

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zonisamide STADA 50 mg kovat kapselit  
Zonisamide STADA 100 mg kovat kapselit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Zonisamide Stada 50 mg kovat kapselit:  
Yksi kova kapseli sisältää 50 mg tsonisamidia.

Zonisamide Stada 100 mg kovat kapselit:  
Yksi kova kapseli sisältää 100 mg tsonisamidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Zonisamide Stada 50 mg:  
Noin 16 mm, valkoinen läpinäkymätön runko-osa ja harmaa läpinäkymätön pää, sisältää valkoista jauhetta.

Zonisamide Stada 100 mg:  
Noin 19 mm, valkoinen läpinäkymätön runko-osa ja punainen läpinäkymätön pää, sisältää valkoista jauhetta.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Zonisamide Stada on tarkoitettu:

- monoterapiaksi aikuisille äskettäin diagnosoiduille epilepsiapotilaille paikallisalkuisten kohtausten, joihin joko liittyy tai ei liity toissijainen yleistyminen, hoitoon (ks. kohta 5.1)
- liittämissä hoidoksi 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*

Tsonisamidia 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.

##### *Hoidon keskeyttäminen*

Kun tsonisamidihoito 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	
<b>Monoterapia –</b> 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> - yhdessä CYP3A4- indusoidijien kanssa (ks. kohta 4.5)	<b>Viikko 1</b> 50 mg/vrk (jaettuna kahteen annokseen)	<b>Viikko 2</b> 100 mg/vrk (jaettuna kahteen annokseen)	<b>Viikko 3–5</b> Nosta annosta viikon välein 100 mg kerrallaan	300–500 mg vuorokaudessa (kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen annokseen).
- ilman CYP3A4- indusoidijia; tai munuaisten tai maksan vajaatoimintaan liittyen	<b>Viikko 1+2</b> 50 mg/vrk (jaettuna kahteen annokseen)	<b>Viikko 3+4</b> 100 mg/vrk (jaettuna kahteen annokseen)	<b>Viikko 5–10</b> Nosta annosta kahden viikon välein korkeintaan 100 mg kerrallaan	300–500 mg vuorokaudessa (kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen annokseen). Joillakin potilailla hoitovaste saadaan pienemmällä annoksilla.

Tsonisamidin yleiset annostussuositukset erityisryhmillä

*Pediatriset potilaat (vähintään 6-vuotiaat)*

*Annoksen asteittainen suurentaminen ja ylläpitoannos*

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

Lääkärien on kiinnitettävä pediatristen potilaiden ja näiden vanhempien/hoitajien huomio (pakkausselosteessa annettuihin) ohjeisiin lämpöhalvauksen ehkäisemisestä (ks. kohta 4.4 Pediatriset potilaat).

**Taulukko 2. Pediatriset (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
Liitännäis hoito - yhdessä CYP3A4- indusoidijien 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- indusoidijia	<b>Viikot 1+2</b> 1 mg/kg/vrk (kerran vuorokaudessa)	<b>Viikot ≥ 3</b> Nosta annosta <b>kahden viikon välein</b> 1 mg/kg kerrallaan	6–8 mg/kg/vrk (kerran vuorokaudessa)

**Huom.:**

<sup>a</sup> 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 Zonisamide Stada -valmisteen myytävänä olevien kapselivahvuuksien avulla ei aina ole mahdollista. Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa pyöristää tsonisamidin kokonaisannos ylöspäin tai alaspäin lähimpään Zonisamide Stada -valmisteen myytävänä olevien kapselivahvuuksien (50 mg ja 100 mg) avulla saavutettavaan annokseen.

*Hoidon lopettaminen*

Kun tsonisamidihoito 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. Pediatriset (vähintään 6-vuotiaat) potilaat – annoksen suositeltu pienentäminen titraamalla**

Paino	Piennä 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*

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

*Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita tulee hoitaa varoen, sillä tsonisamidin käytöstä näillä potilailla on vain vähän tietoa ja tsonisamidin tavallista hitaampi titraaminen voi olla välttämätöntä.

Koska tsonisamidi ja sen metaboliitit erittyvät munuaisten kautta, lääkkeen antaminen tulee lopettaa potilailla, joille kehittyä 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 vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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 tsonisamidin tavallista hitaampi asteittainen säätäminen voi olla välttämätöntä.

#### Antotapa

Zonisamide Stada kovat kapselit otetaan suun kautta.

#### Ruokailun vaikutus

Zonisamide Stada kovat kapselit voidaan ottaa joko ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa (ks. kohta 5.2).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, sulfonamideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

#### Selittämätön ihottuma

**Zonisamide Stada -hoidon yhteydessä esiintyy vakavia ihottumia, mukaan luettuna Stevens-Johnsonin oireyhtymä -tapauksia.**

Tsonisamidin antamisen lopettamista tulee harkita sellaisilla potilailla, joille kehittyä muutoin selittämätön ihottuma. Kaikkia potilaita, joille kehittyä 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 liittänohoitona 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 potilailla. Oireita voivat olla äkillinen näöntarkkuuden heikkeneminen ja/tai silmäkipu. Silmälöydöksiä voivat olla myopia, etukammion madaltuminen, silmän verokkyys (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 tsonisamidihoidon aloittamisesta. Hoitona ovat 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 tsonisamidihoidoa annetaan potilaille, joilla on aiemmin ollut silmänsairauksia.

### Itsetuhoajatukset ja -käyttäytyminen

Epilepsialääkkeiden käyttäjillä on raportoitu itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä lääkkeen käyttötarkoituksesta riippumatta. Satunnaistettujen, plasebokontrolloitujen epilepsialäketutkimusten 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 munuaiskivien muodostumisen vaara siihen liittyvine merkkeineen ja oireineen, kuten munuaiskoliikki, munuaiskipu tai kylkikipu. Munuaiskivitauti saattaa aiheuttaa kroonisen munuaisvaurion. Munuaiskivitautin riskitekijöitä ovat aikaisemmin esiintynyt munuaiskivien muodostuminen, suvussa aikaisemmin esiintynyt munuaiskivitauti ja hyperkalsiuria. Mikään näistä riskitekijöistä ei luotettavasti ennakoiki munuaiskivien muodostumista tsonisamidihoidon aikana. Lisäksi vaara saattaa olla suurentunut potilailla, jotka saavat muuta munuaiskivitautiin liittyvää lääkitystä. Nesteytyksen lisääminen ja suurehkot virtsamäärät saattavat vähentää munuaiskivien muodostumisen vaaraa, erityisesti potilailla, joilla on niille altistavia riskitekijöitä.

### Metabolinen asidoosi

Tsonisamidihoidon liittyy hyperkloreminen metabolinen asidoosi ilman anionivajetta (eli seerumin bikarbonaatin väheneminen alle normaalin viitearvon, kun kroonista respiratorista alkalosia 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 metaboliniseen asidoosiin viittaavia oireita. Jos metabolinen asidoosi kehittyy ja on pitkäkestoinen, tulee harkita tsonisamidiannoksen pienentämistä tai annostelun lopettamista (asteittain lopettamalla tai hoitoannosta vähentämällä), koska se voi johtaa osteopenian kehittymiseen. Jos

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

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

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 hyperammonemian enkefalopatian mahdollisuutta ja määrittää veren ammoniakkipitoisuus.

#### Lämpöhalvaus

Hikoilun vähentymistä ja kehonlämmön nousua on raportoitu pääasiassa lapsipotilailla (ks. täydellinen varoitus kohdasta 4.4 Pediatriset 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 Pediatriset potilaat).

#### Haimatulehdus

Tsonisamidihoidon 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.

#### Rabdomyolyyysi

Tsonisamidihoidon 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, tulee käyttää tehokasta ehkäisyä tsonisamidihoidon aikana ja yhden kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.6.). Tsonisamidihoidon 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. Tsonisamidihoidon 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 tsonisamidihoidon 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 tsonisamidia. Tsonisamidilla potilaitaan hoitavien lääkärin tulee varmistaa, että potilaille on annettu tietoa asianmukaisen, tehokkaan ehkäisyn tarpeesta, ja lääkäriin 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 Pediatriset potilaat).

### **Pediatriset 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 ylikuumentumisen ja dehydraation estäminen

Tsonisamidi voi saada lapset hikoilemaan vähemmän ja ylikuumentumaan. 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 oksibutyiniini).

#### **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. Lääkärin 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 pediatria potilaiden ja näiden vanhempien/huoltajien huomio pakkausseosteissa annettuihin ohjeisiin lasten lämpöhalvauksen ja ylikuumentumisen 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 munuaiskivitautiin 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-glutamylitransferaasin (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 lumelääker ryhmään verrattuna.

#### Apuaineet

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-entsymeihin

*In vitro* -tutkimukset, joissa käytettiin ihmisen maksamikrosomeja, osoittavat olematonta tai vähäistä (< 25 %) sytokromi P450-isotsyymien, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 tai 3A4 inhibitiota tsonisamiditasoilla, 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 karbamatsepiinin, fenytoiinin, etinyyliestradiolin 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 ehkäisyvalmisteet*

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).

Pediatriisille potilaille tsonisamidia ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden hiilihappoanhydraasin estäjien kuten esim. topiramaatin tai asetatsolamidin kanssa (ks. kohta 4.4 Pediatriiset 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 tsonisamidihoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa, tai kun tsonisamidiannosta muutetaan potilailla, jotka saavat myös lääkevalmisteita, jotka ovat P-gp-substraatteja (esim. digoksiini, kinidiini).

### Lääkevalmisteiden mahdolliset tsonisamidiin vaikuttavat interaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa lamotrigiiniin samanaikainen annostelu ei aiheuttanut ilmeisiä vaikutuksia tsonisamidin farmakokinetiikkaan. Tsonisamidin yhdistäminen muihin lääkevalmisteisiin, joiden käyttö saattaa aiheuttaa virtsatiekiviä, saattaa lisätä munuaiskivien 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 indusioivia lääkkeitä kuten fenytoiinia, karbamatsepiinia ja fenobarbitonia. Näiden vaikutusten kliininen merkitys on epäodennäköistä kun tsonisamidi liitetään käytössä olevaan hoitoon. Tsonisamidin pitoisuuksissa voi kuitenkin tapahtua muutoksia, jos samanaikaisesti annettavien CYP3A4:ää indusioivien 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 inhibiatio:** 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.

### **Pediatriiset potilaat**

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

## **4.6 Hede lmällisyys, 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.

Tsonisamidihoitoa 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 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 hedelmällisyydessä (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 neuvoa 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 markkinoille tulon 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, virtsatieinfektio	
<b>Veri ja imukudos</b>		Mustelma		Agranulosytoosi, aplastinen anemia, leukosytoosi, leukopenia, lymfadenopatia, pansytopenia, trombositopenia
<b>Immuunijärjestelmä</b>		Yliherkkyys		Lääkeaine-yliherkkysoireyhtymä, lääkeihottuma, johon liittyy eosinofilia ja systeemisiä oireita
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Ruokahaluttomuus		Hypokalemia	Metabolinen asidoosi, renaalinen tubulaarinen asidoosi

<b>Elinjärjestelmän luokka</b> (MedDRA:n terminologia)	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Levottomuus, ärsyyntyneisyys, 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, puhehäiriö, vapina	Kouristukset	Amnesia, syvä tajuttomuus, grand mal -kohtaukset, myasteeninen oireyhtymä, pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä, status epilepticus
<b>Silmät</b>	Diplopia			Ahdaskulmaglaukooma, silmäkipu, myopia, näön sumentuminen, näöntarkkuuden heikentyminen
<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 virtsatiet</b>		Munuaiskivitauti	Virtsatiekivet	Hydronefroosi, munuaisten vajaatoiminta, epänormaali virtsa
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Uupumus, flunssan kaltainen sairaus, kuume, perifeerinen turvotus		
<b>Tutkimukset</b>	Alentunut bikarbonaattitaso	Painonlasku		Kohonnut veren kreatiinifosfokinaasi, kohonnut veren kreatiniini,

Elinjärjestelmän luokka (MedDRA:n terminologia)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
				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 satunnais-tetussa, kontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, jossa verrattiin tsonisamia pitkävaikutteiseen karbamatsapiiniin**

Elinjärjestelmän luokka (MedDRA:n terminologia*)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
<b>Infektiot</b>			Virtsatieinfektio, keuhkokuume
<b>Veri ja imukudos</b>			Leukopenia, trombositopenia
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</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>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>Elinjärjestelmän luokka</b> (MedDRA:n terminologia*)	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>
<b>Tutkimukset</b>	Bikarbonaattitason lasku	Painon lasku, kohonnut verenkreatiniini-fosfokinaasi, kohonnut alaniini-aminotransferaasi, kohonnut aspartaatti-aminotransferaasi	Virtsakokeen poikkeava tulos

\* 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 lumelääkekontrolloidussa 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 / 1000 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 tsonisamidia kontrolloidussa tutkimuksessa 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 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 raportointiheyttä (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 viivästy.

##### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

## 4.9 Yliannostus

Vahingossa otettuja ja tarkoituksellisia yliannostuksia on esiintynyt aikuisilla ja lapsilla. Joissakin tapauksissa yliannostukset ovat olleet oireettomia, erityisesti silloin kun oksentaminen tai mahahuuhtelu 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 mahahuuhtelulla tai potilasta oksennuttamalla noudattaen tavanomaisia varoimenpiteitä hengitysteiden avoimina 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 aktiiviteetin. 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 sähkösin 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 karbamatsapiinia tai 300 mg tsonisamidia. Kohtauksia saaneiden tutkimushenkilöiden annokset nostettiin seuraavalle tasolle joko 800 mg karbamatsapiinia tai 400 mg tsonisamidia. Niiden tutkimushenkilöiden, jotka edelleen saivat kohtauksia, annokset nostettiin suurimmalle mahdolliselle tasolle joko 1200 mg karbamatsapiinia 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>tsonis amidi</b>	<b>karbamats e piini</b>		
<b>n (ITT ryhmä)</b>	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 tonisklooninen	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 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 kohtausten 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 lisääntynyt 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 oraalisesti saavutettavuuteen, 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 kantalääkkeen bentsisoksatsoli-renkaan pelkistävän pilkkoutumisen kautta CYP3A4:n avulla jolloin muodostuu 2-sulfamoyyliasetyyylifenolia (SMAP), sekä myös N-asetylaation kautta. Kantalääke 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 vakaa 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 vakaa tilan annostelun aikana. Minkään epilepsialääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa, CYP3A4-indusioijat mukaan lukien.

#### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

#### *Erityiset potilasryhmät*

*Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla* 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 vajaatoimintaa sairastavat potilaat:* Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tsonisamidin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu riittävästi.

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

*Pediatriiset 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 sytoplasman 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 altistustasot 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 rotia 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 terapeutit maksimiannokset. Kolme kertaa suuremmilla altistustasoilla havaittiin epäsäännöllisiä estrussyklejä ja elävien sikiöiden vähentynyttä lukumäärää.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa

Krospovidoni

Hypromelloosi

Makrogoli 3350

Natriumstearyyliifumaraatti

#### Kapselin kuoren koostumus: runko

Titaanidioksidi (E171)

Liivate

#### Kapselin kuoren koostumus: kansi

Titaanidioksidi (E171)

Liivate

50 mg kapselit sisältävät lisäksi:

Musta rautaoksidi (E172)

100 mg kapselit sisältävät lisäksi:

Erytrosiini (E127)

Patenttisininen V (E131)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

Zonisamide Stada 50 mg kovat kapselit: 36 kuukautta

Zonisamide Stada 100 mg kovat kapselit: 36 kuukautta

### **6.4 Säilytys**

50 mg: Säilytä alle 30 °C.

100 mg: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Zonisamide Stada 50 mg: PVC/PE-EVOH-PE/PCTFE-alumiiniläpipainopakkaukset, pakkaus koot 28 ja 56 kovaa kapselia

Zonisamide Stada 100 mg: PVC/PE-EVOH-PE/PCTFE-alumiiniläpipo-inopakkaukset, pakkauskoot 28, 56, 98 ja 196 kovaa kapselia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

50 mg: 33305

100 mg: 33306

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4.4.2016

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.3.2021

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

9.3.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zonisamide STADA 50 mg hårda kapslar  
Zonisamide STADA 100 mg hårda kapslar

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Zonisamide Stada 50 mg hårda kapslar:  
Varje hård kapsel innehåller 50 mg zonisamid.

Zonisamide Stada 100 mg hårda kapslar:  
Varje hård kapsel innehåller 100 mg zonisamid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

Zonisamide Stada 50 mg:  
Cirka 16 mm, vit ogenomskinlig kropp och grått ogenomskinligt lock, innehållande vitt pulver.

Zonisamide Stada 100 mg:  
Cirka 19 mm, vit ogenomskinlig kropp och rött ogenomskinligt lock, innehållande vitt pulver.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Zonisamide Stada är indicerat som:

- monoterapi i behandlingen av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering hos vuxna med nydiagnostiserad epilepsi (se avsnitt 5.1)
- tilläggsbehandling i behandlingen av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar och barn i åldern 6 år och äldre.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering-vuxna

##### *Underhållsdosering och upptrappning*

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

##### *Utsättande*

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

##### **Tabell 1. Vuxna – Rekommenderad dos upptrappning och underhållsregim**

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

#### Allmänna doseringsrekommendationer för zonisamid i särskilda patientpopulationer

##### Pediatrik population (i åldern 6 år och äldre)

##### Upptrappning och underhållsdosering

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

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

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

Behandlingsregim	Titreeringsfas		Vanlig underhållsdos	
	Vecka 1	Vecka 2 till 8	Patienter som väger 20 till 55 kg <sup>a</sup>	Patienter som väger >55 kg
Tilläggsbehandling - med CYP3A4- inducerande medel (se avsnitt 4.5)	1 mg/kg/dag (en gång dagligen)	Öka med <b>vecko intervall</b> i steg om 1 mg/kg	6 till 8 mg/kg/dag (en gång dagligen)	300–500 mg/dag (en gång dagligen)
- utan CYP3A4- inducerande medel	Vecka 1+2 1 mg/kg/dag (en gång dagligen)	Vecka ≥3 Öka med <b>två veckors intervall</b> i steg om 1 mg/kg	6 till 8 mg/kg/dag (en gång dagligen)	300–500 mg/dag (en gång dagligen)

##### **Obs!**

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

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

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

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

#### *Utsättande*

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

**Tabell 3. Pediatrik population (i åldern 6 år och äldre) – rekommenderat nedtitringsschema**

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

#### **Obs!**

\* Alla doser ges en gång dagligen.

#### *Äldre*

Försiktighet bör iaktas vid inledande av behandlingen av äldre patienter eftersom informationen om användning av zonisamid till dessa patienter är begränsad. Ordinerande läkare skall även beakta zonisamid säkerhetsprofil (se avsnitt 4.8).

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

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

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

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

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

#### Administreringssätt

Zonisamide Stada hårda kapslar är avsedda för oral användning.

#### Effekten av födointag

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

### 4.3 Kontraindikationer

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Oförklarliga hudutslag

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

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

#### Utsättningsanfall

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

#### Reaktioner på sulfonamider

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

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

#### Akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

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

#### Suicidtankar och självmordsbeteende

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

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



### Njursten

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

### Metabolisk acidosis

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

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

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

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

### Värmeslag

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

### Pankreatit

För patienter, som behandlas med zonisamid och som utvecklar kliniska tecken och symtom på pankreatit, rekommenderas övervakning av pankreaslipas och amylas. Vid tydlig pankreatit och i brist

på annan uppenbar orsak rekommenderas att utsättande av zonisamid övervägs och lämplig behandling inleds.

### Rabdomyolys

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

### Kvinnor i fertil ålder

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

### Kroppsvikt

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

### **Pediatrik population**

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

### *Värmeslag och dehydrering*

#### Prevention av överhettning och dehydrering hos barn

Zonisamid kan göra att barn svettas mindre och blir överhettade och om barnet inte behandlas kan detta leda till hjärnskador och dödsfall. Barn är mest utsatta, särskilt i varmt väder.

När ett barn tar zonisamid:

- ska barnet hållas svalt, särskilt i varmt väder.
- ska barnet undvika kraftig ansträngning, särskilt i varmt väder.
- ska barnet dricka mycket kallt vatten.
- barnet ska inte ta något av dessa läkemedel: karbanhydrashämmare (som topiramid och acetazolamid) och antikolinerga medel (som klomipramin, hydroxyzin, difenhydramin, haloperidol, imipramin och oxybutynin).

#### **OM NÅGOT AV FÖLJANDE INTRÄFFAR BEHÖVER BARNET AKUT LÄKARVÅRD:**

Huden känns mycket varm med liten eller ingen svettning, eller barnet blir förvirrat eller får muskelkramper, eller barnets hjärtslag eller andning blir mycket snabba.

- Ta med barnet till en sval, skuggig plats.

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Håll barnets hud sval med vatten.</li><li>• Ge barnet kallt vatten att dricka.</li></ul> |
|--|

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

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

#### *Kroppsvikt*

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

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

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

#### *Metabolisk acidosis*

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

Zonisamid skall inte användas till barn som samtidigt behandlas med karbanhydrashämmare såsom topiramater eller acetazolamid (se avsnitt 4.5).

#### *Njurstenar*

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

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

#### *Leverdysfunktion*

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

#### *Kognition*

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

#### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

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

#### Zonisamids inverkan på cytokrom P450-enzym

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

#### Zonisamids potential att påverka andra läkemedel

##### *Antiepileptika*

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

##### *P-piller*

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

##### *Karbanhydrashämmare*

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

Zonisamid skall inte användas till barn som samtidigt behandlas med karbanhydrashämmare såsom topiramid eller acetazolamid (se avsnitt 4.4 Pediatrik population).

##### *P-gp-substrat*

En studie *in vitro* visar att zonisamid är en svag hämmare av P-gp (MDR1) med IC<sub>50</sub> om 267 µmol/l och teoretiskt har zonisamid potential att påverka farmakokinetiken hos substanser som är P-gp substrat. Försiktighet bör iaktas vid inledande eller utsättande av zonisamidbehandling eller ändring av zonisamiddosen till patienter vilka även behandlas med läkemedel som är P-gp-substrat (t.ex. digoxin, kinidin).

#### Potentiella läkemedelsinteraktioner som påverkar zonisamid

Samtidig administrering av lamotrigin hade ingen märkbar effekt på zonisamids farmakokinetik vid kliniska studier. Användning av zonisamid samtidigt med andra läkemedel, som kan ge upphov till

urolithiasis, kan öka risken för njursten. Samtidig administrering av sådana läkemedel skall därför undvikas.

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

- **Enzyminducering:** Exponeringen för zonisamid är lägre hos patienter med epilepsi som behandlas med CYP3A4-inducerande medel såsom fenytoin, karbamazepin och fenobarbiton. Det är osannolikt att detta har klinisk betydelse när zonisamid läggs till en befintlig behandling. Förändringar i zonisamidkoncentrationen kan emellertid inträffa om ett samtidigt administrerat CYP3A4-inducerande antiepileptikum eller annat läkemedel utsätts, dosjusteras eller introduceras. En dosjustering av zonisamid kan eventuellt vara nödvändig. Rifampicin är en kraftig CYP3A4-inducerare. Om samtidig administrering med rifampicin är nödvändig skall patienten noggrant övervakas och dosen zonisamid och andra CYP3A4-substrat justeras efter behov.
- **CYP3A4-inhibitering:** Enligt kliniska uppgifter tycks inte kända, specifika och icke-specifika CYP3A4-hämmare ha någon kliniskt relevant effekt på zonisamids farmakokinetiska exponeringsparametrar. Steady-state-tillförsel av antingen ketokonazol (400 mg/dag) eller cimetidin (1200 mg/dag) hade inga kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken hos zonisamid efter engångsdos till friska försökspersoner. Det bör därför inte vara nödvändigt att justera zonisamid dosen när medlet administreras tillsammans med kända CYP3A4-hämmare.

### **Pediatrisk population**

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen med zonisamid och under en månad efter avslutad behandling.

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

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

### Graviditet

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

Data från registerstudie tyder på en ökning i proportionen av spädbarn som föds med låg födelsevikt (low birth weight, LBW), för tidigt födda eller små för tiden (small for gestational age, SGA). Dessa

ökningar är från ca 5 % till 8 % för LBW, från ca 8 % till 10 % för för tidigt födda och ca 7 % till 12 % för SGA, allt jämfört med mödrar som behandlats med lamotrigin som monoterapi.

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

#### Amning

Zonisamid utsöndras i bröstmjolk och koncentrationen i bröstmjolk liknar den i moderns plasma. Patienten måste därför besluta om hon vill amma eller avbryta/avstå från behandlingen med zonisamid. Eftersom zonisamid finns kvar i kroppen en längre tid får amning inte återupptas förrän en månad efter att behandlingen med zonisamid har avslutats.

#### Fertilitet

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

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

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

### **4.8 Biverkningar**

#### Summering av säkerhetsprofilen

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

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

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

#### Lista i tabellform med biverkningar

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

Mycket vanlig  $\geq 1/10$

Vanlig  $\geq 1/100$  till  $< 1/10$

Mindre vanlig  $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$

Sällsynt  $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$

Mycket sällsynt  $< 1/10\ 000$

Ingen känd frekvens Kan inte beräknas från tillgängliga data.

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

Klassificering av organsystem (MedDRA terminologi)	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Mycket sällsynt
<b>Infektioner och infestationer</b>			Pneumoni, urinvägsinfektion	
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		Ekkymos		Agranulocytos, aplastisk anemi, leukocytos, leukopeni, lymfadenopati, pancytopeni, trombocytopeni
<b>Immunsystemet</b>		Överkänslighet		Läkemedelsframkallat överkänslighetsyndrom, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom
<b>Metabolism och nutrition</b>	Anorexi		Hypokalemi	Metabolisk acidosis, renal tubulär acidosis
<b>Psykiska störningar</b>	Rastlöshet, irritabilitet, förvirring, depression	Affektiv labilitet, ångest, sömnlöshet, psykos	Vrede, aggression, självmordstankar, självmordsförsök	Hallucination
<b>Centrala och perifera Nervsystemet</b>	Ataxi, yrsel, minnesförlust, sömnhet	Bradyfreni, koncentrationssvårigheter, nystagmus, parestesi, talsvårigheter, tremor	Konvulsion	Amnesi, koma, grand mal-anfall, myastenisyndrom, malignt neuroleptiskt syndrom, status epilepticus
<b>Ögon</b>	Diplopi			Trångvinkelglaukom, ögonsmärta, myopi, dimsyn, minskad synskärpa
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>				Dyspné, aspirationspneumoni, andningsbesvär, allergisk pneumoni

Klassificering av organsystem (MedDRA terminologi)	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Mycket sällsynt
Magtarmkanalen		Buksmärtor, förstoppning, diarré, dyspepsi, illamående	Kräkningar	Pankreatit
Lever och gallvägar			Kolecystit, kolelitiasis	Hepatocellulär skada
Hud och subkutan Vävnad		Hudutslag, klåda, alopeci		Anhidros, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Rabdomyolys
Njurar och urinvägar		Njursten	Urinsten	Hydronefros, njursvikt, onormal urin
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet, influensaliknande sjukdom, pyrex, perifert ödem		
Undersökningar	Minskat bikarbonat	Viktminskning		Förhöjt kreatinkinase i blod, förhöjt kreatinin i blod, förhöjd blodurea, onormala leverfunktionsprov
Skador och förgiftnings- och behandlingskomplikationer				Värmeslag

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

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

Klassificering av organsystem (MedDRA-terminologi*)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer			Urinvägsinfektion, pneumoni
Blodet och lymfsystemet			Leukopeni, trombocytopeni
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Hypokalemi



Klassificering av organsystem (MedDRA-terminologi*)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Psykiska störningar		Oro, depression, sömnlöshet, humörsvängningar, ångest	Förvirring, akut psykos, aggressivitet, suicidtankar, hallucinationer
Centrala och perifera Nervsystemet		Ataxi, yrsel, försämrat minne, sömnighet, bradyfreni, nedsatt koncentrationsförmåga, parestesi	Nystagmus, talsvårigheter, skakningar, krampanfall
Ögon		Dubbelseende	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Andningsbesvär
Magtarmkanalen		Förstoppning, diarré, dyspepsi, illamående, kräkningar	Buksmärta
Lever och gallvägar			Akut kolecystit
Hud och subkutan Vävnad		Hudutslag	Klåda, ekkymos
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet, feber, irritation	
Undersökningar	Sänkt bikarbonat	Viktnedgång, ökat blodkreatininfosfokinas, förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT)	Avvikande fynd vid urinanalys

\* MedDRA-version 13.1

Ytterligare information om särskilda populationer:

Äldre

En poolad analys av säkerhetsuppgifter om 95 äldre patienter har visat en relativt högre rapporteringsfrekvens för perifert ödem och klåda jämfört med den vuxna populationen. Granskning av uppgifter efter marknadsföring antyder att patienter över 65 år rapporterar en högre frekvens än den allmänna populationen av följande händelser: Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och läkemedelsframkallat överkänslighetssyndrom (DIHS).

Pediatrisk population

Biverkningsprofilen för zonisamid hos pediatrika patienter i åldern 6 till 17 år i placebokontrollerade kliniska studier var förenlig med profilen för vuxna. Bland 465 patienter i den pediatrika säkerhetsdatabasen (inklusive ytterligare 67 patienter från förlängningsfasen av den kontrollerade kliniska prövningen) skedde 7 dödsfall (1,5 %; 14,6/1 000 personår): 2 fall av status epilepticus, av

vilka ett var förenat med svår viktnedgång (10 % inom 3 månader) hos en underviktig patient och därpå följande underlåtenhet att ta läkemedel; 1 fall med huvudskada/hematom, och 4 dödsfall bland patienter med befintliga neurologiska funktionsnedsättningar av olika skäl (2 fall av penumoniinducerad sepsis/organsvikt, 1 SUDEP [plötslig oväntad död vid epilepsi] och 1 huvudskada). Totalt 70,4 % av de pediatrika patienterna som fick ZNS i den kontrollerade studien eller i dess öppna förlängning hade minst ett bikarbonatvärde som uppstått under behandlingen som låg under 22 mmol/l. Varaktigheten för låga bikarbonatvärden var dessutom lång (median 188 dagar). En samlad analys av säkerhetsdata om 420 pediatrika patienter (183 patienter i åldern 6 till 11 år, och 237 patienter i åldern 12 till 16 år, med en genomsnittlig exponeringstid på cirka 12 månader) har visat en relativt högre rapporteringsfrekvens av pneumoni, dehydrering, minskad svettning, avvikande resultat i leverfunktionstester, otitis media, faryngit, sinuit och övre luftvägsinfektion, hosta, näsblod och rinit, buksmärta, kräkningar, utslag och eksem samt feber jämfört med den vuxna populationen (särskilt för patienter som var under 12 år) och, med en lägre incidens, amnesi, förhöjt kreatinin, lymfadenopati och trombocytopeni. Incidensen av en viktminskning på 10 % eller mer var 10,7 % (se avsnitt 4.4). I vissa fall med viktminskning skedde en försenad övergång till nästa Tannerstadium liksom en försenad skelettmognad.

### **Rapportering av misstänkta biverkningar**

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

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

### Behandling

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

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

### Verkningsmekanism

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

### Farmakodynamisk effekt

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

### Klinisk effekt och säkerhet

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

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

**Tabell 6. Effektre resultaten i monoterapistudie 310**

	<b>Zonisamid</b>	<b>Karbamazepin</b>	<b>N</b>	
<b>n (ITT population)</b>	281	300		
<b>Sex månader utan anfall</b>			Diff	CI <sub>95%</sub>
PP-population*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 %; 3,1 %
ITT-population	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 %; 1,4 %
≤ 4 anfall under 3 månader i baselineperioden	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 %; 3,7 %
> 4 anfall under 3 månader i baselineperioden	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 %; 5,6 %
<b>Tolv månader utan anfall</b>				
PP-population	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	-17,2 %; 1,5 %
ITT-population	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	-16,1 %; 0,7 %
≤ 4 anfall under 3 månader i baselineperioden	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 %; 1,3 %
> 4 anfall under 3 månader i baselineperioden	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 %; 17,4 %

	Zonisamid	Karbamazepin	N	
<b>Anfalls under typ (6 månader utan anfall-PP-population)</b>				
Alla anfall	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 %; 0,0 %
Enkla partiella	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 %; 14,7 %
Komplexa anfall	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 %; -5,9 %
Alla generaliserade tonisk-kloniska	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 %; 6,0 %
Sekundära tonisk-kloniska	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 %; 7,1 %
Generaliserade tonisk-kloniska	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 %; 10,5 %

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

\*Primärt effektmått

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

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

#### Pediatrik population

#### *Tilläggsbehandling i behandlingen av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering, hos ungdomar och barn (i åldern 6 år och äldre)*

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

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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

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

Zonisamids AUC- och  $C_{max}$ -värden steg nästan linjärt efter en engångsdos inom intervallet 100-800 mg och upprepade doser inom intervallet 100–400 mg en gång dagligen. Ökningen vid steady-state var något större än väntat på basis av dos, sannolikt på grund av den mättnadsbara

bindningen av zonisamid till röda blodkroppar. Steady-state uppnåddes inom 13 dagar. En något större ackumulering än väntat inträffar i jämförelse med engångsdosering.

#### Distribution

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

#### Metabolism

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

#### Eliminering

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

#### Linjäritet/icke-linjäritet

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

#### Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

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

#### *Speciella patientgrupper*

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

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

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

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Förändringar som inte setts i kliniska studier, men som har observerats hos hund vid exponeringsnivåer liknande de vid klinisk användning, var leverförändringar (förstoring, mörkt brun

missfärgning, mild hepatocytförstoring med koncentriska lamellkroppar i cytoplasman och cytoplasmisk vakuolisering) som är förknippade med ökad metabolism.

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselinnehåll

Mikrokristallin cellulosa  
Krospovidon  
Hypromellos  
Makrogol 3350  
Natriumstearylfumarat

#### Kapselhölje - kropp

Titandioxid (E171)  
Gelatin

#### Kapselhölje - lock

Titandioxid (E171)  
Gelatin

50 mg kapslar innehåller dessutom:  
Svart järnoxid (E172).

100 mg kapslar innehåller dessutom:  
Eytrosin (E127)  
Patentblått V (E131)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Zonisamide Stada 50 mg hårda kapslar 3 år.  
Zonisamide Stada 100 mg hårda kapslar 3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

50 mg: Förvaras vid högst 30 °C.  
100 mg: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Zonisamide Stada 50 mg: PVC/ PE.EVOH.PE/ PCTFE-Alblister; förpackningar om 28 och 56 hårda kapslar.

Zonisamide Stada 100 mg: PVC/ PE.EVOH.PE/ PCTFE-Alblister; förpackningar om 28, 56, 98 och 196 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Stada Arzneimittel  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

50 mg: 33305  
100 mg: 33306

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

Datum för det första godkännandet: 4.4.2016  
Datum för den senaste förnyelsen: 11.3.2021

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

9.3.2023