koncentrationsförmåga, talsvårigheter, onormala hudförnimmelser (stickningar), darrningar, ofrivilliga ögonrörelser

 njursten

 hudutslag, klåda, allergiska reaktioner, feber, trötthet, influensaliknande symtom, håravfall

 ekkymos (ett litet blåmärke orsakat av blod från ett läckande blodkärl i huden)

 viktminskning, illamående, matsmältningsbesvär, magsmärtor, diarré (lös avföring), förstoppning

 svullnad i fötter och ben.

**Mindre vanliga biverkningar** (kan uppträda hos upp till 1 av 100 användare):

 vrede, aggression, självmordstankar, självmordsförsök

 kräkningar

 inflammation i gallblåsa, gallsten

 sten i urinvägarna

 lunginfektion/-inflammation, urinvägsinfektion

 låg kaliumhalt i blodet, kramper/anfall.

**Mycket sällsynta biverkningar** (kan uppträda hos upp till 1 av 10 000 användare):

 hallucinationer, minnesförlust, koma, malignt neuroleptiskt syndrom (oförmåga att röra sig, svettning, feber, inkontinens), status epileptikus (förlängda eller upprepade epilepsianfall)

 andningsbesvär, andfåddhet, lunginflammation

 inflammation i bukspottkörteln (svår smärta i mage eller rygg)

 leverproblem, njursvikt, förhöjt kreatinin i blodet (en avfallsprodukt som vanligen förs bort av njurarna)

 svåra hudutslag eller hudfjällning (samtidigt som du kan känna dig dålig eller få feber)

 onormal muskelnedbrytning (du kan ha muskelvärk eller musklerna känns svaga) som kan leda till njurproblem

 svullna körtlar, blodrubbningar (nedsatt antal blodkroppar som kan leda till infektion och få dig att se blek ut, känna dig trött och febrig eller orsaka att du lättare får blåmärken)

 nedsatt svettning, värmeslag.

 glaukom, som innebär blockering av vätskeflödet i ögat vilket orsakar ökat tryck i ögat. Ögonsmärta, dimsyn eller försämrad syn kan uppträda och vara tecken på glaukom.

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

**5. Hur Zonegran ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterförpackningen och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Använd inte detta läkemedel om du märker att kapslarna, blistret eller kartongen är skadade eller om du ser tecken på att läkemedlet har försämrats. Lämna tillbaka förpackningen till apoteket.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

**6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

**Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen i Zonegran är zonisamid.

Zonegran 25 mg hårda kapslar innehåller 25 mg zonisamid. Zonegran 50 mg hårda kapslar innehåller 50 mg zonisamid. Zonegran 100 mg hårda kapslar innehåller 100 mg zonisamid.

 Övriga innehållsämnen i kapseln är: mikrokristallin cellulosa, hydrogenerad vegetabilisk olja (från sojaböna) och natriumlaurilsulfat.

 Kapselhöljet består av: gelatin, titandioxid (E171), shellack, propylenglykol, kaliumhydroxid och svart järnoxid (E172). Höljet på kapseln om 100 mg innehåller dessutom färgämnen para-orange (E110) och allurarött (E129).

**Se avsnitt 2 för viktig information om innehållsämnen: para-orange FCF (E110), allurarött AC (E129) och hydrogenerad vegetabilisk olja (från sojaböna).**

**Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

- Zonegran 25 mg hårda kapslar har vit ogenomskinlig kropp och vitt ogenomskinligt lock och är märkta med “ZONEGRAN 25” i svart.

- Zonegran 50 mg hårda kapslar har vit ogenomskinlig kropp och grått ogenomskinligt lock och är märkta med “ZONEGRAN 50” i svart.

- Zonegran 100 mg hårda kapslar har vit ogenomskinlig kropp och rött ogenomskinligt lock och är märkta med “ZONEGRAN 100” i svart.

Zonegran kapslar är förpackade i blister som levereras i kartonger om:

- 25 mg: 14, 28, 56 och 84 kapslar

- 50 mg: 14, 28, 56 och 84 kapslar

- 100 mg: 28, 56, 84, 98 och 196 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

Amdipharm Limited

Unit 17, Northwood House,

Northwood Crescent, Northwood,

Dublin 9, D09 V504,

Irland

e-post: medicalinformation@advanzpharma.com

**Tillverkare**

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/