

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zonisamide Mylan 25 mg kapseli, kova  
Zonisamide Mylan 50 mg kapseli, kova  
Zonisamide Mylan 100 mg kapseli, kova

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Zonisamide Mylan 25 mg kapseli, kova

Yksi kova kapseli sisältää 25 mg tsonisamidia.

Zonisamide Mylan 50 mg kapseli, kova

Yksi kova kapseli sisältää 50 mg tsonisamidia.

Zonisamide Mylan 100 mg kapseli, kova

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg tsonisamidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kovat kapselit.

Zonisamide Mylan 25 mg kapseli, kova

Valkoinen läpinäkymätön runko-osa ja valkoinen läpinäkymätön kansi, jossa mustalla merkintä 'Z 25'. Sisältää valkoista/melkein valkoista jauhetta. Kukin kova kapseli on noin 19,3 mm pitkä. Kukin kova kapseli on noin 14,4 mm pitkä.

Zonisamide Mylan 50 mg kapseli, kova

Valkoinen läpinäkymätön runko-osa ja valkoinen läpinäkymätön kansi, jossa punaisella merkintä 'Z 50'. Sisältää valkoista/melkein valkoista jauhetta. Kukin kova kapseli on noin 15,8 mm pitkä.

Zonisamide Mylan 100 mg kapseli, kova

Valkoinen läpinäkymätön runko-osa ja valkoinen läpinäkymätön kansi, jossa mustalla merkintä 'Z 100'. Sisältää valkoista/melkein valkoista jauhetta. Kukin kova kapseli on noin 19,3 mm pitkä.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Zonisamide Mylan on tarkoitettu

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

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus – aikuiset

#### *Annoksen asteittainen lisääminen ja ylläpito*

Zonisamide Mylan -valmistetta voidaan käyttää monoterapiana tai se voidaan liittää nykyiseen hoitoon aikuisille. Annos on säädettävä kliinisen vasteen mukaan. Suositeltu annoksen asteittainen lisääminen ja ylläpitoannos selostetaan taulukossa 1. Joillekin potilaille, erityisesti sellaisille potilaille, jotka eivät saa CYP3A4:ää indusoivia lääkkeitä, voidaan vaste saada aikaan alemmilla annoksilla.

#### *Zonisamide Mylan -hoidon keskeyttäminen*

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

**Taulukko 1. Aikuiset – suositeltu annoksen asteittainen lisääminen ja ylläpitohoito**

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

### Zonisamide Mylan -valmisteen yleiset annostussuositukset erityisryhmillä

#### Pediatriset potilaat (vähintään 6-vuotiaat)

#### *Annoksen asteittainen suurentaminen ja ylläpitoannos*

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

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

**Taulukko 2. Pediatriet (vähintään 6-vuotiaat) potilaat – annoksen asteittainen suurentaminen ja ylläpitoannos**

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

**Huom.:**

- a. Terapeuttisen annoksen ylläpidon varmistamiseksi lapsen painoa on tarkkailtava ja annos tarkistettava, sillä paino voi muuttua korkeintaan 55 kg painavilla lapsilla. Annos on 6–8 mg/kg/vrk ja korkeintaan 500 mg/vrk.

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

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

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

*Tsonisamidihoidon lopettaminen*

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

**Taulukko 3. Pediatriet (vähintään 6-vuotiaat) potilaat – annoksen suositeltu pienentäminen titraamalla**

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

**Huom.:**

- \* Annokset annetaan kerran vuorokaudessa.

*Iäkkäät potilaat*

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

### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

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

### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tsonisamidin käyttöä ei ole tutkittu. Siksi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla käyttöä ei suositella. Varovaisuutta tulee noudattaa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, ja Zonisamide Mylan -valmisteen tavallista hitaampi asteittainen säätäminen voi olla välttämätöntä.

### Antotapa

Zonisamide Mylan kovat kapselit otetaan suun kautta.

### *Ruokailun vaikutus*

Zonisamide Mylan voidaan ottaa joko ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa (ks. kohta 5.2).

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai sulfonamideille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Selittämätön ihottuma

<b>Tsonisamidihoidon yhteydessä esiintyy vakavia ihottumia, mukaan luettuna Stevens-Johnsonin oireyhtymä -tapauksia.</b>
--

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

### Lopettamiseen liittyvät kohtaukset

Nykyisen kliinisen käytännön mukaisesti tsonisamidihoidon lopettamisen epilepsiapotilailla tulee kohtauksien välttämiseksi tapahtua annosta lopetuksen yhteydessä vähitellen pienentämällä. Tsonisamidin kanssa samanaikaisesti annettavien epilepsialääkkeiden lopettamisesta sen jälkeen, kun kohtaukset on liitännäishoitona annettavan tsonisamidin avulla saatu hallintaan, ei ole riittävästi tietoa, jotta voitaisiin siirtyä tsonisamidin antamiseen ainoana lääkkeenä. Samanaikaisesti annettavien epilepsialääkkeiden annostelu tulee sen takia lopettaa varovaisuutta noudattaen.

### Sulfonamidiin liittyvät reaktiot

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

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

### Akuutti myopia ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma

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

### Itsetuhoajatukset ja -käyttäytyminen

Epilepsialääkkeiden käyttäjillä on raportoitu itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä lääkkeen käyttötarkoituksesta riippumatta. Satunnaistettujen, plasebokontrolloitujen epilepsialääketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismeja ei tunneta, eikä lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois tsonisamidin käyttäjillä.

Potilaita tulee seurata itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli itsetuhoajatuksia tai -käyttäytymistä esiintyy.

### Munuaiskivet

Joillakin, erityisesti munuaiskivitautiin taipuvaisilla potilailla, saattaa olla lisääntynyt munuais kivien muodostumisen vaara siihen liittyvine merkkeineen ja oireineen, kuten munuaiskoliikki, munuaiskipu tai kylkikipu. Munuaiskivitauti saattaa aiheuttaa kroonisen munuaisvaurion. Munuaiskivitaudin riskitekijöitä ovat aikaisemmin esiintynyt munuais kivien muodostuminen, suvussa aikaisemmin esiintynyt munuaiskivitauti ja hyperkalsiuria. Mikään näistä riskitekijöistä ei luotettavasti ennakoiki munuais kivien muodostumista tsonisamidihoidon aikana. Lisäksi vaara saattaa olla suurentunut potilailla, jotka saavat muuta munuaiskivitautiin liittyvää lääkitystä. Nesteytyksen lisääminen ja suurehkot virtsamäärät saattavat vähentää munuais kivien muodostumisen vaaraa, erityisesti potilailla, joilla on niille altistavia riskitekijöitä.

### Metabolinen asidoosi

Tsonisamidihoidon liittyy hyperkloreeminen metabolinen asidoosi ilman anionivajetta (eli seerumin bikarbonaatin väheneminen alle normaalin viitearvon, kun kroonista respiratorista alkaloosia ei ole). Tämän metabolinen asidoosin aiheuttaa munuaisten bikarbonaattihukka, joka johtuu tsonisamidin hiilianhydraasiin kohdistuvasta estovaikutuksesta. Tällaista elektrolyyttien epätasapainoa on havaittu, kun tsonisamidia on käytetty lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeisenä kautena. Tsonisamidin aiheuttamaa metabolistä asidoosia esiintyy yleensä hoidon varhaisessa vaiheessa, vaikkakin tapauksia voi esiintyä milloin tahansa hoidon aikana. Bikarbonaatin väheneminen on tavallisesti pientä/kohtalaista (keskimääräinen vähenemä noin 3,5 mEq/l aikuisten 300 mg:n vuorokausiannoksilla); voimakkaampaa vähenemistä voi potilailla esiintyä harvoin. Asidoosille altistavat sairaustilat tai hoidot (esim. munuaissairaus, vaikeat respiratoriset sairaudet, status epilepticus, ripuli, leikkaus, ketogeeninen ruokavalio tai lääkevalmisteet) saattavat lisätä tsonisamidin bikarbonaattia vähentäviä vaikutuksia.

Tsonisamidin aiheuttama metabolinen asidoosin riski näyttää olevan yleisempää ja vakavampaa nuorilla potilailla. Seerumin bikarbonaattitasoja täytyy asianmukaisesti mitata ja tarkkailla tsonisamidihoidon saavilla potilailla, joilla on jo entuudestaan sairauksia, jotka lisäävät asidoosin riskiä, potilailla, joilla on metabolinen asidoosin aiheuttamien haittavaikutusten lisääntynyt riski ja potilailla, joilla on metabolinen asidoosiin viittaavia oireita. Jos metabolinen asidoosi kehittyy ja on pitkäkestoinen, tulee harkita tsonisamidin annoksen pienentämistä tai annostelun lopettamista (asteittain lopettamalla tai hoitoannosta vähentämällä), koska se voi johtaa osteopenian kehittymiseen.

Jos potilaan tsonisamidihoitoa päätetään jatkaa pitkäkestoisesta asidoosista huolimatta, tulee harkita emäksen antamista.

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

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

#### Lämpöhalvaus

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

#### Haimatulehdus

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

#### Rabdomyolyysi

Tsonisamidihoitoa saavilla potilailla, joilla kehittyy vakavaa lihaskipua ja/tai lihasheikkoutta kuumeeseen liittyen tai kuumeettomana, suositetaan lihasvaurioentsyymien tutkimista, mukaan lukien seerumin kreatiinifosfokinaasi- ja aldolaasitasot. Jos tasot ovat nousseet eikä muita selviä syitä kuten traumaa tai grand mal -kohtauksia ole, suositetaan tsonisamidihoidon lopettamista ja tarkoituksenmukaisen hoidon aloittamista.

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä tsonisamidihoidon aikana ja yhden kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.6.). Tsonisamidia ei tule antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä, ellei se ole selkeästi tarpeellista, ja vain, jos mahdollisen hyödyn katsotaan oikeuttavan riskin sikiölle. Tsonisamidihoitoa saaville naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee antaa erikoislääkärin neuvontaa. Naisten on saatava täydelliset tiedot tsonisamidin mahdollisista sikiöön kohdistuvista vaikutuksista ja ymmärrettävä ne, ja riski-hyötysuhteesta tulee keskustella potilaan kanssa ennen hoidon aloittamista. Ennen kuin Zonisamide Mylan -hoito aloitetaan naiselle, joka voi tulla raskaaksi, raskaustestiä on harkittava. Naisten, jotka suunnittelevat raskautta, on käytävä asiantuntijan vastaanotolla, jotta tsonisamidihoidon tarve voidaan arvioida uudelleen ja jotta muita hoitovaihtoehtoja voidaan harkita ennen raskaaksi tuloa ja ennen ehkäisyn lopettamista. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi, jos hän tulee raskaaksi tai epäilee olevansa raskaana ja käyttää Zonisamide Mylan -valmistetta. Tsonisamidilla potilaitaan hoitavien lääkärin tulee varmistaa, että potilaille on annettu tietoa asianmukaisen, tehokkaan ehkäisyn tarpeesta, ja lääkärin tulee oman kliinisen arvionsa mukaan päättää ovatko potilaan käyttämät oraaliset ehkäisyvalmisteet tai niiden annokset riittäviä potilaan kliininen tila huomioiden.

#### Paino

Tsonisamidi saattaa aiheuttaa painonlaskua. Ravintolisää tai ruoka-annosten suurentamista voidaan harkita, jos potilaan paino laskee tai potilas on alipainoinen tämän lääkehoidon aikana. Jos oleellista

epätoivottavaa painonlaskua tapahtuu, tsonisamidin annostelun lopettamista tulee harkita. Painon lasku on potentiaalisesti vakavampi lapsilla (ks. kohta 4.4 Pediatriiset potilaat).

#### Pediatriiset potilaat

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

#### *Lämpöhalvaus ja dehydraatio*

#### Lasten ylikuumenemisen ja dehydraation estäminen

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

Kun lapsi käyttää tsonisamidia

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

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

#### **MIKÄLI SEURAAVIA ILMENEE, LAPSI TARVITSEE KIIREELLISTÄ LÄÄKÄRINHOITOA:**

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

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

Hikoilun lisääntymistä ja kehon lämmön nousua on raportoitu pääasiassa pediatria potilailla. Joitakin sairaalahoitoa vaativia lämpöhalvaustapauksia on diagnosoitu. Sairaalahoitoa vaativia ja kuolemaan johtavia lämpöhalvaustapauksia on raportoitu. Useimmat ilmoitukset tehtiin lämpimällä ilmalla. Lääkärien on keskusteltava potilaiden ja näiden huoltajien kanssa lämpöhalvauksen mahdollisesta vakavuudesta, tilanteista, joissa se voi syntyä, sekä tarvittavista toimenpiteistä merkkien tai oireiden ilmaantuessa. Potilaita tai näiden huoltajia on kehoitettava huolehtimaan nesteytyksestä ja välttämään altistusta liian korkeille lämpötiloille ja rasittavaa fyysistä liikuntaa potilaan tilan mukaan. Lääkkeen määrääjien on kiinnitettävä pediatrien potilaiden ja näiden vanhempien/huoltajien huomio pakkauselosteessa annettuihin ohjeisiin lasten lämpöhalvauksen ja ylikuumenemisen ehkäisemisestä. Kuivumiseen, hikirauhasten vajaatoimintaan tai kehon lämmön kohoamiseen liittyvien oireiden ilmaantuessa tsonisamidin käytön lopettamista on harkittava.

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

#### *Kehon paino*

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

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



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

#### *Metabolinen asidoosi*

Tsonisamidin aiheuttaman metabolisen asidoosin riski näyttää olevan yleisempi ja vaikeampi pediatriisilla ja nuorilla potilailla. Seerumin bikarbonaattitasoja on arvioitava ja tarkkailtava tässä väestöryhmässä (ks. kohta 4.4 – Metabolinen asidoosi, täydellinen varoitus, ks. kohdasta 4.8 matalan bikarbonaatin esiintymistiheys). Matalien bikarbonaattitasojen pitkäaikaista vaikutusta kasvuun ja kehitykseen ei tunneta.

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

#### *Munuaiskivet*

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

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

Hepatobiliaaristen parametrien, esim. alaniiniaminotransferaasin (ALT), aspartaattiaminotransferaasin (AST), gamma-glutamyyli-transferaasin (GGT) ja bilirubiinin tasojen nousua on esiintynyt pediatriisilla ja nuorilla potilailla ilman yhdenmukaisesti normaalin ylärajan ylittäviä arvoja. Jos maksaan liittyvää tapahtumaa kuitenkin epäillään, maksan toiminta on arvioitava ja tsonisamidihoidon lopettamista on harkittava.

#### *Kognitio*

Epilepsiaa sairastavien potilaiden kognitiivisten toimintojen huononeminen on liitetty taustalla olevaan patologiaan ja/tai annettavaan epilepsiahoitoon. Tsonisamidin lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa pediatriisilla ja nuorilla potilailla huonontuneen kognition omaavien potilaiden osuus oli lukumääräisesti suurempi tsonisamidiryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Tsonisamidin vaikutus sytokromi P450-entsyymeihin

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

## Tsonisamidin mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

### *Epilepsialääkkeet*

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

### *Oraaliset ehkäisy tuotteet*

Kliinisissä tutkimuksissa terveillä koehenkilöillä vakaan tilan tsonisamidiannostus ei vaikuttanut etinyliestradiolin tai noretisteronin seerumipitoisuuksiin oraalisisessa yhdistelmätablettiehkäisyssä.

### *Hiilihappoanhydraasin estäjät*

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

Pediatriksille potilaille tsonisamidia ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden hiilihappoanhydraasin estäjien kuten esim. topiramaatin tai asetatsolamidin kanssa (ks. kohta 4.4 Pediatriksiset potilaat).

### *P-gp-substraatti*

*In vitro* -tutkimuksen mukaan tsonisamidi on P-gp:n (MDR1) heikko inhibiittori, jonka IC<sub>50</sub> on 267 µmol/l ja on olemassa teoreettinen mahdollisuus, että tsonisamidi vaikuttaa sellaisten aineiden farmakokinetiikkaan, jotka ovat P-gp-substraatteja. Varovaisuutta suositellaan tsonisamidi-hoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa, tai kun tsonisamidi-annosta muutetaan potilailla, jotka saavat myös lääkevalmisteita, jotka ovat P-gp-substraatteja (esim. digoksiini, kinidiini).

## Lääkevalmisteiden mahdolliset tsonisamidiin vaikuttavat interaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa lamotrigiinin samanaikainen annostelu ei aiheuttanut ilmeisiä vaikutuksia tsonisamidin farmakokinetiikkaan. Tsonisamidin yhdistäminen muihin lääkevalmisteisiin, joiden käyttö saattaa aiheuttaa virtsatiekiviä, saattaa lisätä munuais kivien kehittymisen vaaraa, joten tällaisten lääkevalmisteiden samanaikaista annostelua tulee välttää.

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

- Entsyymi-induktio: Altistuminen tsonisamidille on vähäisempää epilepsiapotilailla, jotka saavat CYP3A4:ää indusoivia lääkkeitä kuten fenytoiinia, karbamatsepiinia ja fenobarbitonia. Näiden vaikutusten kliininen merkitys on epätodennäköistä, kun tsonisamidi liitetään käytössä olevaan hoitoon; tsonisamidin pitoisuuksissa voi kuitenkin tapahtua muutoksia, jos samanaikaisesti annettavien CYP3A4:ää indusoivien epilepsialääkkeiden tai muiden lääkevalmisteiden käyttö lopetetaan, annosta titrataan tai käyttö aloitetaan; tsonisamidiannoksen säätäminen voi olla välttämätöntä. Rifampisiini on voimakas CYP3A4:n induktori. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilasta on tarkkailtava huolellisesti ja tsonisamidin ja muiden CYP3A4-substraattien annokset on säädettävä tarpeen mukaan.
- CYP3A4:n inhibiitio: Kliinisten tietojen perusteella tunnetuilla spesifisillä ja ei-spesifisillä CYP3A4-inhibiittoreilla ei näytä olevan mitään kliinisesti merkittävää vaikutusta tsonisamidin farmakokineettisiin altistusparametreihin. Ketokonatsolin (400 mg/vuorokausi) tai simetidiinin (1200 mg/vuorokausi) vakaan tilan annostelulla ei terveille koehenkilöille annettuna ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta tsonisamidin kerta-annoksen farmakokinetiikkaan. Tsonisamidin annostuksen säätämisen ei sen takia oleteta olevan välttämätöntä sitä samanaikaisesti tunnettujen CYP3A4-inhibiittorien kanssa annosteltaessa.

## Pediatriksiset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

Tsonisamidia ei tule antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä, ellei se ole selkeästi tarpeellista, ja vain, jos mahdollisen hyödyn katsotaan oikeuttavan riskin sikiölle.

Tsonisamidihoitoa saaville naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee antaa erikoislääkäriin neuvontaa. Naisten on saatava täydelliset tiedot Zonisamide Mylan -valmisteen mahdollisista sikiöön kohdistuvista vaikutuksista ja ymmärrettävä ne, ja riski/hyötysuhteesta tulee keskustella potilaan kanssa ennen hoidon aloittamista. Ennen kuin tsonisamidihoito aloitetaan naiselle, joka voi tulla raskaaksi, raskaustestiä on harkittava. Naisten, jotka suunnittelevat raskautta, on käytävä asiantuntijan vastaanotolla, jotta tsonisamidihoidon tarve voidaan arvioida uudelleen ja jotta muita hoitovaihtoehtoja voidaan harkita ennen raskaaksi tuloa ja ennen ehkäisyn lopettamista.

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

### Raskaus

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

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

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

### Imetys

Tsonisamidi erittyy ihmisen rintamaitoon; pitoisuus rintamaidossa on sama kuin äidin plasmassa. On päätettävä tulisiko imettäminen lopettaa vai tulisiko tsonisamidihoito lopettaa tai välttää sen käyttöä. Koska tsonisamidi säilyy kehossa pitkään, ei imettämistä tule jatkaa ennen kuin kuukauden kuluttua tsonisamidihoidon lopettamisen jälkeen.

### Hedelmällisyys

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksista ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Ottaen huomioon, että joillakin potilailla voi esiintyä uneliaisuutta tai keskittymisvaikeuksia, erityisesti

hoidon alussa tai annoksen lisäyksen jälkeen, potilaita tulee kuitenkin neuvua varovaisuuteen suurta tarkkaavaisuutta vaativissa toiminnoissa, kuten autolla-ajo tai koneiden käyttö.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

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

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

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

##### Haittavaikutustaulukko

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

hyvin yleinen	≥ 1/10
yleinen	≥ 1/100 – < 1/10
melko harvinainen	≥ 1/1 000 – < 1/100
harvinainen	≥ 1/10 000 – < 1/1 000
hyvin harvinainen	< 1/10 000
tuntematon	koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

#### **Taulukko 4. Tsonisamidiin liittyneet haittavaikutukset, joita on havaittu liitännäiskäytössä kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeisen seurannan aikana**

<b>Elinjärjestelmän luokka</b> (MedDRA:n terminologia)	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>
<b>Infektiot</b>			Keuhkokuume Virtsatiein-fektio	
<b>Veri ja imukudos</b>		Mustelma		Agranulosytoosi Aplastinen anemia Leukosytoosi Leukopenia Lymfadenopatia Pansytopenia Trombosytopenia
<b>Immuunijärjestelmä</b>		Yliherkkyys		Lääkeaine-yliherkkysoireyhtymä Lääkeihottuma, johon liittyy eosinofilia ja systeemisiä oireita

<b>Elinjärjestelmän luokka</b> (MedDRA:n terminologia)	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Ruokahaluttomuus		Hypokalemia	Metabolinen asidoosi Renaalinen tubulaarinen asidoosi
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Levottomuus Ärsyntyneisyys Sekavuus Masennus	Mielialan labiilius Ahdistuneisuus Unettomuus Psykoottinen häiriö	Vihaisuus Aggressio Itsemurha-ajatukset Itsemurhayritys	Hallusinaatiot
<b>Hermosto</b>	Ataksia Heitehuimaus Muistin huononeminen Uneliaisuus	Hidastunut ajatuksen kulku Huomiokyvyn häiriintyminen Nystagmus Tuntohäiriöt Puhelihäiriö Vapina	Kouristukset	Amnesia Syvä tajuttomuus Grand mal -kohtaukset Myasteeninen oireyhtymä Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä Status epilepticus
<b>Silmät</b>	Diplopia			Ahdaskulmaglaukooma Silmäkipu Myopia Näön sumentuminen Näön sumentuminen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>				Dyspnea Aspiraatiopneumonia Hengitystiesairaus Allerginen alveoliitti
<b>Ruoansulatus-elimistö</b>		Vatsakipu Ummetus Ripuli Ruoansulatushäiriö Pahoinvointi	Oksentelu	Pankreatiitti
<b>Maksa ja sappi</b>			Kolekystiitti Kolelitiaasi	Maksasoluvaurio
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>		Ihottuma Kutina Kaljuus		Hikoilukyvyttömyys Erythema multiforme Stevens-Johnsonin oireyhtymä Toksinen epidermaalinen nekrolyysi
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>				Rabdomyolyyysi
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>		Munuaiskivitauti	Virtsatiekivet	Hydronefroosi Munuaisten vajaatoiminta Epänormaali virtsa

<b>Elinjärjestelmän luokka</b> (MedDRA:n terminologia)	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Uupumus Flunssan kaltainen sairaus Kuume Perifeerinen turvotus		
<b>Tutkimukset</b>	Alentunut bikarbonaattitaso	Painonlasku		Kohonnut veren kreatiinifosfokinaasi Kohonnut veren kreatiniini Kohonnut veren urea Maksan toimintakokeiden epänormaali tulos
<b>Vammat ja myrkytykset</b>				Lämpöhalvaus

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

**Taulukko 5 Haittavaikutukset satunnaistetussa, kontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, jossa verrattiin tsonisamia pitkävaikutteiseen karbamatsepiiniin**

<b>Elinjärjestelmäluokka</b> (MedDRA terminologia <sup>†</sup> )	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>
<b>Infektiot</b>			Virtsatieinfektio Keuhkokuume
<b>Veri ja imukudos</b>			Leukopenia Trombosytopenia
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		Ruokahalun heikentyminen	Hypokalemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		Agitaatio Masennus Unettomuus Mielialan vaihtelut Ahdistuneisuus	Sekavuustila Akuutti psykoosi Aggressio Itsemurha-ajatukset Aistiharhat
<b>Hermosto</b>		Ataksia Huimaus Muistin heikkeneminen Uneliaisuus Bradyfrenia (ajatuksen hitaus) Huomiokyvyn häiriöt Tuntohäiriöt	Nystagmus Puhehäiriö Vapina Kouristukset
<b>Silmät</b>		Diplopia	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			Hengitystiesairaus

<b>Elinjärjestelmäluokka</b> (MedDRA terminologia <sup>†</sup> )	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		Ummetus Ripuli Ruoansulatushäiriö Pahoinvointi Oksentelu	Vatsakipu
<b>Maksa ja sappi</b>			Akuutti sappirakkotulehdus
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		Ihottuma	Kutina Mustelma
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Uupumus Kuume Ärsyyntyneisyys	
<b>Tutkimukset</b>	Bikarbonaattitason lasku	Painon lasku Kohonnut veren kreatiniini-fosfokinaasi Kohonnut alaniini-aminotransferaasi Kohonnut aspartaatti-aminotransferaasi	Virtsakokeen poikkeava tulos

<sup>†</sup> MedDRA:n versio 13.1

### Lisätietoja erityisryhmistä

#### *Iäkkäät*

Turvallisuustietojen yhdistetty analyysi koskien 95 iästä tutkimushenkilöä on osoittanut perifeerisen turvotuksen ja kutinan suhteellisesti suurempaa ilmoitustiheyttä aikuisväestöön verrattuna. Markkinoilletulon jälkeisen seurannan mukaan vähintään 65-vuotiailla potilailla ilmoitettiin seuraavien tapahtumien suurempaa esiintyvyyttä kuin yleisväestöllä: Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja lääkeyliherkkyys (Drug Induced Hypersensitivity syndrome, DIHS).

#### *Pediatriset potilaat*

6–17-vuotiaiden pediatristen potilaiden tsonisamidin haittavaikutusprofiili lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa oli yhdenmukainen aikuisten profiilin kanssa. 465 pediatrista tutkimuspotilasta sisältävässä turvallisuutta käsittelevässä tietokannassa (mukaan lukien lisäksi kontrolloidun kliinisen tutkimuksen jatkovaiheen 67 tutkimuspotilasta) oli 7 kuolemantapausta (1,5 %; 14,6 / 1 000 henkilövuotta): 2 status epilepticus -tapausta, joista yhteen liittyi vakava painon lasku (10 % 3 kuukaudessa) alipainoisella tutkimuspotilaalla ja siitä seuraava lääkityksen laiminlyönti; 1 päävamma-/hematoomatapaus, ja 4:n potilaan kuolema, joihin liittyi taustalla oleva neurologisten toimintojen puutos vaihtelevine syineen (2 tapausta keuhkokuumeen aiheuttamasta sepsiksestä / elimen vajaatoiminnasta, 1 selittämätön äkkikuolema (SUDEP) ja 1 päävamma). Yhteensä 70,4 %:lla pediatrisista tutkimuspotilaista, jotka saivat tsonisamiaa kontrolloiduissa tutkimuksissa tai avoimessa jatkotutkimuksessa, oli hoidon aikana vähintään yksi hoidon aikana ilmaantunut bikarbonaattimittausarvo, joka oli alle 22 mmol/l. Matalien bikarbonaattitasojen kesto oli myös pitkä (mediaani 188 vuorokautta).

Turvallisuustietojen yhteisanalyysi 420:sta pediatrisesta tutkimuspotilaasta (183 tutkimuspotilasta iältään 6–11 vuotta ja 237 tutkimuspotilasta iältään 12–16 vuotta, altistumisen keskimääräisen keston ollessa noin 12 kuukautta) osoitti keuhkokuumeen, kuivumisen, hikoilun vähenemisen, epänormaalien maksan toimintakokeiden tulosten, välikorvatulehduksen, nielutulehduksen, sinuiitin ja ylempien hengitysteiden infektion, yskän, nenäverenvuodon ja riniitin, vatsakivun, oksentelun, ihottuman ja ekseeman, sekä kuumeen suhteellisesti suurempaa raportointitiheyttä (erityisesti alle 12 vuotiailla tutkimuspotilailla) verrattuna aikuisväestöllä havaittuun, ja amnesian, kreatiniiniarvon nousun, lymfadenopatian ja trombosytopenian esiintymistiheys oli pieni. Vähintään 10 %:n painon laskun

esiintymistiheys oli 10,7 % (ks. kohta 4.4). Joissakin painon laskun tapauksissa transiitio seuraavaan Tannerin asteeseen ja luuston kehittyminen viivästyi.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

### **4.9 Yliannostus**

#### Oireet

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

#### Hoito

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

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

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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



## Kliininen teho ja turvallisuus

*Monoterapia paikallisalkuisissa kohtauksissa, joihin joko liittyy tai ei liity toissijainen yleistyminen*  
Tsonisamidin teho monoterapiana osoitettiin kaksoissokkoutetussa, vertailuryhmän käsittävässä ”non-inferiority” tutkimuksessa pitkävaikutteiseen (prolonged release) karbamatsepiiniin verrattuna. Tutkimukseen osallistui 583 aikuista, joilla oli äskettäin diagnosoitu paikallisalkuisia kohtauksia, joihin joko liittyy tai ei liittynyt toissijaisesti yleistyneitä tooniskloonisia kohtauksia. Tutkimushenkilöt satunnaistettiin saamaan karbamatsepiinia ja tsonisamidia 24 kuukauden ajan hoitovasteesta riippuen. Tutkimushenkilöiden annokset säädettiin aluksi lähtötilanteen tavoiteannokseen joko 600 mg karbamatsepiinia tai 300 mg tsonisamidia. Kohtauksia saaneiden tutkimushenkilöiden annokset nostettiin seuraavalle tasolle joko 800 mg karbamatsepiinia tai 400 mg tsonisamidia. Niiden tutkimushenkilöiden, jotka edelleen saivat kohtauksia, annokset nostettiin suurimmalle mahdolliselle tasolle joko 1200 mg karbamatsepiinia tai 500 mg tsonisamidia. Tavoiteannostasolla 26 viikon ajan kohtauksettomina pysyneet tutkimushenkilöt jatkoivat saamallaan annoksella vielä toiset 26 viikkoa. Tutkimuksen pääasialliset tulokset on esitetty tässä taulukossa:

Taulukko 6 Monoterapiatutkimus 310:n tehon tulokset

	<b>tsonisamidi</b>	<b>karbamatsepiini</b>		
n (ITT-ryhmä)	281	300		
<b>6 kk kohtaukseton</b>			Ero	CI <sub>95</sub> %
PP-ryhmä*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 %; 3,1 %
ITT-ryhmä	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 %; 1,4 %
< 4 kohtausta 3 kk lähtötilanteen (baseline) aikana	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 %; 3,7 %
> 4 kohtausta 3 kk lähtötilanteen (baseline) aikana	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 %; 5,6 %
<b>12 kk kohtaukseton</b>				
PP-ryhmä	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	-17,2 %; 1,5 %
ITT-ryhmä	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	-16,1 %; 0,7 %
< 4 kohtausta 3 kk lähtötilanteen (baseline) aikana	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 %; 1,3 %
> 4 kohtausta 3 kk lähtötilanteen (baseline) aikana	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 %; 17,4 %
<b>Kohtausten alatyypit (6 kk kohtaukseton PP-ryhmä)</b>				
Kaikki partiaaliset	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 %; 0,0 %
Yksinkertainen partiaalinen	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 %; 14,7 %
Kompleksi partiaalinen	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 %; -5,9 %
Kaikki yleistyneet toonisklooniset	78,9 %	81,6 %	-2,8	-11,5 %; 6,0 %
Sekundaarinen toonisklooninen	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 %; 7,1 %
Yleistynyt toonisklooninen	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 %; 10,5 %

PP = Per Protocol -ryhmä; ITT = Intent-to-treat -ryhmä

\*Primaarinen päätetapahtuma

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

Aikuisilla tsonisamidin tehokkuus on osoitettu neljässä, enintään 24 viikkoa kestäneessä tsonisamidia lumelääkkeeseen vertailevassa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, joissa annostelu tapahtui joko kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa. Nämä tutkimukset osoittavat, että osittaisten paikallisalkuisten kohtausten frekvenssin aleneman mediaani on suhteessa tsonisamidin annokseen, kun teho ylläpidettiin 300–500 mg:n vuorokausiannoksilla.

### Pediatriset potilaat

*Nuorten ja (vähintään 6-vuotiaiden pediatrien potilaiden liitännäishoito paikallisalkuisissa kohtauksissa, joihin joko liittyy tai ei liity toissijainen yleistyminen)*

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

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

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

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

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

Tsonisamidin ilmeinen puhdistuma vakaassa tilassa oraalisen annostelun jälkeen on noin 0,70 l/h ja eliminoitumisen lopullinen puoliintumisaika on noin 60 tuntia CYP3A4-induktorien puuttuessa.

Eliminoitumisen puoliintumisaika oli annoksesta riippumaton eikä siihen vaikuttanut toistuva annostelu. Seerumi- tai plasmapitoisuuksien vaihtelu annosteluvälillä on pieni (< 30 %). Tsonisamidin metaboliitit ja muuttumaton lääke erittyvät pääasiassa virtsaan. Muuttumattoman tsonisamidin munuaispuhdistuma on suhteellisen pieni (noin 3,5 ml/min), ja noin 15–30 % annoksesta poistuu muuttumattomana.

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

#### Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

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

#### Erityiset potilasryhmät

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

##### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tsonisamidin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu riittävästi.

##### *Iäkkäät potilaat*

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

##### *Pediatriset ja nuoret potilaat (5–18-vuotiaat)*

Niukan käytettävissä olevan tiedon perusteella pediatriisilla ja nuorilla potilailla, joilla vakaa tila saavutettiin annoksilla 1, 7 tai 12 mg/kg/vrk jaetuina annoksina, todettiin farmakokinetiikan olevan painoon suhteutettuna samanlainen kuin aikuisilla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Löydöksiä, joita ei todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita todettiin koirilla samankaltaisella altistuksella kuin kliinisessä käytössä, olivat maksamuutokset (maksan suurentuminen, värjäytyminen tummanruskeaksi, maksasolujen lievä laajeneminen, johon liittyi sytoplasmassa esiintyneitä Haversin lamelleja sekä sytoplasmian vakuolisaatiota) ja tähän liittyen lisääntynyt metabolia.

Tsonisamidi ei ollut genotoksinen eikä sillä ole karsinogeenista vaikutusta.

Tsonisamidi aiheutti epämuodostumia hiirillä, rotilla ja koirilla, ja se aiheutti alkiokuolemaa apinoilla, kun sitä annosteltiin organogeneesivaiheen aikana ja kun tsonisamidiannokset ja emon plasmatasot olivat samat tai alhaisemmat kuin ihmisten hoitotasot.

Nuorten rottien toistuvien oraalisten annosten toksisuutta käsittelevässä tutkimuksessa, jossa altistusastot olivat samat kuin pediatriisilla potilailla havaitut (käytettäessä suositettua maksimiannosta), havaittiin kehon painon laskua ja munuaisten histopatologian ja kliinisen patologian parametrien sekä käyttäytymisen muutoksia. Munuaisten histopatologian ja kliinisen patologian parametrien muutosten katsottiin liittyvän tsonisamidin aiheuttamaan hiilihappoanhydraasin estoon. Vaikutukset tällä annostasolla olivat palautuvia toipumisvaiheessa. Korkeammalla annostasolla (2–

3-kertainen systeeminen altistus verrattuna terapeutiseen altistukseen) munuaisten histopatologiset vaikutukset olivat vaikeampia ja vain osittain palautuvia. Useimmat nuorilla rotilla havaitut haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin aikuisten rottien tsonisamidin toistuvien annosten toksisuutta koskevissa tutkimuksissa havaitut, mutta munuaisten tubulaarisia hyaliinilieriöitä ja transitionaalista hyperplasiaa havaittiin vain nuoria rottia koskevassa tutkimuksessa. Tällä suuremmalla annostasolla nuorilla rotilla todettiin kasvun, oppimisen ja kehittymisen parametrien laskua. Näiden vaikutusten katsottiin todennäköisesti liittyvän kehon painon laskuun ja tsonisamidin yliarvioituihin farmakologisiin vaikutuksiin suurimmalla siedetyllä annoksella.

Rotilla havaittiin keltarauhasten ja implantaatiokohtien lukumäärän vähenemistä altistustasoilla, jotka olivat samat kuin ihmisellä käytettävät terapeutiset maksimiannokset. Kolme kertaa suuremmilla altistustasoilla havaittiin epäsäännöllisiä estrussyklejä ja elävien sikiöiden vähentynyttä lukumäärää.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Zonisamide Mylan 25 mg ja 100 mg kapseli, kova

##### Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa  
Natriumlauryylisulfaatti  
Hydrogenoitu kasviöljy

##### Kapselin kuori

Titaanidioksidi (E171)  
Gelatiini

##### Painoväri

Sellakka  
Musta rautaoksidi (E172)  
Kaliumhydroksidi

#### Zonisamide Mylan 50 mg kapseli, kova

##### Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa  
Natriumlauryylisulfaatti  
Hydrogenoitu kasvisöljy

##### Kapselien kuoret

Titaanidioksidi (E171)  
Liivate

##### Painoväri

Sellakka  
Rautaoksidi, punainen (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

36 kuukautta.

## 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

### Zonisamide Mylan 25 mg ja 50 mg kapseli, kova

14, 28 ja 56 kapselia sisältäviä repäisylinjoilla varustettuja PVC-PVdC-/alumiiniläpipainopakkauksia pahvipakkauksessa.

### Zonisamide Mylan 100 mg kapseli, kova

28, 56, 98 ja 196 kapselia sisältäviä repäisylinjoilla varustettuja PVC-PVdC-/alumiiniläpipainopakkauksia pahvipakkauksessa.

56 × 1 kapselia pahvipakkauksissa kerta-annoksina repäisylinjoilla varustetuissa PVC-PVdC-/alumiiniläpipainopakkauksissa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

### Zonisamide Mylan 25 mg kapseli, kova

EU/1/16/1093/001

EU/1/16/1093/002

EU/1/16/1093/003

EU/1/16/1093/004

### Zonisamide Mylan 50 mg kapseli, kova

EU/1/16/1093/005

EU/1/16/1093/006

EU/1/16/1093/007

EU/1/16/1093/008

### Zonisamide Mylan 100 mg kapseli, kova

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 31. maaliskuuta 2016  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1. joulukuuta 2020

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## **LIITE II**

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

## **A ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

## **B TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset (PSUR)**

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

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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



### **LIITE III**

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zonisamide Mylan 25 mg kovat kapselit  
tsonisamidi

**2. VAIKUTTAVA AINE**

Yksi kova kapseli sisältää 25 mg tsonisamidia

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kovat kapselit

*Läpipainopakkaukset:*

14 kovaa kapselia

28 kovaa kapselia

56 kovaa kapselia

*Kerta-annosläpipainopakkaukset:*

14 × 1 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä  
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Zonisamide Mylan 25 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

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

**Läpipainopakkaus**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zonisamide Mylan 25 mg kovat kapselit  
tsonisamidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zonisamide Mylan 50 mg kovat kapselit  
tsonisamidi

**2. VAIKUTTAVA AINE**

Yksi kova kapseli sisältää 50 mg tsonisamidia

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kovat kapselit

*Läpipainopakkaukset:*

14 kovaa kapselia

28 kovaa kapselia

56 kovaa kapselia

*Kerta-annosläpipainopakkaukset:*

14 × 1 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä  
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Zonisamide Mylan 50 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

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

**Läpipainopakkaus**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zonisamide Mylan 50 mg kapseli, kova  
tsonisamidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zonisamide Mylan 100 mg kovat kapselit  
tsonisamidi

**2. VAIKUTTAVA AINE**

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg tsonisamidia

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kovat kapselit

*Läpipainopakkaukset:*

28 kovaa kapselia

56 kovaa kapselia

98 kovaa kapselia

196 kovaa kapselia

*Kerta-annosläpipainopakkaukset:*

56 × 1 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä  
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

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. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Zonisamide Mylan 100 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

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

**Läpipainopakkaus**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zonisamide Mylan 100 mg kapseli, kova  
tsonisamidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

**Zonisamide Mylan 25 mg kovat kapselit**  
**Zonisamide Mylan 50 mg kovat kapselit**  
**Zonisamide Mylan 100 mg kovat kapselit**  
tsonisamidi

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

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

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Zonisamide Mylan on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zonisamide Mylan -valmistetta
3. Miten Zonisamide Mylan -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zonisamide Mylan -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Zonisamide Mylan on ja mihin sitä käytetään**

Zonisamide Mylan -valmisteen vaikuttava aine on tsonisamidi. Sitä käytetään epilepsialääkkeenä.

Zonisamide Mylan -valmistetta käytetään sellaisten kohtausten hoidossa, jotka vaikuttavat aivojen yhteen osaan (partiaalinen kohtaus) ja joiden jälkeen saattaa tai ei saata esiintyä koko aivoihin vaikuttava kohtaus (sekundaarinen yleistyminen).

Zonisamide Mylan -valmistetta voidaan käyttää:

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

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zonisamide Mylan -valmistetta**

**Älä ota Zonisamide Mylan -valmistetta**

- jos olet allerginen tsonisamidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet allerginen muille sulfonamidilääkkeille. Esim. sulfonamidiantibiootit, tiatsididiureetit ja sulfonyyliureaa sisältävät diabeteslääkkeet.

**Varoitukset ja varotoimet**

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

Pienellä määrällä epilepsialääkkeillä kuten tsonisamidilla hoidettuja ihmisiä on ollut ajatuksia itsensä vahingoittamisesta tai tappamisesta. Jos sinulla on koska tahansa tällaisia ajatuksia, ota heti yhteyttä lääkäriisi.

## **Tsonisamidi-hoidon yhteydessä esiintyviä vaikeita ihottumia, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä.**

Zonisamide Mylan -valmisteen käyttö voi nostaa veren ammoniakkipitoisuutta, mikä saattaa vuorostaan aiheuttaa muutoksia aivojen toimintaan erityisesti, jos käytät samanaikaisesti myös muita ammoniakkipitoisuutta mahdollisesti nostavia lääkkeitä (esimerkiksi valproaattia), sinulla on perinnöllinen sairaus, minkä takia ammoniakkaa kerääntyy elimistöön liikaa (ureakierron häiriö), tai sinulla on maksan toiminnan häiriö. Kerro lääkärille välittömästi, jos tunnet olevasi epätavallisen uneliais tai tokkurainen.

Keskustele lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Zonisamide Mylan -valmistetta, jos:

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

Jos mikä tahansa näistä pätee sinuun, kerro siitä lääkärillesi ennen kuin otat Zonisamide Mylan -valmistetta.

### **Lapset ja nuoret**

Keskustele lääkärin kanssa seuraavista riskeistä:

#### Lasten yllälämpenemisen ja kuivumisen ehkäiseminen

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

Kun lapsesi ottaa Zonisamide Mylan -valmistetta:

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

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

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

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

- Kehon paino: sinun on tarkkailtava lapsesi painoa joka kuukausi ja keskusteltava lääkärisi kanssa välittömästi, jos lapsesi paino ei nouse riittävästi. Zonisamide Mylan -valmistetta ei suositella alipainoisille tai huonon ruokahalun omaaville lapsille, ja sitä on käytettävä varoen alle 20 kg painaville lapsille.
- Veren happotason nousu ja munuaiskivet: vähennä näitä riskejä varmistamalla, että lapsesi juo riittävästi vettä eikä ota mitään muita lääkkeitä, jotka voisivat aiheuttaa munuaiskiviä (ks. Muut lääkevalmisteet). Lääkäri tarkkailee lapsesi bikarbonaattitasoja ja munuaisia (ks. myös kohta 4).

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

### **Muut lääkevalmisteet ja Zonisamide Mylan**

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

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

### **Zonisamide Mylan ruuan ja juoman kanssa**

Zonisamide Mylan voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

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

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

Käytä Zonisamide Mylan -valmistetta raskauden aikana ainoastaan silloin, jos lääkärisi määrää sinua tekemään niin. Tutkimus on osoittanut syntymän aikana saatujen vaurioiden suurempaa riskiä epilepsialääkkeitä ottavien naisten lapsilla. Lapsen kohdistuvien syntymävikojen tai hermoston kehitykseen liittyvien häiriöiden (aivojen kehityshäiriöiden) riskiä Zonisamide Mylan- valmisteen raskauden aikaisen käytön jälkeen ei tunneta. Eräs tutkimus osoitti, että raskauden aikana tsonisamidihoidon saaneiden äitien vauvat olivat odotettua pienempiä raskausviikkoihin nähden verrattuna vauvoihin, joiden äitejä hoidettiin pelkällä lamotrigiinilla. Varmista, että olet saanut kaikki tarvittavat tiedot tsonisamidin riskeistä ja hyödyistä epilepsian hoidossa raskauden aikana.

Älä imetä Zonisamide Mylan -hoidon aikana äläkä yhteen kuukauteen Zonisamide Mylan -valmisteen käytön lopettamisen jälkeen.

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

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

### **Zonisamide Mylan sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) yhdessä kapselissa eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **3. Miten Zonisamide Mylan -valmistetta otetaan**

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

#### **Suosittelut aikuisten annos**

##### **Kun otat Zonisamide Mylan -valmistetta ainoana epilepsialääkkeenä:**

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

##### **Kun otat Zonisamide Mylan -valmistetta muiden epilepsialääkkeiden kanssa:**

- Tavallinen aloitusannos on 50 mg vuorokaudessa jaettuna kahteen samansuuruiseen 25 mg:n annokseen.
- Sitä saatetaan lisätä korkeintaan 100 mg:n annoksilla 1–2 viikon välein.
- Suositeltu vuorokausiannos on 300–500 mg.
- Joillakin ihmisillä vaste saadaan aikaan pienemmillä annoksilla. Annosta voidaan suurentaa hitaammin, jos sinulla esiintyy haittavaikutuksia, olet iäkäs tai jos sinulla on munuais- tai maksaongelmia.

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

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

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

Jos sinusta tuntuu, että Zonisamide Mylan -valmisteen vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärillesi tai apteekkiin.

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

##### **Jos otat enemmän Zonisamide Mylan -valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos olet ottanut enemmän Zonisamide Mylania kuin sinun pitäisi, kerro siitä hoitajallesi (sukulaiselle tai ystävälle), lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle välittömästi, tai ota yhteys lähimmän sairaalan ensiapupoliklinikkaan ja ota lääke mukaasi. Saatat tulla uneliaaksi tai saatat menettää tajuntasi. Sinulla voi myös esiintyä pahoinvointia, mahakipua, lihasnykäyksiä, silmien liikehäiriöitä, pyöräytystä,



sydämen lyöntien hidastumista sekä hengityksen ja munuaisten toiminnan heikkenemistä. Älä yritä ajaa.

#### **Jos unohdat ottaa Zonisamide Mylan -valmistetta**

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

#### **Jos lopetat Zonisamide Mylan -valmisteen ottamisen**

- Zonisamide Mylan on tarkoitettu pitkäkestoisesti käytettäväksi lääkkeeksi. Älä pienennä annostasi tai lopeta lääkkeesi käyttöä, ellei lääkärisi niin määrää.
- Jos lääkärisi neuvoo sinua lopettamaan Zonisamide Mylan -valmisteen ottamisen, annostasi pienennetään vähitellen uusien kohtausten vaaran vähentämiseksi.

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

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

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

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

#### **Ota välittömästi yhteys lääkäriisi, jos:**

- sinulla on hengitysvaikeuksia, kasvojen, huulten tai kielen turvotusta, taikka vakava ihottuma, sillä nämä oireet saattavat olla merkki siitä, että sinulla on vakava allerginen reaktio.
- sinulla esiintyy merkkejä ylikuumenemisestä – korkea kehon lämpö, mutta vain vähän tai ei lainkaan hikoilua, nopea sydämen lyönti ja hengitys, lihaskouristukset ja sekavuus.
- sinulla on itsesi vahingoittamista tai itsemurhaa koskevia ajatuksia. Pienellä määrällä epilepsialääkkeiden, mukaan lukien Zonisamide Mylan, käyttäjistä on todettu itsetuhoisia ajatuksia (ajatuksia itsensä vahingoittamisesta tai itsemurhasta).
- sinulla on lihaskipuja tai heikotuksen tunnetta, sillä tämä saattaa olla merkki epänormaalia lihasten rappeutumisesta, mistä voi olla seurauksena munuaisvaikeudet.
- sinulle ilmaantuu äkillinen selkä- tai vatskipu, sinulla on kipua virtsatessa tai jos huomaat verta virtsassasi, sillä tämä saattaa olla merkki munuaiskivistä.
- sinulle ilmaantuu silmävaivoja, kuten silmäkipua tai näön sumentumista, kun otat tsonisamidia.

#### **Ota mahdollisimman nopeasti yhteys lääkäriisi, jos:**

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

Lääkärisi saattaa päättää, että sinun on lopetettava Zonisamide Mylan -valmisteen käyttäminen.

Zonisamide Mylan -valmisteen yleisimmät haittavaikutukset ovat lieviä. Niitä esiintyy hoidon ensimmäisen kuukauden aikana, ja ne vähenevät tavallisesti hoidon jatkuessa. Iältään 6–17-vuotiailla lapsilla haittavaikutukset olivat alla kuvattujen kaltaisia, paitsi seuraavissa tapauksissa: keuhkokuume, kuivuminen, vähentynyt hikoilu (yleinen) ja epänormaali maksaentsyymitasot (melko harvinainen), keskikorvan tulehdus, kipeä kurkku, tulehdukset onteloissa ja rinnassa, yskä, verenvuoto nenästä, vuotava nenä, vatsakivut, oksentelu, ihottuma, rohtuma ja kuume.

### **Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä 10 ihmisestä)**

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

### **Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä 10 ihmisestä)**

- univaikeudet, oudot tai epätavalliset ajatukset, ahdistuneisuuden tai emotionaalisuuden tunne.
- ajatuksen hidastuminen, keskittymiskyvyn puute, epänormaali puhe, epänormaalit ihotuntemukset (muurahaisia iholla), vapina, tahattomat silmänliikkeet.
- munuaiskivet.
- ihottumat, kutina, allergiset ihoreaktiot, kuume, väsymys, flunssan kaltaiset oireet, kaljuuntuminen.
- mustelma (katkenneiden ihoverisuonien verenvuodon aiheuttama pieni mustelma).
- painonlasku, pahoinvointi, ruuansulatushäiriö, mahakivut, ripuli (löysä uloste), ummetus.
- jalkojen turvotus.
- oksentelu.
- mielialan vaihtelut.
- kohonnut veren kreatiniinitaso (kuona-aine, jonka pitäisi yleensä poistua munuaisten kautta).
- maksaentsyymien lisääntynyt määrä veressä.

### **Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä 100 ihmisestä)**

- vihaisuus, aggressio, itsemurha-ajatukset, itsemurhayritys.
- sappirakkotulehdus, sappikivet.
- virtsarakkokivet.
- keuhkoinfektio/-tulehdus, virtsatieinfektiot.
- veren alhainen kaliumintaso, kouristukset/kohtaukset.
- hengityshäiriöt,
- hallusinaatiot,
- epänormaalit virtsan testit.

### **Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä 10 000 ihmisestä)**

- muistinmenetykset, syvä tajuttomuus, maligni neuroleptioireyhtymä (kykenemättömyys liikkua, hikoilu, kuume, inkontinenssi), epileptinen sarjakohtaus (pidentyneet tai toistuvat epileptiset kohtaukset).
- hengästyneisyys, keuhkotulehdus.
- haimatulehdukset (kovat maha- tai selkäkivut).
- maksavaivoja, munuaisten vajaatoiminta.
- vakavat ihottumat tai ihon hilseily (voit samanaikaisesti tuntea itsesi huonovointiseksi tai sinulle voi nousta kuume).
- epänormaali lihasten rappeutuminen (voit tuntea kipua tai heikotusta lihaksissasi), mistä voi olla seurauksena munuaisongelmat.
- turvonneita rauhasia, verisairauksia (verisolujen lukumäärän väheneminen, mikä voi tehdä infektion todennäköisemmäksi ja tehdä sinut kalpeaksi, voit tuntea itsesi väsyneeksi ja kuumeiseksi ja saatat saada mustelmia tavallista helpommin).
- hikoilun vähentyminen, ylikuumeneminen.
- ongelmia virtsan kanssa
- verikokeessa näkyvä lisääntynyt kreatiiniinifosfokinaasin tai virtsan määrä veressä
- epänormaalit tulokset maksan toimintatesteistä.
- glaukooma, joka on silmänpainetta suurentava silmän nestekertymä. Merkkejä glaukoomasta voivat olla silmäkipu, näön sumentuminen ja näön heikkeneminen.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Zonisamide Mylan -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja rasiassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Zonisamide Mylan sisältää

Zonisamide 25 mg kapseli, kova

Vaikuttava aine on tsonisamidi. Yksi kapseli sisältää 25 mg tsonisamidia.

Muut aineet ovat:

- kapselin sisältö: mikrokiteinen selluloosa, hydrogenoitu kasviöljy ja natriumlauryylisulfaatti.
- kapselin kuori: gelatiini ja titaanidioksidi (E171)
- painoväri: sellakka, musta rautaoksidi (E172) ja kaliumhydroksidi.

Zonisamide 50 mg kapseli, kova

Vaikuttava aine on tsonisamidi. Yksi kapseli sisältää 50 mg tsonisamidia.

Muut aineet ovat:

- kapselin sisältö: mikrokiteinen selluloosa, hydrogenoitu kasvisöljy ja natriumlauryylisulfaatti
- kapselin kuori: gelatiini ja titaanidioksidi (E171)
- painoväri: sellakka ja punainen rautaoksidi (E172)

Zonisamide 100 mg kapseli, kova

Vaikuttava aine on tsonisamidi. Yksi kapseli sisältää 100 mg tsonisamidia.

Muut aineet ovat:

- kapselin sisältö: mikrokiteinen selluloosa, hydrogenoitu kasvisöljy ja natriumlauryylisulfaatti
- kapselin kuori: gelatiini ja titaanidioksidi (E171)
- painoväri: sellakka, musta rautaoksidi (E172) ja kaliumhydroksidi

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Zonisamide Mylan 25 mg kovissa kapseleissa on valkoinen runko ja valkoinen korkki, jossa mustalla merkintä ”Z 25”. Kapseli sisältää valkoista/melkein valkoista jauhetta.

Zonisamide Mylan 50 mg kovissa kapseleissa on valkoinen runko ja valkoinen korkki, jossa punaisella merkintä ”Z 50”. Kapseli sisältää valkoista/melkein valkoista jauhetta.

Zonisamide Mylan 100 mg kovissa kapseleissa on valkoinen runko ja valkoinen korkki, jossa mustalla merkintä ”Z 100”. Kapseli sisältää valkoista/melkein valkoista jauhetta.

Zonisamide Mylan 25 mg ja 50 mg ovat saatavilla 14, 28, 56 kapselin läpipainopakkauksissa ja 14 × 1 kerta-annoskapselin repäisylinjoilla varustetuissa läpipainopakkauksissa.

Zonisamide Mylan 100 mg on saatavilla 28, 56, 98 ja 196 kapselin läpipainopakkauksissa ja 56 × 1 kerta-annoskapselin repäisylinjoilla varustetuissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole saatavissa.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: + 370 5 205 1288

### **България**

Майлан ЕООД  
Тел.: + 359 2 44 55 400

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel.: + 36 1 465 2100

### **Danmark**

Viartis ApS  
Tlf: + 45 28 11 69 32

### **Malta**

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

### **Deutschland**

Viartis Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

Viartis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

### **Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 210 993 6410

### **Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: + 43 1 416 2418

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

Viartis Santé  
Tél: + 33 4 37 25 75 00

### **Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**Hrvatska**

Viatri 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

**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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatri Oy  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

**Sverige**

Viatri AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: + 353 18711600

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

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