

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zonisamide Mylan 25 mg kõvakapslid
Zonisamide Mylan 500 mg kõvakapslid
Zonisamide Mylan 100 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Zonisamide Mylan 25 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 25 mg zonisamiidi.

Zonisamide Mylan 50 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg zonisamiidi.

Zonisamide Mylan 100 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg zonisamiidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Zonisamide Mylan 25 mg kõvakapslid

Valge läbipaistmatu kapslikeha ja valge läbipaistmatu kapslikaas, millele on trükitud mustaga 'Z 25' sisaldab valget või peaaegu valget pulbrit. Üks kõvakapsel on ligikaudu 14,4 mm pikk.

Zonisamide Mylan 50 mg kõvakapslid

Valge läbipaistmatu kapslikeha ja valge läbipaistmatu kapslikaas, millele on trükitud punasega 'Z 50' sisaldab valget või peaaegu valget pulbrit. Üks kõvakapsel on ligikaudu 15,8 mm pikk.

Zonisamide Mylan 100 mg kõvakapslid

Valge läbipaistmatu kapslikeha ja valge läbipaistmatu kapslikaas, millele on trükitud mustaga 'Z 100' sisaldab valget või peaaegu valget pulbrit. Üks kõvakapsel on ligikaudu 19,3 mm pikk.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zonisamiid on näidustatud

- monoteerapiana esmaselt diagnoositud epilepsiaga täiskasvanutel, kellele esinevad partsiaalsed epilepsiahood sekundaarse generaliseerumisega või ilma (vt lõik 5.1);
- adjuvantravina täiskasvanutel, noorukitel, ning lastel vanuses 6 aastat ja vanemad, kellele esinevad partsiaalsed epilepsiahood sekundaarse generaliseerumisega või ilma.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine – täiskasvanud

Annuse eskaleerimine ja säilitav ravi

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

Ravi lõpetamine

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

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

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

Zonisamide Mylan'i üldised annustamissoovitused patsientide erirühmades

Lapsed (6-aastased ja vanemad)

Annuse eskaleerimine ja säilitusannus

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

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

Tabel 2. Lapsed (6-aastased ja vanemad) – soovitusel annuse eskaleerimiseks ja säilitavaks raviskeemiks

Raviskeem	Tiitrimisfaas		Tavaline säilitusannus	
	1. nädal	2. kuni 8. nädal	Patsiendid kehakaaluga 20 kuni 55 kg ^a	Patsiendid kehakaaluga > 55 kg
Lisaravi - CYP3A4-indutseerivate ainetega (vt lõik 4.5)	1 mg/kg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	Suurendada nädalase intervalliga 1 mg/kg kaupa	6 kuni 8 mg/kg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	300...500 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas)
- ilma CYP3A4-indutseerivate aineteta	1. + 2. nädal 1 mg/kg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	≥ 3. nädal Suurendada kahenädalase intervalliga 1 mg/kg kaupa	6 kuni 8 mg/kg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	300...500 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas)

Märkus:

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

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

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

Zonisamiidi saadaolevate kapslite tugevuste korral ei ole arvatud annust alati võimalik täpselt saavutada. Sellistel juhtudel on soovitatav zonisamiidi koguanus ümardada lähima väiksema või suurema annuseni, mida on võimalik saavutada zonisamiidi saadaolevate kapslite tugevustega (25 mg, 50 mg ja 100 mg).

Ravi lõpetamine

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

Tabel 3. Lapsed (6-aastased ja vanemad) – allatiitrimise soovitatav ajakava

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

Märkus:

- * Kõik annused võetakse üks kord ööpäevas.

Eakad

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

Neerukahjustus

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

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

Maksakahjustus

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

Manustamisviis

Zonisamide Mylan kõvakapslid on suukaudseks manustamiseks.

Toidu mõju

Zonisamide Mylan'it võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seletamatu lööve

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

Patsientidel, kellel tekib muude põhjustega mitteseletatav lööve, tuleb kaaluda zonisamiidi kasutamise lõpetamist. Kõiki patsiente, kellel tekib zonisamiidi kasutamise ajal lööve, tuleb hoolikalt jälgida, olles eriti ettevaatlik patsientide suhtes, kes kasutavad samal ajal teisi epilepsiaravimeid, mis võivad iseseisvalt nahalöövet põhjustada.

Epilepsiahood ravi lõpetamisel

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

Reaktsioonid sulfoonamiididele

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

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

Äge müoopia ja sekundaarne kinnise nurga glaukoom

Zonisamiidi kasutataval täiskasvanutel ja lastel on teatatud sekundaarse kinnise nurga glaukoomiga kaasneva ägeda müoopia väljenduvat sündroomi. Sümptomite hulka kuuluvad järsku algav nägemisteravuse vähenemine ja/või silmavalu. Oftalmoloogilisteks leidudeks võivad olla muu hulgas müoopia, madalaks muutuv eeskamber ja silma hüperemia (punetus) ning silma siserõhu tõus. Selle sündroomiga võib kaasneda supratsiliaarne efusioon, mis põhjustab läätse ja vikerkesta ettepoole nihkumist, koos sekundaarse kinnise nurga glaukoomiga. Sümptomid võivad tekkida mõne tunni kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Raviks tuleb zonisamiidi kasutamine lõpetada niipea kui see raviarsti otsuse kohaselt võimalik on ja kasutada sobivaid meetmeid silma siserõhu vähendamiseks. Igasuguse etioloogiaga silmasisese rõhu tõusu ravimata jätmisel võivad olla tõsised tagajärjed, sealhulgas nägemise püsiv kaotus. Zonisamiidi kasutamisel patsientidel, kellel on esinenud silmade kahjustusi, tuleb olla ettevaatlik.

Enesetapuga seotud mõtted ja käitumine

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

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

Neerukivid

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

Metaboolne atsidoos

Zonisamiidi raviga on seostatud hüperkloreemilist normaalse anioonide vahega metaboolset atsidoosi (s.t seerumi bikarbonaatide sisalduse vähenemist alla normaalse vahemiku kroonilise respiratoorse alkaloosi puudumisel). See metaboolne atsidoos on põhjustatud bikarbonaatide renaalsest kaotusest zonisamiidi inhibeeriva toime tõttu karboanhüdraasile. Seda elektrolütide tasakaalu häiret täheldati zonisamiidi kasutamisel platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsel perioodil. Zonisamiidist põhjustatud metaboolne atsidoos tekib tavaliselt ravi alustades varakult, kuid võib tekkida ka kogu ravi kestel. Bikarbonaatide sisalduse vähenemine on tavaliselt vähene kuni mõõdukas (täiskasvanute annuse 300 mg ööpäevas puhul on vähenemine keskmiselt ligikaudu 3,5 mEq/l), harva raskekujulisem. Zonisamiidi bikarbonaatide sisaldust vähendavat toimet võivad täiendada seisundid või ravid, mis tekitavad eelsoodumust atsidoosile (nt neeruhaigus, rasked respiratoorsed häired, *status epilepticus*, diarröa, operatsioon, ketogeenne dieet või ravimid).

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

Kui hoolimata atsidoosi püsimisest otsustatakse patsiendil ravi zonisamiidiga jätkata, tuleb kaaluda leeliselist ravi.

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

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

Kuumarabandus

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

Pankreatiit

Kui zonisamiidi kasutataval patsientidel tekivad pankreatiidi kliinilised nähud ja sümptomid, on soovitatav jälgida pankrease lipaasi ja amülaasi sisaldust. Kui pankreatiit on ilmne ja puuduvad teised selged põhjused, on soovitatav kaaluda zonisamiidi kasutamise katkestamist ja sobiva ravi alustamist.

Rabdomüolüüs

Kui zonisamiidi kasutataval patsientidel tekib tugev lihaskahjustus ja/või nõrkus palavikuga või ilma, on soovitatav hinnata lihaskahjustuse markereid, sealhulgas seerumi kreatiinfosfokinaasi ja aldolaasi sisaldust. Kui need on tõusnud ja ei ole muid ilmseid põhjuseid nagu trauma või *grand mal* epilepsiahood, on soovitatav katkestada zonisamiidi kasutamine ja alustada sobiva raviga.

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad kasutama ravi ajal zonisamiidiga ja ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6). Fertiilses eas naised, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, ei tohi zonisamiidi kasutada, välja arvatud, kui see on hädavajalik, ning vaid sel juhul, kui risk lootele on põhjendatav ravist saadava potentsiaalse kasuga. Fertiilses eas naised, keda ravitakse zonisamiidiga, peab arst nõustama. Naine peab olema täielikult informeeritud zonisamiidi võimalikest mõjudestlootele ja mõistma seda ning enne ravi alustamist tuleb patsiendiga arutada neid riske ja ravist oodatavat kasu. Enne ravi alustamist Zonisamide Mylaniga fertiilses eas naisel tuleb kaaluda rasedustesti tegemist. Naised, kes planeerivad rasedust, peavad enne rasestumist ja enne rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist võtma oma arstiga ühendust, et hinnata uuesti ravi Zonisamide Mylaniga. Fertiilses eas naist tuleb nõustada, et ta võtaks koheselt ühendust oma arstiga, kui ta rasestub või arvab, et võib olla rase ja võtab Zonisamide Mylani. Zonisamiidiga patsiente raviv arst peab tagama patsientide täieliku teadlikkuse vajadusest kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ning otsustama kliinilise hindamise teel, kas suukaudsed rasestumisvastased vahendid või suukaudsete rasestumisvastaste vahendite komponentide annused on konkreetse patsiendi kliinilist seisundit arvestades piisavad.

Kehakaal

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

Lapsed

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

Zonisamiid võib lastel põhjustada higistamise vähenemist ja ülekuumenemist, mis võib lapse ravimata jäämisel põhjustada ajukahjustust ja surma. Kuuma ilmaga on lastel see risk eriti suur.

Zonisamiidi manustamisel lapsele:

- hoidke lapse keha jahedana, eriti kuuma ilmaga;
- peab laps hoiduma rasketest kehalistest pingutustest, eriti kuuma ilmaga;
- peab laps jooma palju külma vett;
- ei tohi laps võtta järgmisi ravimeid:

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

JÄRGMISTEL JUHTUDEL VAJAB LAPS KIIRESTI ARSTIABI

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

- viige laps jahedasse, varjulisse kohta;
- hoidke lapse nahk veega jahedana;
- andke lapsele juua külma vett.

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

Zonisamiidi ei tohi kasutada lisaravimina lastel, kellel kasutatakse teisi ravimeid, mis põhjustavad eelsoodumust kuumusega seotud häiretele; need on muu hulgas karboanhüdraasi inhibiitorid ja antikolinergilise toimega ravimid.

Kehakaal

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

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

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

Metaboolne atsidoos

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

Zonisamiidi ei tohi kasutada samaaegse ravimina lastel, kes kasutavad muid karboanhüdraasi inhibiitoreid, nagu topiramaat ja atsetasoolamiid (vt lõik 4.5).

Neerukivid

Lastel on esinenud neerukive (vt hoiatusi lõik 4.4 „Neerukivid”). Osal patsientidest, eriti neil, kellel on eelsoodumus nefrolitiaasi tekkeks, võib olla suurem risk neerukivide ning nendega seotud nähtude ja sümptomite, näiteks neerukoolikute, neeruvalude või küljevalude tekkimiseks. Nefrolitiaas võib põhjustada kroonilist neerukahjustust. Nefrolitiaasi riskitegurid on muu hulgas neerukivide varasem esinemine, nefrolitiaasi esinemine perekonnas ja hüperkaltsiuuria. Ühegi nimetatud riskiteguri põhjal ei ole võimalik prognoosida neerukivide moodustumist zonisamiidravi ajal. Kivide moodustumise riski võib aidata vähendada vedelikutarbimise ja uriini eritumise suurendamine, eriti riskiteguritega patsientidel. Arst peaks vajaduse korral neerude seisundit ultraheliuuringuga kontrollima. Neerukivide avastamisel tuleb zonisamiidi ravi katkestada.

Maksa funktsioonihäire

Lastel ja noorukitel on esinenud maksa ja sapi talitluse parameetrite, näiteksalaniini aminotransferaasi (ALAT), aspartaadi aminotransferaasi (ASAT), gamma-glutamültransferaasi (GGT) ja bilirubiini sisalduse suurenemist, kuid normaalse sisalduse ülempiiri ületavate väärtuste osas järjekindlat suundumust ei täheldatud. Maksanähu kahtluse korral tuleb siiski maksa funktsiooni hinnata ja kaaluda zonisamiidi ravi katkestamist.

Kognitiivsed häired

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

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Zonisamiidi toime tsütokroom P450 ensüümidele

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

Zonisamiidi võimalik mõju teistele ravimitele

Epilepsiaravimid

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

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid

Kliinilistes uuringutes tervetega ei mõjutanud zonisamiidi stabiilsed annused kombinatsioonis suukaudse rasestumisvastase vahendiga etüüülöstradioli ega noretisterooni kontsentratsioone seerumis.

Karboanhüdraasi inhibiitorid

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

Zonisamiidi ei tohi kasutada samaaegse ravimina lastel, kes kasutavad muid karboanhüdraasi inhibiitoreid, nagu topiramaat ja atsetasoolamiid (vt lõik 4.4 „Lapsed”).

P-gp substraat

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

Ravimite võimalikud koostoimed zonisamiidiga

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

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

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

Lapsed

Koostoimeid on uuritud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised

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

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

Fertiilses eas naised, keda ravitakse zonisamiidiga, peab arst nõustama. Naine peab olema täielikult informeeritud Zonisamidi Mylani võimalikest mõjudest lootele ja mõistma seda ning enne ravi alustamist tuleb patsiendiga arutada neid riske võrreldes ravist oodatava kasuga. Enne ravi alustamist

zonisamiidiga tuleb fertiilses eas naistel kaaluda rasedustesti tegemist. Naised, kes planeerivad rasedust, peaksid enne rasestumist ja enne rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist võtma oma arstiga ühendust, et hinnata uuesti ravi zonisamiidiga ja kaaluda muid ravivõimalusi. Nagu teistegi epilepsiaravimite puhul, tuleb vältida zonisamiidravi järsku katkestamist, sest see võib kutsuda esile läbimurde krampihooge, millel võivad olla naisele ja sündimata lapsele tõsised tagajärjed. Epilepsiaravimitega ravitavate emade järglastel on väärearengute tekkimise oht 2...3 korda suurem. Kõige sagedamini esinevad huulelõhe, südame ja veresoonkonna väärearengud ja neuraaltoru vääreareng. Mitme epilepsiaravimi kasutamisel võib väärearengute oht olla suurem kui monoterapiat puhul.

Rasedus

Andmed zonisamiidi kasutamise kohta rasedatel on piiratud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Suurte kaasasündinud väärearengute ja närvisüsteemi arenguhäirete potentsiaalne risk inimestel on teadmata.

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

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

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi mõju kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Mõnel patsiendil võivad siiski tekkida uimasus või keskendumishäired, eriti ravi algul või pärast annuse suurendamist, mistõttu tuleb patsientidel soovitada olla ettevaatlik suurt tähelepanelikkust nõudvates tegevustes, nt autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

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

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid kontrollitud lisaraviuuringutes unisus, pearinglus ja anoreksia. Kõige sagedamad kõrvaltoimed randomiseeritud, kontrollitud monoterapiauuringus, milles võrreldi zonisamiidi kasutamist toimeainet prolungeeritult vabastava karbamasepiiniga, olid bikarbonaadi

sisalduse vähenemine veres, isu halvenemine ja kehakaalu alanemine. Seerumis ebatavaliselt väikese bikarbonaadi sisalduse (vähenemine kuni sisalduseni alla 17 mEq/l ja rohkem kui 5 mEq/l võrra) esinemissagedus oli 3,8%. Kehakaalu märgatava (20% või rohkem) alanemise esinemissagedus oli 0,7%.

Kõrvaltoimete tabel

Allpool on loetletud zonisamiidiga kliinilistes uuringutes ja müügijärgse järelevalve käigus seostatud kõrvaltoimed. Nende sagedus on esitatud järgmiselt:

väga sage	≥ 1/10
sage	≥ 1/100 kuni < 1/10
aeg-ajalt	≥ 1/1000 kuni < 1/100
harv	≥ 1/10 000 kuni < 1/1000
väga harv	< 1/10 000
teadmata	ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Tabel 4. Zonisamiidiga seostatavad kõrvaltoimed kasutamisel kliinilistes uuringutes lisaravina ja turuletulekujärgselt

Organsüsteemi klass (MedDRA terminoloogia)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Väga harv
Infektsioonid ja infestatsioonid			Kopsupõletik Kuseteede infektsioon	
Vere ja lümfisüsteemi häired		Ekhümoos		Agranulotsütoos Aplastiline aneemia Leukotsütoos Leukopeenia Lümfadenopaatia Pantsütopeenia Trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus		Ravimtekkene ülitundlikkussündroom Ravimist põhjustatud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia		Hüpokaleemia	Metaboolne atsidoos Renaalne atsidoos
Psühhiaatrilised häired	Rahutus Ärritus Segasus seisund Depressioon	Afektne labiilsus Ärevus Unetus Psühhootilised häired	Viha Agressiivsus Enesetapumõtted Enesetapukatsed	Hallutsinatsioonid
Närvisüsteemi häired	Ataksia Pearinglus Mälu halvenemine Unisus	Bradüfreenia Tähelepanuhäired Nüstagmid Paresteesiad Kõnehäired Tremor	Krambid	Amneesia Kooma <i>Grand mal</i> hood Müasteeniline sündroom Pahaloomuline neuroleptiline sündroom <i>Status epilepticus</i>

Organsüsteemi klass (MedDRA terminoloogia)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Väga harv
Silma kahjustused	Diploopia			Kinnise nurga glaukoom Silmavalu Müopia Nägemise hägustumine Nägemisteravuse vähenemine
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				Düspnoe Aspiratsioonipneumoonia Respiratoorsed häired Allergilist tüüpi pneumoniit
Seedetrakti häired		Kõhuvalu Kõhukinnisus Diarröa Düspepsia Iiveldus	Oksendamine	Pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired			Sapipõiepõletik Sapikivitõbi	Hepatotsellulaarne kahjustus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve Kihelus Alopeetsia		Higitus Multiformne erüteem Stevensi-Johnsoni sündroom Epidermise toksiline nekrolüüs
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused				Rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired		Neerukivid	Kuseteede kivid	Hüdronefroos Neerupuudulikkus Uriini ebanormaalsus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus Gripisarnane haigestumine Püreeksia Perifeerne turse		
Uuringud	Bikarbonaadi sisalduse vähenemine veres	Kehakaalu alanemine		Vere kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine Vere kreatiniinisalduse suurenemine Vere ureasisalduse suurenemine Maksafunktsiooni näitajate kõrvalekalded
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused				Kuumarabandus

Peale selle on esinenud zonisamiidi saanud epilepsiahaigete ootamatuid seletamatuid surmajuhte.

Tabel 5. Kõrvaltoimed randomiseeritud, kontrollrühmaga monoteeraapiauuringus, milles zonisamiidi võrreldi toimeainet prolungeeritud vabastatava karbamasepiiniga

Organsüsteemi klass (MedDRA terminoloogia†)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Infektsioonid ja infestatsioonid			Kuseteede infektsioon Kopsupõletik
Vere ja lümfisüsteemi häired			Leukopeenia Trombotsütopeen ia
Ainevahetus- ja toitumishäired		Isu halvenemine	Hüpokaleemia
Psühhiaatrilised häired		Agitatsioon Depressioon Unetus Meeleolu kõikumised Ärevus	Segasusseisund Äge psühhoos Agressiivsus Enesetapumõtted Hallutsinatsiooni d
Närvisüsteemi häired		Ataksia Pearinglus Mälu halvenemine Unisus Bradüfreenia Tähelepanuhäired Paresteesiad	Nüstagmid Kõnehäired Treemor Krambid
Silma kahjustused		Diploopia	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Respiratoorsed häired
Seedetrakti häired		Kõhukinnisus Diarröa Düspepsia Iiveldus Oksendamine	Kõhuvalu
Maksa ja sapiteede häired			Äge koletsüstiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve	Kihelus Ekhümoos
Üldised häired ja manustamisko- ha reaktsioonid		Väsimus Püreksia Ärrituvus	
Uuringud	Bikarbonaadi sisalduse vähenemine veres	Kehakaalu vähenemine Kreatiinfosfokina asi sisalduse suurenemine veres Alaniini aminotransferaasi sisalduse suurenemine veres Aspartaadi aminotransferaasi sisalduse suurenemine veres	Uriinialüüside kõrvalekalded

† MedDRA versioon 13.1

Lisateave eripopulatsioonide kohta

Eakad

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

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

Lapsed

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

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

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

Ravi

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

neerufunktsiooniga patsiendi vereplasmas ja seda võib üleannuse raviks kaaluda, kui see on kliiniliselt näidustatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased ained, ATC-kood: N03A X15

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

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

Tabel 6. Efektiivsusega seotud tulemused monoteraapiauuringus 310

	Zonisamiid	Karbamasepiin		
Arv (ravikavatsuslik populatsioon)	281	300		
6 kuud krambihoogeteta			Vahe	Usaldusvahemik _{95%}
Uuringuplaanile vastav populatsioon*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2%; 3,1%
Ravikavatsuslik populatsioon	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6%; 1,4%

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

*Esmane tulemusnäitaja

Lisaravi täiskasvanutel partsiaalsete epilepsiahoogude korral sekundaarse generaliseerumisega või ilma

Zonisamiidi efektiivsust täiskasvanutel on demonstreeritud 4 topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus kestusega kuni 24 nädalat, kasutades üks või kaks korda päevas manustatavaid annuseid. Need uuringud näitavad, et partsiaalsete epilepsiahoogude mediaanne vähenemine on seotud zonisamiidi annusega, kusjuures püsiv efektiivsus on annustel 300...500 mg ööpäevas.

Lapsed

Lisaravi noorukitel ja lastel (6-aastased ja vanemad) partsiaalsete krambihoogude korral sekundaarse generaliseerumisega või ilma

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

Lastel läbi viidud uuringutes esinesid järgmised spetsiifilised ohutusprobleemid: söögiisu vähenemine ja kehakaalu langus, bikarbonaatide sisalduse vähenemine, neerukivide tekkeriski suurenemine ja dehüdratsioon. Kõik need toimed, eriti kehakaalu langus, võivad kahjustada kasvu ja arengut ja

põhjustada tervise üldist halvenemist. Andmed pikaajaliste mõjude kohta kasvule ja arengule on üldiselt piiratud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

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

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

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

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

Zonisamiidi farmakokineetikat maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole piisavalt uuritud.

Eakad

Noorte (21...40-aastased) ja eakate (65...75-aastased) rühmade vahel farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi ei täheldatud.

Lapsed ja noorukid (5...18 aastased)

Piiratud andmed näitavad, et laste ja noorukite farmakokineetika stabiilsete annustega 1,7 või 12 mg/kg päevas, jagatuna annusteks, sarnaneb pärast kehakaalu suhtes korrigeerimist farmakokineetikaga täiskasvanute puhul.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Zonisamiid ei olnud genotoksiline ja sellel puudub võimalik kantserogeenne toime.

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

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Zonisamide Mylan 25 mg ja 100 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumlaaurüülsulfaat
Hüdrogeenitud taimeõli

Kapsli kest

Titaandioksiid (E171)
Želatiin

Trükivärv

Šellak
Must raudoksiid (E172)
Kaaliumhüdroksoid

Zonisamide Mylan 50 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumlaaurüülsulfaat
Hüdrogeenitud taimeõli

Kapsli kest

Titaandioksiid (E171)
Želatiin

Trükivärv

Šellak
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

36 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Zonisamide Mylan 25 mg ja 50 mg kõvakapslid

PVC/PVdC/alumiiniumfooliumist blistrid pappkarbis, igas pakendis 14, 28 või 56 kõvakapslit.
PVC/PVdC/alumiiniumfooliumist üheannuselised perforeeritud blisterpakendid pappkarbis, mis sisaldavad 14 × 1 kapslit.

Zonisamide Mylan 100 mg kõvakapslid

PVC/PVdC/alumiiniumfooliumist blisterid pappkarpides, blisterid sisaldavad 28, 56, 98 või 196 kapslit. PVC/PVdC/alumiiniumfooliumist üheannuselised perforeeritud blisterpakendid pappkarbis, mis sisaldavad 56 × 1 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Zonisamide Mylan 25 mg kõvakapslid

EU/1/16/1093/001
EU/1/16/1093/002
EU/1/16/1093/003
EU/1/16/1093/004

Zonisamide Mylan 50 mg kõvakapslid

EU/1/16/1093/005
EU/1/16/1093/006
EU/1/16/1093/007
EU/1/16/1093/008

Zonisamide Mylan 100 mg kõvakapslid

EU/1/16/1093/009
EU/1/16/1093/010
EU/1/16/1093/011
EU/1/16/1093/012
EU/1/16/1093/013

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31. märts 2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 01. detsember 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Noucor Health, S.A.
Av. Camí Reial, 51-57
ES-08184 – Palau-solità i Plegamans
Barcelona
Hispaania

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zonisamide Mylan 25 mg kõvakapslid
zonisamiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 25 mg zonisamiidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapslid

Blistrid:

14 kõvakapslit

28 kõvakapslit

56 kõvakapslit

Üheannuselised blistrid:

14 × 1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/16/1093/001
EU/1/16/1093/002
EU/1/16/1093/003
EU/1/16/1093/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Zonisamide Mylan 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zonisamide Mylan 25 mg kõvakapslid
zonisamiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zonisamide Mylan 50 mg kõvakapslid
zonisamiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg zonisamiidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapslid

Blistrid:

14 kõvakapslit

28 kõvakapslit

56 kõvakapslit

Üheannuselised blistrid:

14 × 1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/16/1093/005
EU/1/16/1093/006
EU/1/16/1093/007
EU/1/16/1093/008

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Zonisamide Mylan 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zonisamide Mylan 50 mg kõvakapslid
zonisamiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zonisamide Mylan 100 mg kõvakapslid
zonisamiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg zonisamiidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapslid

Blistrid:

28 kõvakapslit
56 kõvakapslit
98 kõvakapslit
196 kõvakapslit

Üheannuselised blistrid:

56 × 1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/16/1093/009
EU/1/16/1093/010
EU/1/16/1093/011
EU/1/16/1093/012
EU/1/16/1093/013

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Zonisamide Mylan 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zonisamide Mylan 100 mg kõvakapslid
zonisamiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Zonisamide Mylan 25 mg kõvakapslid Zonisamide Mylan 50 mg kõvakapslid Zonisamide Mylan 100 mg kõvakapslid zonisamiid

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

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

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zonisamide Mylan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zonisamide Mylan'i kasutamist
3. Kuidas Zonisamide Mylan'it kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zonisamide Mylan'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zonisamide Mylan ja milleks seda kasutatakse

Zonisamide Mylan sisaldab toimeainena zonisamiidi ning seda kasutatakse epilepsia ravimina.

Zonisamide Mylan'it kasutatakse üht osa ajust hõlmavate (partsiaalsete) krambihogude ravimiseks, millele võib järgneda või mitte järgneda kogu aju hõlmav (sekundaarse generaliseerumisega) krambihog.

Zonisamide Mylan'it võib kasutada

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

2. Mida on vaja teada enne Zonisamide Mylan'i kasutamist

Zonisamide Mylan'it ei tohi kasutada

- kui olete zonisamiidi või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete allergiline teiste sulfoonamiidravimite suhtes. Näiteks: sulfoonamiid-antibiootikumid, tiasiid-diureetikumid ja sulfonüüluurea diabeedivastased ravimid.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

Vähestel inimestel, keda ravitakse epilepsiaavastaste ravimitega, nagu zonisamiid, on esinenud enesevigastamise või enesetapumõtteid. Kui teil tekivad sellised mõtted, võtke kohe ühendust oma arstiga.

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

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

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

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

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

Lapsed ja noorukid

Pidage nõu arstiga järgmiste riskide suhtes:

Ülekuumenemise ja dehüdratsiooni vältimine lastel

Zonisamide Mylan võib teie lapsel põhjustada higistamise vähenemist ja ülekuumenemist, mis võib teie lapse ravimata jäämisel põhjustada ajukahjustust ja surma. Kuuma ilmaga on lastel see risk eriti suur.

Zonisamide Mylan'i manustamisel teie lapsele:

- hoidke oma lapse keha jahedana, eriti kuuma ilmaga;
- peab teie laps hoiduma rasketest kehalistest pingutustest, eriti kuuma ilmaga;
- peab teie laps jooma palju külma vett;
- ei tohi teie laps võtta järgmisi ravimeid:

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

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

- viige laps jahedasse, varjulisse kohta;
- tupsutage oma lapse nahka jaheda (mitte külma) veega käsnaga;
- andke lapsele juua külma vett;
- pöörduge kiiresti arsti poole.

- kehakaal: peate lapse kehakaalu iga kuu jälgima ja pöörduma niipea kui võimalik arsti poole, kui teie laps ei võta kaalus piisavalt juurde. Zonisamide Mylan'it ei soovitata kasutada

alakaalulistel ega vähese söögiisuga lastel ja tuleb kasutada lastel kehakaaluga alla 20 kg ettevaatlikult.

- vere happesuse taseme tõus ja neerukivide tekkimine: nende riskide vähendamiseks tagage, et teie laps joob piisavalt vett ega kasuta muid ravimeid, mis võivad põhjustada neerukivide tekkimist (vt „Muud ravimid“). Arst jälgib teie lapse vere bikarbonaatide sisaldust ja neerude seisundit (vt ka lõik 4).

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

Muud ravimid ja Zonisamide Mylan

Palun öelge oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

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

Zonisamide Mylan koos toidu ja joogiga

Zonisamide Mylan'it võib võtta koos toiduga või ilma.

Rasedus, imetamine ja viljakus

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

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

Ravi ei tohi lõpetada arstiga nõu pidamata.

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

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

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

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Zonisamide Mylan sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Zonisamide Mylan'it kasutada

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

Soovitatav annus täiskasvanutel

Kui kasutate Zonisamide Mylan'it ainsa ravimina:

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

Kui kasutate Zonisamide Mylan'it koos teiste epilepsiaravimitega:

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

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

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

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

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

- Zonisamide Mylan kapslid tuleb koos veega tervelt alla neelata;
- ärge kapsleid katki näringe;
- Zonisamide Mylan'it võib võtta üks või kaks korda ööpäevas, vastavalt arsti juhistele;
- kui võtate Zonisamide Mylan'it kaks korda ööpäevas, võtke pool ööpäevasest annusest hommikul ja pool õhtul.

Kui kasutate Zonisamide Mylan'it rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate Zonisamide Mylan'it võtta

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

Kui te lõpetate Zonisamide Mylan'i võtmise

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

Pöörduge kohe arsti poole, kui teil tekivad:

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

Pöörduge arsti poole niipea kui võimalik järgmiste nähtude tekkimisel:

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

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

Zonisamide Mylan'i kõige sagedamad kõrvaltoimed on kerged. Neid esineb ravi esimesel kuul ja ravi jätkamisel need tavaliselt vähenevad. Lastel vanuses 6...17 aastat olid kõrvaltoimed kooskõlas allpool kirjeldatutega, järgmiste eranditega: kopsupõletik, dehüdratsioon, higistamise vähenemine (sage) ja maksaensüümide kõrvalekalded (aeg-ajalt), keskkõrvapõletik, kurguvalu, nina kõrvalurgete ja rindkere infektsioonid, köha, ninaverejooks, nohu, kõhuvalu, oksendamine, lööve, ekseem ja palavik.

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

- rahutus, ärrituvus, segasus, depressioon;
- lihaste halb koordineeritus, peapööritus, mälu halvenemine, unisus, kahelinägemine;
- isutus, bikarbonaadi (aine, mis takistab vere muutumist happeliseks) sisalduse vähenemine veres.

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

- unetus, imelikud või ebatavalised mõtted, ärevus, emotsionaalsus;
- mõtete aeglustumine, kontsentratsiooni kadumine, kõnehäired, ebatavalised aistingud nahas (tunne, justkui jookseksid sipelgad), treemor, tahtmatud silmaliigutused;
- neerukivid;

- nahalööbed, kihelus, allergilised reaktsioonid, palavik, väsimus, gripisarnased sümptomid, juuste väljalangemine;
- ekhümoosid (väikesed verevalumid, mis on põhjustatud vere lekkimisest veresoontest naha alla);
- kehakaalu alanemine, iiveldus, seedehäire, kõhuvalud, kõhulahtisus, kõhukinnisus;
- sääрте ja jalalabade turse;
- oksendamine;
- meeleolu kõikumine;
- vere kreatiniinisalduse suurenemine (jääkaine, mida neerud organismist välja viivad);
- maksaensüümide sisalduse suurenemine veres.

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

- viha, agressiivsus, enesetapumõtted, enesetapukatse;
- oksendamine;
- sapipõiepõletik, sapikivid;
- kusekivid;
- kopsuinfektsioon või kopsupõletik, kuseteede infektsioonid;
- vere kaaliumi sisalduse vähenemine, krambid/krambihood;
- hingamishäired;
- hallutsinatsioonid;
- kõrvalekalded uriinianalüüside tulemustes.

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

- mälukaotus, kooma, pahaloomuline neuroleptiline sündroom (liikumisvõimetus, higistamine, palavik, pidamatus), *status epilepticus* (pikaajalised või korduvad epilepsiahood);
- hingamishäired, hingeldus, kopsupõletik;
- pankreatiit (tugev kõhu- või seljavalu);
- maksaprobleemid, neerupuudulikkus;
- tugevad lööbed või naha koorumine (samal ajal võib olla halb enesetunne või tõusta palavik)
- lihaste ebanormaalne lagunemine (võite tunda lihasvalu või lihaste nõrkust), mis võib põhjustada neerude häireid;
- näärmete turse, verehäired (vererakkude arvu vähenemine, mille tagajärjel võivad tekkida kergemini infektsioonid ning võite olla kahvatu, tunda väsimust või palavikku või teil tekivad kergemini verevalumid);
- higistamise vähenemine, ülekuumenemine;
- uriiniga seotud probleemid;
- kreatiinfosfokinaasi või urea sisalduse suurenemine veres, mis on nähtav vereanalüüsis;
- kõrvalekalded maksafunktsiooni testide tulemustes;
- glaukoom, mis on vedelike äravoolu ummistus silmas, mis põhjustab silma siserõhu tõusu. Tekkida võivad silmavalu, nägemise hägustumine või nägemise halvenemine, mis võivad olla glaukoomi nähud.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zonisamide Mylan'it säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zonisamide Mylan sisaldab

Zonisamide Mylan 25 mg kõvakapslid:

Toimeaine on zonisamiid. Üks kapsel sisaldab 25 mg zonisamiidi.

Teised koostisosad on järgmised:

- Kapsli sisu: mikrokristalliline tselluloos, hüdrogeenitud taimeõli ja naatriumlaaurüülsulfaat.
- Kapsli kest: želatiin ja titaandioksiid (E171).
- Trükivärv: šellak, must raudoksiid (E172) ja kaaliumhüdroksiid.

Zonisamide Mylan 50 mg kõvakapslid:

Toimeaine on zonisamiid. Üks kapsel sisaldab 50 mg zonisamiidi.

Teised koostisosad on järgmised:

- Kapsli sisu: mikrokristalliline tselluloos, hüdrogeenitud taimeõli ja naatriumlaaurüülsulfaat.
- Kapsli kest: želatiin ja titaandioksiid (E171).
- Trükivärv: šellak ja punane raudoksiid (E172).

Zonisamide Mylan 100 mg kõvakapslid:

Toimeaine on zonisamiid. Üks kapsel sisaldab 100 mg zonisamiidi.

Teised koostisosad on järgmised

- Kapsli sisu: mikrokristalliline tselluloos, hüdrogeenitud taimeõli ja naatriumlaaurüülsulfaat.
- Kapsli kest: želatiin ja titaandioksiid (E171).
- Trükivärv: šellak, must raudoksiid (E172) ja kaaliumhüdroksiid.

Kuidas Zonisamide Mylan välja näeb ja pakendi sisu

Zonisamide Mylan 25 mg kõvakapslitel on valge kapslikeha ja valge kapslikaas, neile on trükitud mustaga 'Z 25' ja sisaldavad valget või peaaegu valget pulbrit.

Zonisamide Mylan 50 mg kõvakapslitel on valge kapslikeha ja valge kapslikaas, neile on trükitud punasega 'Z 50' ja sisaldavad valget või peaaegu valget pulbrit.

Zonisamide Mylan 100 mg kõvakapslitel on valge kapslikeha ja valge kapslikaas, neile on trükitud mustaga 'Z 100' ja sisaldavad valget või peaaegu valget pulbrit.

Zonisamide Mylan 25 mg ja 50 mg kapslid on saadaval blisterpakendites, mis sisaldavad 14, 28 või 56 kapslit ja üheannuselistes perforeeritud blisterpakendites, mis sisaldavad 14 × 1 kapslit.

Zonisamide Mylan 100 mg kapslid on saadaval blisterpakendites, mis sisaldavad 28, 56, 98 või 196 kapslit ja üheannuselistes perforeeritud blisterpakendites, mis sisaldavad 56 × 1 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

Tootja

Noucor Health, S.A.
Av Cami Reial 51-57
08184 Palau-Solita i Plegamans – Barcelona
Hispaania

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: + 30 210 993 6410

España

Viatrix Pharmaceuticals S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatrix Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatrix Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: + 370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: + 43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Viatrix d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 32 199 100

Italia

Mylan Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA

Tel: + 371 676 055 80

Suomi/Finland

Viatriis Oy

Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB

Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: + 353 18711600

Infoleht on viimati uuendatud

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