

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zonisamide Desitin 20 mg/ml oraalisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml oraalisuspensiota sisältää 20 mg tsonisamidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

2 mg/ml natriummetyyliiparahydroksibentsoattia (E219) ja 0,5 mg/ml natriumpropyyliiparahydroksibentsoattia (E217).

Yksi 10 ml:n ruisku tätä lääkevalmistetta sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg).

Sisältää jämiä fruktoosista, glukoosista, sakkaroosista ja rikkidioksidista [E220].

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio.

Valkoinen mansikanmakuinen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zonisamide Desitin on tarkoitettu:

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Annoksen asteittainen suurentaminen ja ylläpito

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

Zonisamide Desitin-hoidon lopettaminen

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

Taulukko 1 Aikuiset – suositeltu annoksen asteittainen suurentaminen ja ylläpito

Hoito-ohjelma	Titrausvaihe			Tavallinen ylläpitoannos
	Viikko 1 + 2	Viikko 3 + 4	Viikko 5 + 6	
Monoterapia – Äskettäin diagnosoidut aikuispotilaat	100 mg (5 ml) kerran vuorokaudessa	200 mg (10 ml) kerran vuorokaudessa	300 mg (15 ml) kerran vuorokaudessa	300 mg (15 ml) kerran vuorokaudessa. Jos suurempi annos on tarpeen, nosta annosta kahden viikon välein 100 mg (5 ml) kerrallaan korkeintaan 500 mg:aan (25 ml) asti.
Liitännäishoito - yhdessä CYP3A4- indusoidijien kanssa (ks. kohta 4.5)	Viikko 1 50 mg/vrk (jaettuna kahteen annokseen) = 2 x 1,25 ml/vrk	Viikko 2 100 mg/vrk (jaettuna kahteen annokseen) = 2 x 2,5 ml/vrk	Viikot 3–5 Nosta annosta viikon välein 100 mg (5 ml) kerrallaan	300–500 mg vuorokaudessa (kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen annokseen) = 15–25 ml/vrk tai 2 x 7,5 – 2 x 12,5 ml/vrk
- ilman CYP3A4- indusoidijia tai munuaisten tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä	Viikko 1 + 2 50 mg/vrk (jaettuna kahteen annokseen) = 2 x 1,25 ml/vrk	Viikko 3 + 4 100 mg/vrk (jaettuna kahteen annokseen) = 2 x 2,5 ml/vrk	Viikot 5–10 Nosta annosta kahden viikon välein korkeintaan 100 mg (5 ml) kerrallaan	300–500 mg vuorokaudessa (kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen annokseen) = 15–25 ml/vrk tai 2 x 7,5 – 2 x 12,5 ml/vrk. Joillakin potilailla hoitovaste voidaan saada aikaan

Zonisamide Desitinin yleiset annostussuositukset erityisryhmille

Pediatriset potilaat (vähintään 6-vuotiaat)

Annoksen asteittainen suurentaminen ja ylläpito

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

Lääkärien on kiinnitettävä pediatriksien 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 ylläpito

Hoito-ohjelma	Titrausvaihe		Tavallinen ylläpitoannos	
	Viikko 1	Viikot 2–8	Potilaat, jotka painavat 20–55 kg ^a	Potilaat, jotka painavat > 55 kg
- yhdessä CYP3A4- indusoidijien kanssa (ks. kohta 4.5)	1 mg/kg/vrk (kerran vuorokaudessa) = 0,05 ml/kg/vrk	Nosta annosta viikon välein 1 mg/kg = 0,05 ml/kg kerrallaan	6–8 mg/kg/vrk (kerran vuorokaudessa) = 0,3– 0,4 ml/kg/vrk	300–500 mg/vrk (kerran vuorokaudessa) = 15– 25 ml/vrk
- ilman CYP3A4- indusoidijia	Viikko 1 + 2 1 mg/kg/vrk (kerran	Viikot ≥ 3 Nosta annosta kahden viikon välein	6–8 mg/kg/vrk (kerran vuorokaudessa) = 0,3–	300–500 mg/vrk (kerran

	vuorokaudessa) = 0,05 ml/kg/vrk	1 mg/kg = 0,05 ml/kg kerrallaan	0,4 ml/kg /vrk	vuorokaudessa) = 15– 25 ml/vrk
--	------------------------------------	------------------------------------	----------------	-----------------------------------

Huom.:

- a. Terapeuttisen annoksen ylläpidon varmistamiseksi lapsen painoa on tarkkailtava ja annos tarkistettava painon muuttuessa aina 55 kg:aan asti. Annos on 6–8 mg/kg/vrk ja korkeintaan 500 mg/vrk.

Taulukko 3– Suositeltu annos vähintään 6-vuotiaille lapsille, joiden paino on 20–55 kg

Kehon paino	Alkuannos	Ylläpitoannos
20 kg	20 mg/vrk = 1 ml/vrk	120–160 mg/vrk = 6– 8 ml/vrk
25 kg	25 mg/vrk = 1,25 ml/vrk	150–200 mg/vrk = 7,5– 10 ml/vrk
30 kg	30 mg/vrk = 1,5 ml/vrk	180–240 mg/vrk = 9– 12 ml/vrk
35 kg	35 mg/vrk = 1,75 ml/vrk	210–280 mg/vrk = 10,5– 14 ml/vrk
40 kg	40 mg/vrk = 2 ml/vrk	240–320 mg/vrk = 12– 16 ml/vrk
45 kg	45 mg/vrk = 2,25 ml/vrk	270–360 mg/vrk = 13,5– 18 ml/vrk
50 kg	50 mg/vrk = 2,5 ml/vrk	300–400 mg/vrk = 15– 20 ml/vrk
55 kg	55 mg/vrk = 2,75 ml/vrk	330–440 mg/vrk = 16,5– 22 ml/vrk

Zonisamide Desitinin 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.

Zonisamide Desitin-hoidon lopettaminen

Kun Zonisamide Desitin-hoito 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 4 esitetyn ohjelman mukaisesti).

Taulukko 4 Pediatriset (vähintään 6-vuotiaat) potilaat – annoksen suositeltu pienentäminen

Paino	Pienennä annosta kerrallaan viikon välein:
20–28 kg	25–50 mg/vrk* = 1,25– 2,5 ml/vrk
29–41 kg	50–75 mg/vrk* = 2,5– 3,75 ml/vrk
42–55 kg	100 mg/vrk* = 5 ml/vrk
> 55 kg	100 mg/vrk* = 5 ml/vrk

Huom.:

- * Annokset annetaan kerran vuorokaudessa.

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla Zonisamide Desitinin käyttöä ei ole tutkittu. Siksi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla käyttöä ei suositella. Varovaisuutta tulee noudattaa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, ja Zonisamide Desitinin tavallista hitaampi titraus voi olla välttämätöntä.

Antotapa

Zonisamide Desitin otetaan suun kautta.

Ravista pulloa erittäin huolellisesti ennen Zonisamide Desitinin ottamista (vähintään 30 sekuntia) ja valmistelet annos välittömästi ravistamisen jälkeen (jottei valmiste sakkautu). Zonisamide Desitinin voidaan niellä suoraan ruiskusta tai laimentaa lasilliseen vettä tai appelsiinimehua.. Suspensiota ei pidä ottaa yhdessä hiilihapollisten juomien, kuten kivennäisveden kanssa.

Zonisamide Desitinin mukana toimitetaan mitta-asteikolla merkitty 10 ml:n mittaruisku ja sopiva välikappale sekä pakkausselosteen käyttöohjeet.

Zonisamide Desitin voidaan antaa myös syöttöletkun kautta. Letku on huuhdeltava kolmesti heti antamisen jälkeen, ja jokaiseen huuhteluun on käytettävä vähintään 5 ml vettä. Jos käytetään tätä antotapaa, suspensio on valmisteltava suun kautta käytettäväksi yllä kuvatulla tavalla välittömästi ennen sen antamista.

Ruuan vaikutus

Zonisamide Desitin voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 5.2). Zonisamide Desitinin maku on mahdollista peittää sekoittamalla sen jogurttiin.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai sulfonamideille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Selittämätön ihottuma

Zonisamide Desitin-hoidon yhteydessä esiintyy vaikeita ihottumia, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä -tapauksia.

Zonisamide Desitinin antamisen lopettamista tulee harkita sellaisilla potilailla, joille kehittyy muutoin selittämätön ihottuma. Kaikkia potilaita, joille kehittyy ihottuma Zonisamide Desitinin 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 Zonisamide Desitin-hoidon lopettamisen epilepsiapotilailla tulee kohtauksien välttämiseksi tapahtua annosta lopetuksen yhteydessä vähitellen pienentämällä.

Zonisamide Desitinin kanssa samanaikaisesti annettavien epilepsialääkkeiden lopettamisesta sen jälkeen, kun kohtaukset on liitännäishoitona annettavan Zonisamide Desitinin avulla saatu hallintaan, ei ole riittävästi tietoa, jotta voitaisiin siirtyä Zonisamide Desitinin antamiseen ainoana lääkkeenä. Samanaikaisesti annettavien epilepsialääkevalmisteiden anto tulee sen takia lopettaa varovaisuutta noudattaen.

Sulfonamidiin liittyvät reaktiot

Zonisamide Desitin 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 verekkyyks (punoitus) ja kohonnut silmänpaine. Oireyhtymään saattaa liittyä suprasiliaarinen nestekertymä, mikä johtaa linsin ja iiriksen anterioriseen siirtymään sekundaarisen ahdaskulmaglaukooman yhteydessä. Oireet voivat ilmetä jo tuntien tai vasta viikkojen kuluessa tsonisamidihoidon aloittamisesta. Hoitona on tsonisamidilääkityksen keskeyttäminen mahdollisimman nopeasti hoitavan lääkärin harkinnan mukaan ja asianmukaiset toimenpiteet silmänpaineen alentamiseksi. Mistä tahansa syystä johtuva kohonnut silmänpaine voi hoitamattomana johtaa vakaviin jälkiseurauksiin mukaan lukien pysyvään näönmenetykseen. Varovaisuutta on noudatettava, kun tsonisamidihoidoa annetaan potilaille, joilla on aiemmin ollut silmänsairauksia.

Itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen

Epilepsialääkkeillä hoidetuilla potilailla on raportoitu itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä useissa käyttöaiheissa. Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen epilepsialääketutkimusten meta-analyysi osoitti myös itsemurha-ajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismia ei tunneta, eikä lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois Zonisamide Desitinin käyttäjillä.

Siksi potilaita tulee seurata itsemurha-ajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaista hoitoa tulee harkita. Potilaita (ja potilasta hoitavia henkilöitä) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli itsemurha-ajatuksia 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. Munuaiskivitaudin riskitekijöitä ovat aikaisemmin esiintynyt munuaiskivien muodostuminen, suvussa aikaisemmin esiintynyt munuaiskivitauti ja hyperkalsiuria. Mikään näistä riskitekijöistä ei luotettavasti ennakoisi munuaiskivien muodostumista Zonisamide Desitin-hoidon aikana. Lisäksi vaara saattaa olla suurentunut potilailla, jotka ottavat muita munuaiskivitautiin liitettyjä lääkkeitä. Nesteen nauttimisen ja virtsantuoton lisääminen voi auttaa pienentämään kivien muodostumisen vaaraa, erityisesti potilailla, joilla on altistavia riskitekijöitä.

Metabolinen asidoosi

Zonisamide Desitin-hoitoon on liitetty hyperkloremista metabolista asidoosia ilman anionivajetta (eli seerumin bikarbonaatin vähenemistä alle normaalin viitearvon, kun kroonista respiratorista alkaloosia ei ole). Tämän metabolisen asidoosin aiheuttaa munuaisten bikarbonaattihukka, joka johtuu tsonisamidin hiilihappoanhydraasiin kohdistuvasta estovaikutuksesta. Tällaista elektrolyyttien epätasapainoa on havaittu, kun Zonisamide Desitiniä on käytetty lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeisenä kautena. Tsonisamidin aiheuttamaa metabolista 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 hengitystiesairaudet, status epilepticus, ripuli, leikkaus, ketogeeninen ruokavalio tai lääkevalmisteet) saattavat summuttaa tsonisamidin bikarbonaattia vähentävien vaikutusten kanssa.

Tsonisamidin aiheuttama metabolinen asidoosi näyttää olevan yleisempi ja vaikeampi nuorilla potilailla. Seerumin bikarbonaattitasoja täytyy asianmukaisesti mitata ja tarkkailla Zonisamide Desitin-hoitoa saavilla potilailla, joilla on jo entuudestaan sairauksia, jotka lisäävät asidoosin riskiä, potilailla, joilla on metabolisen asidoosin

aiheuttamien haittavaikutusten lisääntynyt riski, ja potilailla, joilla on metaboliseen asidoosiin viittaavia oireita. Jos metabolinen asidoosi kehittyy ja on pitkäkestoinen, tulee harkita Zonisamide Desitinin annoksen pienentämistä tai annon lopettamista (asteittain lopettamalla tai hoitoannosta pienentämällä), sillä osteopenian kehittyminen on mahdollista.

Jos potilaan Zonisamide Desitin-hoitoa päätetään jatkaa pitkäkestoisesta asidoosista huolimatta, tulee harkita emäksen antamista.

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

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

Lämpöhalvaus

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

Haimatulehdus

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

Rabdomyolyyysi

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

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Zonisamide Desitin-hoidon aikana ja yhden kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.6). Zonisamide Desitin-hoitoa 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 Zonisamide Desitinin mahdollisista sikiöön kohdistuvista vaikutuksista ja ymmärrettävä ne, ja riski/hyötysuhteesta tulee keskustella potilaan kanssa ennen hoidon aloittamista. Ennen kuin Zonisamide Desitin-hoito aloitetaan naiselle, joka voi tulla raskaaksi, raskaustestiä on harkittava.

Naisten, jotka suunnittelevat raskautta, on käytävä asiantuntijan vastaanotolla, jotta Zonisamide Desitin-hoidon tarve voidaan arvioida uudelleen ja jotta muita hoitovaihtoehtoja voidaan harkita ennen raskaaksi tuloa ja ennen ehkäisyn lopettamista. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi, jos hän tulee raskaaksi tai epäilee olevansa raskaana ja käyttää Zonisamide Desitiniä. Zonisamide Desitinilla potilaan hoitavien lääkärin tulee varmistaa, että potilaille on annettu tietoa asianmukaisen, tehokkaan ehkäisyn tarpeesta, ja lääkärin tulee oman kliinisen arvionsa mukaan päättää, ovatko potilaan käyttämät oraaliset ehkäisyvalmisteet tai niiden annokset riittäviä potilaan kliininen tila huomioiden.

Paino

Zonisamide Desitin saattaa aiheuttaa painonlaskua. Ravintolisää tai ruoka-annosten suurentamista/lisäämistä voidaan harkita jos potilaan paino laskee tai potilas on alipainoinen tämän lääkehoidon aikana. Jos huomattavaa

epätoivottavaa painonlaskua tapahtuu, Zonisamide Desitinin annon lopettamista tulee harkita. Painon lasku on potentiaalisesti vakavampaa lapsilla (ks. kohta 4.4 Pediatriiset potilaat).

Pediatriiset potilaat

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

Lämpöhalvaus ja kuivuminen

Lasten ylikuumentumisen ja kuivumisen ehkäiseminen

Zonisamide Desitin voi saada lapset hikoilemaan vähemmän ja ylikuumentumaan. Jos lasta ei hoideta, tämä voi johtaa aivovaurioon ja kuolemaan. Lapsilla riski on suurin erityisesti kuumalla säällä.

Kun lapsi ottaa Zonisamide Desitin-valmistetta:

- lapsen pitää 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 oksibutyriini).

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 lihaskramppeja tai lapsen sykkeestä tai hengityksestä tulee nopeaa.

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

Hikoilun vähentymistä ja kehonlämmön nousua on raportoitu pääasiassa pediatriisilla 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 pediatrien potilaiden ja näiden vanhempien/huoltajien huomio pakkausselosteessa annettuihin ohjeisiin lasten lämpöhalvauksen ja ylikuumentumisen ehkäisemisestä. Kuivumiseen, hikirauhasten vajaatoimintaan tai kehonlämmön kohoamiseen liittyvien oireiden ilmaantuessa Zonisamide Desitinin käytön lopettamista on harkittava.

Zonisamide Desitiniä ei pidä käyttää pediatriisille 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). Zonisamide Desitiniä ei suositella pediatriisille potilaille, jotka ovat alipainoisia (WHO:n iän mukaisten painoindeksiluokkien 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 Zonisamide Desitinin 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 aiheuttama metabolinen asidoosi näyttää olevan yleisempi ja vaikeampi pediatriisilla ja nuorilla potilailla. Seerumin bikarbonaattitasoja on arvioitava ja tarkkailtava tässä väestöryhmässä (ks. täydellinen varoitus kohdasta 4.4 Metabolinen asidoosi, ks. matalan bikarbonaatin ilmaantuvuus kohdasta 4.8). Matalien bikarbonaattitasojen pitkäaikaista vaikutusta kasvuun ja kehitykseen ei tunneta.

Zonisamide Desitinia 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, 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. Munuaiskivitaudin riskitekijöitä ovat aikaisemmin esiintynyt munuaiskivien muodostuminen, suvussa aikaisemmin esiintynyt munuaiskivitauti ja hyperkalsiuria. Mikään näistä riskitekijöistä ei luotettavasti ennakoisi munuaiskivien muodostumista Zonisamide Desitin-hoidon aikana. Nesteen nauttimisen ja virtsantuoton lisääminen voi auttaa pienentämään kivien muodostumisen vaaraa, erityisesti potilailla, joilla on altistavia riskitekijöitä. Munuaisten tilaa on seurattava lääkärin harkinnan mukaan ultraäänien avulla. Jos munuaiskiviä todetaan, Zonisamide Desitin-hoito on lopetettava.

Maksan vajaatoiminta

Hepatobiliaaristen parametrien, esim. alaniiniaminotransferaasin (ALT), aspartaattiaminotransferaasin (AST), gamma-glutamylitransferaasin (GGT) ja bilirubiinin tasojen nousua on esiintynyt pediatriisilla ja nuorilla potilailla ilman yhdenmukaisuutta havaituissa normaalin ylärajan ylittävissä arvoissa. Jos maksaan liittyvää tapahtumaa kuitenkin epäillään, maksan toiminta on arvioitava ja Zonisamide Desitin-hoidon lopettamista on harkittava.

Kognitio

Epilepsiaa sairastavien potilaiden kognitiivisten toimintojen huononeminen on liitetty taustalla olevaan patologiaan ja/tai annettavaan epilepsiahoitoon. Tsonisamidia koskevassa lumekontrolloidussa tutkimuksessa pediatriisilla ja nuorilla potilailla niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi kognition heikentymistä, oli lukumääräisesti suurempi tsonisamidiryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna.

Tietoa apuaineista

Lääkevalmiste sisältää natriummetyyliiparahydroksibentsoattia ja natriumpropyyliiparahydroksibentsoattia, jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Lääkevalmiste sisältää rikkidioksidia (E220), joka saattaa harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa vaikeita yliherkkyysoireita ja bronkospasmin.

Lääkevalmiste sisältää glukoosia ja sakkaroosia. Potilaiden ei pidä ottaa tätä lääkettä, jos heillä on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö tai sakkaraasi-isomaltasin puutos. Glukoosi ja sakkaroosi voivat olla haitallisia hampaille.

Lääkevalmiste sisältää fruktoosia. Fruktoosia (tai sorbitolia) sisältävien valmisteiden samanaikaisen antamisen ja ruokavaliosta saatavan fruktoosin (tai sorbitolin) yhteisvaikutus on huomioitava.

Fruktoosi saattaa vahingoittaa hampaita.

Yksi annosuoruus (10 ml) tätä lääkevalmistetta sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg), eli se on käytännössä ”natriumitonta”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Zonisamide Desitinin vaikutus sytokromi P450 -entsyymeihin

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. Zonisamide Desitinin ei sen takia oleteta vaikuttavan muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan sytokromi P450-välitteisten mekanismien kautta, kuten on osoitettu karbamatsepiiniin, fenytoiiniin, etinyyliestradiolin ja desipramiinin kohdalla *in vivo*.

Zonisamide Desitinin mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Epilepsialääkkeet

Epilepsiapotilailla vakaan tilan Zonisamide Desitin-annostus ei aiheuttanut kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä vaikutuksia karbamatsepiiniin, lamotrigiiniin, fenytoiiniin tai natriumvalproaattiin.

Oraaliset ehkäisy tuotteet

Kliinisissä tutkimuksissa terveillä koehenkilöillä vakaan tilan Zonisamide Desitin-annostus ei vaikuttanut etinyyliestradiolin tai noretisteronin seerumipitoisuuksiin oraaliosassa yhdistelmätablettiehkäisyssä.

Hiilihappoanhydraasin estäjät

Zonisamide Desitiniä 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).

Pediatrialle potilaille Zonisamide Desitiniä ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden hiilihappoanhydraasin estäjien, kuten topiramaatin tai asetatsolamidin, kanssa (ks. kohta 4.4).

P-gp-substraatti

In vitro -tutkimuksen mukaan tsonisamidi on P-gp:n (MDR1) heikko inhibiittori, jonka IC₅₀ on 267 µmol/l, ja on olemassa teoreettinen mahdollisuus että tsonisamidi vaikuttaa sellaisten aineiden farmakokinetiikkaan, jotka ovat P-gp-substraatteja. Varovaisuutta suositellaan tsonisamidihoidon aloitettaessa tai lopetettaessa tai kun tsonisamidiannosta muutetaan potilailla, jotka saavat myös lääkevalmisteita, jotka ovat P-gp-substraatteja (esim. digoksiini, kinidiini).

Lääkevalmisteiden mahdolliset Zonisamide Desitiniin vaikuttavat yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa lamotrigiinin samanaikainen anto ei aiheuttanut ilmeisiä vaikutuksia tsonisamidin farmakokinetiikkaan. Zonisamide Desitinin yhdistäminen muihin lääkevalmisteisiin, joiden käyttö saattaa aiheuttaa virtsatiekiviä, saattaa lisätä munuaiskivien kehittymisen vaaraa, joten tällaisten lääkevalmisteiden samanaikaista antoa tulee välttää.

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

- Entsyymi-induktio: Altistuminen tsonisamidille on vähäisempää epilepsiapotilailla, jotka saavat CYP3A4:ää indusoivia lääkkeitä, kuten fenytoiinia, karbamatsepiinia ja fenobarbitonia. Näiden vaikutusten kliininen merkittävyys on epätodennäköistä, kun Zonisamide Desitin lisätään käytössä olevaan hoitoon. Tsonisamidin pitoisuuksissa voi kuitenkin tapahtua muutoksia, jos samanaikaisesti annettavien CYP3A4:ää indusoivien epilepsialääkkeiden tai muiden lääkevalmisteiden käyttö lopetetaan, annosta säädetään tai käyttö aloitetaan; Zonisamide Desitin-annoksen säätäminen voi tällöin olla välttämätöntä. Rifampisiini on voimakas CYP3A4:n induktori. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilasta on tarkkailtava huolellisesti ja Zonisamide Desitinin ja muiden CYP3A4-substraattien annokset on säädettävä tarpeen mukaan.
- CYP3A4:n inhibitio: 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 (1 200 mg/vuorokausi) vakaan tilan annolla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta terveille koehenkilöille annetun tsonisamidikerta-annoksen farmakokinetiikkaan. Zonisamide Desitinin annostuksen säätämisen ei sen takia oleteta olevan välttämätöntä samanaikaisessa annossa tunnettujen CYP3A4-inhibiittorien kanssa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

Zonisamide Desitin-hoitoa 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. Zonisamidihoidon saaville naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee antaa erikoislääkärin neuvontaa. Naisten on saatava täydelliset tiedot Zonisamide Desitinin mahdollisista sikiöön kohdistuvista vaikutuksista ja ymmärrettävällä tavalla, ja riski/hyötysuhteesta tulee keskustella potilaan kanssa ennen hoidon aloittamista. Ennen kuin zonisamidihoidon aloitetaan naiselle, joka voi tulla raskaaksi, raskaustestiä on harkittava. Naisten, jotka suunnittelevat raskautta, on käytävä asiantuntijan vastaanotolla, jotta zonisamidihoidon tarve voidaan arvioida uudelleen ja jotta muita hoitovaihtoehtoja voidaan harkita ennen raskaaksi tuloa ja ennen ehkäisyn lopettamista.

Kuten kaikkien epilepsialääkkeiden kohdalla, myös zonisamidin 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 synnyttäneiden epämuodostumien riski on suurempi silloin, jos hoidossa käytetään useita epilepsialääkkeitä.

Raskaus

On vain vähän tietoja Zonisamide Desitinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Merkittävien synnyttäneiden 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.

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

Imetys

Zonisamidi erittyy ihmisen rintamaitoon; pitoisuus rintamaidossa on sama kuin äidin plasmassa. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Zonisamide Desitin-hoito. Koska zonisamidi säilyy kehossa pitkään, ei imettämistä tule jatkaa ennen kuin kuukauden kuluttua Zonisamide Desitin-hoidon lopettamisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa kliinisiä tietoja zonisamidin vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen. Eläinkokeissa on havaittu muutoksia hedelmällisyysparametreissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksista ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Ottaen huomioon, että joillakin potilailla voi esiintyä uneliaisuutta tai keskittymisvaikeuksia, erityisesti hoidon alussa tai annoksen suurentamisen jälkeen, potilaita tulee kuitenkin neuvoa varovaisuuteen suurta tarkkaavaisuutta vaativissa toiminnoissa, kuten autolla ajo tai koneiden käyttö.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

On huomioitava, että Zonisamide Desitin on bentsisoksatsolin johdannainen, joka sisältää sulfonamidien ryhmän. Vakavia immuuniperäisiä haittavaikutuksia, jotka liittyvät sulfonamidien ryhmän sisältäviin lääkevalmisteisiin, ovat ihottuma, allergiset reaktiot ja vakavat hematologiset häiriöt, mukaan lukien aplastinen anemia, 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 tsonisamia pitkävaikutteiseen karbamatsepiiniin, olivat veren matala bikarbonaattipitoisuus, ruokahalun heikentyminen ja painon lasku. Huomattavan epätavallisen matalien seerumin bikarbonaattipitoisuuksien ilmaantuvuus oli 3,8 % (alenema alle 17 mEq/l:n pitoisuuteen ja pitoisuuden pieneneminen yli 5 mEq/l). Huomattavaa, vähintään 20 %:n painon laskua ilmeni 0,7 %:lla potilaista.

Haittavaikutustaulukko

Zonisamide Desitinin 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 5 Tsonisamidiin yhdistetyt haittavaikutukset, joita on havaittu liitännäiskäytössä kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisen seurannan aikana

Elinjärjestelmä-luokka (MedDRA:n terminologia)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
Infektiot			Keuhkokuume Virtsatieinfektio	
Veri ja imukudos		Mustelma		Agranulosytoosi Aplastinen anemia Leukosytoosi Leukopenia Lymfadenopatia Pansytopenia Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys		Lääkkeen aiheuttama yliherkkyysoireyhtymä Lääkeihottuma, johon liittyy eosinofilia ja systeemisiä oireita
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus		Hypokalemia	Metabolinen asidoosi Renaalinen tubulaarinen asidoosi

Psykkiset häiriöt	Agitaatio Ärtyneisyys Sekavuus Masennus	Mielialan labiilius Ahdistuneisuus Unettomuus Psykoottinen häiriö	Vihaisuus Aggressio Itsemurha-ajatukset Itsemurhayritys	Hallusinaatiot
Hermosto	Ataksia Heitehuimaus Muistin huononeminen Uneliaisuus	Hidastunut ajatuksen kulku Huomiokyvyn häiriintyminen Nystagmus Tuntohäiriöt Puuehäiriö Vapina	Kouristukset	Amnesia Kooma Grand mal -kohtaukset Myasteeninen oireyhtymä Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä Status epilepticus
Silmät	Diplopia			Ahdaskulmaglaukooma Silmäkipu Myopia Näön sumentuminen Näöntarkkuuden heikentyminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Dyspnea Aspiraatiopneumonia Hengitystiesairaus Allerginen pneumoniitti
Ruuansulatuselimistö		Vatsakipu Ummetus Ripuli Ruuansulatushäiriö Pahoinvointi	Oksentelu	Haimatulehdus
Maksa ja sappi			Kolekystiitti Kolelitiaasi	Maksasoluvaurio
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma Kutina Kaljuus		Hikoilukyvyttömyys Erythema multiforme Stevens-Johnsonin oireyhtymä Toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos				Rabdomyolyyysi
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaiskivitauti	Virtsatiekivet	Hydronefroosi Munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus Influenssan kaltainen sairaus Kuume Perifeerinen turvotus		

Tutkimukset	Alentunut bikarbonaattitaso	Painonlasku		Kohonnut veren kreatiinifosfokinaasi Kohonnut veren kreatiniini Kohonnut veren urea Maksan toimintakokeiden epänormaali tulos
Vammat ja myrkytykset				Lämpöhalvaus

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

Taulukko 6 Haittavaikutukset satunnaistetussa, kontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, jossa verrattiin tsonisamidia pitkävaikutteiseen karbamatsepiiniin

Elinjärjestelmäluokka (MedDRA:n terminologia)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Infektiot			Virtsatieinfektio Keuhkokuume
Veri ja imukudos			Leukopenia Trombosytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalun heikentyminen	Hypokalemia
Psyykkiset häiriöt		Agitaatio Masennus Unettomuus Mielialan vaihtelut Ahdistuneisuus	Sekavuus Akuutti psykoosi Aggressio Itsemurha-ajatukset Hallusinaatiot
Hermosto		Ataksia Heitehuimaus Muistin huononeminen Uneliaisuus Hidastunut ajatuksen kulku Huomiokyvyn häiriintyminen Tuntohäiriöt	Nystagmus Puhehäiriö Vapina Kouristukset
Silmät		Diplopia	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengitystiesairaus
Ruuansulatuselimistö		Ummetus Ripuli Ruuansulatushäiriö Pahoinvointi Oksentelu	Vatsakipu
Maksa ja sappi			Akuutti kolekystiitti
Iho ja ihonalainen kudosis		Ihottuma	Kutina Mustelma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus Kuume Ärtyneisyys	

Tutkimukset	Alentunut bikarbonaattitaso	Painonlasku Kohonnut veren kreatiniinifosfokinaasi Kohonnut alaniiniaminotransferaasi Kohonnut aspartaattiaminotransferaasi	Virtsakokeen poikkeava tulos
--------------------	-----------------------------	--	------------------------------

Lisätietoa erityisryhmistä

Iäkkäät

Turvallisuustietojen yhdistetty analyysi koskien 95 iästä tutkimushenkilöä on osoittanut perifeerisen turvotuksen ja kutinan suhteellisesti suurempaa ilmoitustiheyttä aikuisväestöön verrattuna.

Markkinoille tulon jälkeisen seurannan mukaan vähintään 65-vuotiailla potilailla ilmoitettiin seuraavien tapahtumien suurempaa esiintyvyyttä kuin yleisväestöllä: Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja lääkkeen aiheuttama yliherkkyysoireyhtymä (Drug Induced Hypersensitivity syndrome, DIHS).

Pediatriset potilaat

Pediatristen, 6–17-vuotiaiden potilaiden tsonisamidin haittavaikutusprofiili lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa oli yhdenmukainen aikuisten profiilin kanssa. Pediatrisen turvallisuustietokannan 465 tutkimuspotilaan joukossa (johon kuului myös kontrolloidun kliinisen tutkimuksen jatkovaiheen 67 tutkimuspotilasta) oli 7 kuolemantapausta (1,5 %; 14,6 / 1 000 henkilövuotta): 2 status epilepticus -tapausta, joista yhteen liittyi vakava painon lasku (10 % 3 kuukaudessa) alipainoisella tutkimuspotilaalla ja siitä seuraava lääkityksen laiminlyönti, 1 päävamma-/hematoomatapaus, ja 4:n potilaan kuolema, joihin liittyi taustalla oleva neurologisten toimintojen puutos vaihtelevine syineen (2 tapauksessa keuhkokuumeen aiheuttama sepsis / elimen vajaatoiminta, 1 selittämätön äkkikuolema (SUDEP) ja 1 päävamma). Yhteensä 70,4 %:lla pediatrisista tutkimuspotilaista, jotka saivat tsonisamiaa kontrolloidussa tutkimuksessa tai avoimessa jatkotutkimuksessa, oli hoidon aikana vähintään yksi hoidon aikana mitattu bikarbonaattiarvo, joka oli alle 22 mmol/l. Matalien bikarbonaattitasojen kesto oli myös pitkä (mediaani 188 vuorokautta). Turvallisuustietojen yhteisanalyysi 420:sta pediatrisesta tutkimuspotilaasta (183 tutkimuspotilasta iältään 6–11 vuotta ja 237 tutkimuspotilasta iältään 12–16 vuotta, altistumisen keskimääräisen keston ollessa noin 12 kuukautta) osoitti keuhkokuumeen, kuivumisen, hikoilun vähenemisen, epänormaalien maksan toimintakokeiden tulosten, välikorvatulehduksen, nielutulehduksen, sinuiitin ja ylempien hengitysteiden infektion, yskän, nenäverenvuodon ja riniitin, vatsakivun, oksentelun, ihottuman ja ekseeman, sekä kuumeen suhteellisesti suurempaa raportointitiheyttä (erityisesti alle 12-vuotiailla tutkimuspotilailla) verrattuna aikuisväestöllä havaittuun. Lisäksi havaittiin ilmaantuvuudeltaan pientä amnesiaa, kreatiniiniarvon nousua, lymfadenopatiaa ja trombosytopeniaa. Vähintään 10 %:n painon laskun ilmaantuvuus oli 10,7 % (ks. kohta 4.4). Joissakin painon laskun tapauksissa siirtyminen seuraavaan Tannerin asteeseen ja luuston kehittyminen viivästyi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

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 tapahtuivat nopeasti. Muissa tapauksissa yliannostusta seuranneita oireita ovat olleet esim. uneliaisuus, pahoinvointi, gastriitti, nystagmus, myoklonus, kooma, 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 vaipui koomaan ja hänellä oli hengityslama, mutta palasi tajuihinsa viiden päivän kuluttua ilman seuraamuksia.

Hoito

Zonisamide Desitinin yliannostukseen ei ole saatavissa spesifisiä vastalääkkeitä. Oletetun, äskettäin tapahtuneen yliannostuksen jälkeen voidaan mahalaukku tyhjentää mahahuuhtelulla tai potilasta oksennuttamalla noudattaen tavanomaisia varotoimenpiteitä 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, eräässä tapauksessa hemodialyysi laski tsonisamidin plasmapitoisuuksia potilaalla, joka sairasti munuaisten vajaatoimintaa. Hemodialyysia voidaan harkita yliannostuksen hoitona, jos se on kliinisesti aiheellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialäkkeet, muut epilepsialäkkeet
ATC-koodi: N03AX15

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

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 epilepsialäkkeenä näissä malleissa. Tsonisamidi estää maksimaalisen sähkösoikin aiheuttamia kohtauksia ja rajoittaa kohtausten leviämistä, mukaan lukien kohtausten leviäminen aivokuoresta aivokuoren subkortikaalisiin osiin, ja estää epitoleptogeenisten fokusten toimintaa. Fenytoiinista ja karbamatsepiinista poiketen tsonisamidi vaikuttaa ensisijaisesti aivokuoresta alkaviin kohtauksiin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Monoterapia paikallisalkuisissa kohtauksissa, joihin liittyy tai ei liity toissijainen yleistyminen

Tsonisamidin teho monoterapiana osoitettiin kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa vertailukelpoisuustutkimuksessa pitkävaikutteiseen karbamatsepiiniin verrattuna. Tutkimukseen osallistui 583 aikuista, joilla oli äskettäin diagnosoitu paikallisalkuisia kohtauksia, joihin liittyy tai ei liittynyt toissijaisesti yleistyneitä tooniskloonisia kohtauksia. Tutkimushenkilöt satunnaistettiin saamaan karbamatsepiinia ja tsonisamidia enintään 24 kuukauden ajan hoitovasteesta riippuen. Tutkimushenkilöiden annokset titrattiin aluksi lähtötilanteen tavoiteannokseen, joka oli joko 600 mg karbamatsepiinia tai 300 mg tsonisamidia. Kohtauksia saaneiden tutkimushenkilöiden annokset titrattiin seuraavaan tavoiteannokseen, joka oli joko 800 mg karbamatsepiinia tai 400 mg tsonisamidia. Tämänkin jälkeen kohtauksia saaneiden tutkimushenkilöiden annokset titrattiin suurimpaan tavoiteannokseen, joka oli joko 1 200 mg karbamatsepiinia tai 500 mg tsonisamidia.

Tavoiteannostasolla 26 viikon ajan kohtauksettominä pysyneet tutkimushenkilöt jatkoivat saamallaan annoksella vielä toiset 26 viikkoa. Tutkimuksen pääasialliset tulokset on esitetty tässä taulukossa:

Taulukko 7 Monoterapiatutkimuksen tehoa koskevat tulokset

	tsonisamidi	karbamatsepiini		
n (ITT-ryhmä)	281	300		
6 kk:n kohtauksettomuus			Ero	CI₉₅ %
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:n lähtötilannejakson aikana	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 %, 3,7 %
> 4 kohtausta 3 kk:n lähtötilannejakson aikana	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 %, 5,6 %
12 kk:n kohtauksettomuus				
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:n lähtötilannejakson aikana	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 %, 1,3 %
> 4 kohtausta 3 kk:n lähtötilannejakson aikana	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 %, 17,4 %
Kohtausten alatyypit (6 kk:n kohtauksettomuus, PP-ryhmä)				
Kaikki paikallisalkuiset	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 %, 0,0 %
Yksinkertaiset paikallisalkuiset	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 %, 14,7 %
Kompleksit paikallisalkuiset	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 %, -5,9 %
Kaikki yleistyneet toonisklooniset	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 %, 6,0 %
Sekundaariset toonisklooniset	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 %, 7,1 %
Yleistyneet toonisklooniset	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 %, 10,5 %

PP = tutkimussuunnitelman mukainen (Per Protocol) -ryhmä; ITT = hoitoaikkeen mukainen (Intent-to-treat) -ryhmä
*Primaarinen päätetapahtuma

Liitännäishoito aikuisten paikallisalkuisissa kohtauksissa, joihin liittyy tai ei liity toissijainen yleistymisen

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

Pediatriset potilaat

Liitännäishoito nuorten ja (vähintään 6-vuotiaiden) pediatrien potilaiden paikallisalkuisissa kohtauksissa, joihin liittyy tai ei liity toissijainen yleistymisen

Tsonisamidin teho (vähintään 6-vuotiailla) pediatriisilla potilailla on osoitettu kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joka käsitti 207 tutkimuspotilasta ja jossa hoidon kestoaike 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 annon jälkeen lähes täysin, ja seerumin ja plasman huippupitoisuudet saavutetaan yleensä 2–5 tunnin kuluessa annosta. Ensikierron metabolian oletetaan olevan hyvin vähäistä. Absoluuttisen hyötyosuuden arvioidaan olevan noin 100 %. Ruoka ei vaikuta oraaliseen hyötyosuuteen, vaikka plasman ja seerumin huippupitoisuuksien saavuttaminen voi hidastua.

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Tsonisamidin ilmeinen puhdistuma vakaassa tilassa oraalisen annon 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 anto. Seerumi- tai plasmapitoisuuksien vaihtelu annosvälillä 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 painavammilla henkilöillä näyttää olevan matalammat seerumin vakaan tilan pitoisuudet, mutta tämä vaikutus näyttää olevan suhteellisen pieni. Iällä (≥ 12 vuotta) ja sukupuolella, kehon painosta aiheutuvat vaikutukset huomioon ottaen, ei ole selvää vaikutusta epilepsiapotilaiden altistumiseen tsonisamidille vakaan tilan annon aikana. Minkään epilepsialäkkeen 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-arvo 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 potilaat: 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 farmakokinetiikka pediatriisilla ja nuorilla potilailla, joilla vakaa tila saavutettiin annoksilla 1, 7 tai 12 mg/kg/vrk jaetuina annoksina, on painoon suhteutettuna samanlainen kuin aikuisilla.

Bioekvivalenssi

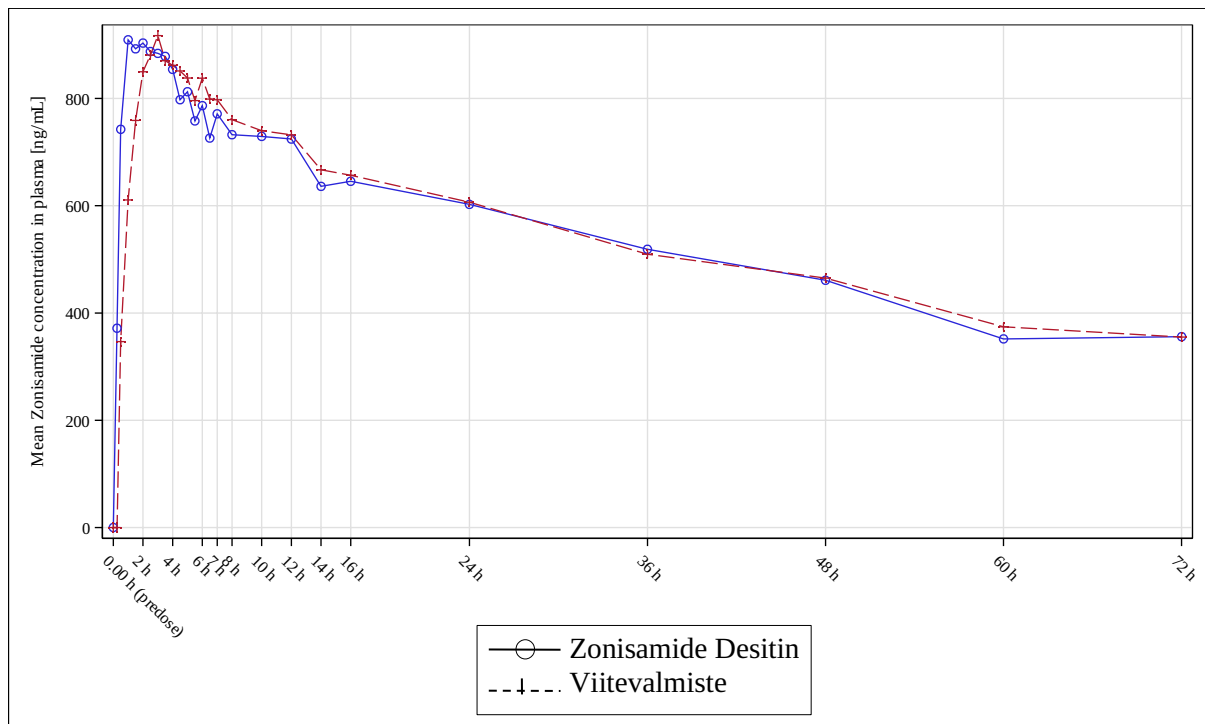
Zonisamide Desitin-oraalisuspension ja viitevalmiste Zonegranin bioekvivalenssitutkimus suoritettiin 23 terveelle vapaaehtoiselle paastossa. Annoksen lineaarisuus on varmaa olettaen, että tulokset ovat sovellettavissa muihin annosvahuuksiin. Zonisamide Desitinin bioekvivalenssi verrattuna viitevalmisteeseen näkyi tsonisamidin farmakokineettisten parametrien perusteella plasmassa oraalisen käytön jälkeen (taulukko 8).

Testattujen valmisteiden plasmapitoisuuden muutos ajan suhteen oli lähes yhtenevä (kuva 1). Zonisamide Desitin ja viitevalmiste olivat bioekvivalentteja enimmäisplasmapitoisuuden (C_{max}) ja käyrän alle jäävän pinta-alan (AUC) suhteen. C_{max} -arvon keskimääräinen suhde oli 98,6 % 90 %:n luottamusvälin ollessa 94,5–102,8 %. $AUC_{(0-72)}$ -arvon keskimääräinen suhde oli 98,7 % 90 %:n luottamusvälin ollessa 96,1 –101,4 %.

Taulukko 8: Tsonisamidin farmakokineettisten parametrien keskiarvot yhden suun kautta annetun 100 mg:n Zonisamide Desitin-annoksen jälkeen verrattuna viitevalmisteeseen

		Zonisamide Desitin 100 mg	Viitevalmiste 100 mg
C_{max}	ng/ml	1003,17	995,11
t_{max}	h	2,00	3,25
$AUC_{(0-72)}$	h · ng/ml	38964,95	39070,99

Selitys: C_{max} - ja $AUC_{(0-72)}$ -arvojen geometrinen keskiarvo, t_{max} -arvon mediaani



Kuva 1: Tsonisamidin plasmapitoisuuksien geometrisen keskiarvon muutos ajan suhteen yhden suun kautta annetun 100 mg:n Zonisamide Desitin-annoksen jälkeen verrattuna viitevalmisteeseen

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Löydöksiä, joita ei todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita todettiin koirilla samankaltaisella altistuksella kuin kliinisessä käytössä, olivat lisääntyneeseen metaboliaan liittyvät maksamuutokset (maksan suurentuminen, värjäytyminen tummanruskeaksi, maksasolujen lievä laajeneminen, johon liittyi sytoplasmassa esiintyneitä Haversin lamelleja, sekä sytoplasmassa vakuolisaatiota).

Tsonisamidi ei ollut genotoksinen eikä karsinogeeninen.

Tsonisamidi aiheutti kehityshäiriöitä hiirillä, rotilla ja koirilla sekä alkiokuolemaa apinoilla, kun sitä annettiin organogeneesivaiheen aikana siten, että tsonisamidiannokset ja emon plasmatasot olivat samankaltaisia tai alhaisempia kuin ihmisten hoitotasot.

Toistuvien oraalisten annosten toksisuutta koskevassa tutkimuksessa nuorilla rotilla, jossa altistustasot olivat samat kuin pediatriisilla potilailla havaitut käytettäessä suurinta suositeltua annosta, havaittiin kehon painon laskua ja munuaisten histopatologian ja kliinisten patologiaparametrien sekä käyttäytymisen muutoksia. Munuaisten histopatologian ja kliinisten patologiaparametrien muutosten katsottiin liittyvän tsonisamidin aiheuttamaan hiilihappoanhydraasin estoon. Vaikutukset tällä annostasolla olivat palautuvia toipumisvaiheessa. Korkeammalla annostasolla (2–3-kertainen systeeminen altistus verrattuna terapeutiseen altistukseen) munuaisten histopatologiset vaikutukset olivat vaikeampia ja vain osittain palautuvia. Useimmat nuorilla rotilla havaitut haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin aikuisten rottien tsonisamidin toistuvien annosten toksisuutta koskevissa tutkimuksissa havaitut, mutta munuaisten tubulaarisia hyaliinilieriöitä ja transitionaalista hyperplasiaa havaittiin vain nuoria rottia koskevassa tutkimuksessa. Tällä suuremmalla annostasolla nuorilla rotilla todettiin kasvun, oppimisen ja kehittymisen parametrien laskua. Näiden vaikutusten katsottiin todennäköisesti liittyvän kehon painon laskuun ja tsonisamidin liiallisiin farmakologisiin vaikutuksiin suurimmalla siedetyllä annoksella.

Rotilla havaittiin keltarauhasten ja implantaatiokohtien lukumäärän vähenemistä altistustasoilla, jotka vastasivat suurinta ihmisellä käytettävää terapeutista annosta. Kolme kertaa suuremmilla altistustasoilla havaittiin epäsäännöllisiä estrussyklejä ja elävien sikiöiden lukumäärän vähentymistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Fosforihappo 85 %

Ksantaanikumi

Natriumdivetyfosfaattidihydraatti

Dikaliumfosfaatti

Dokusaattinatrium

Sukraloosi

Natriummetyyliparahydroksibentsoaatti (E219)

Natriumpropyyliparahydroksibentsoaatti (E217)

Mansikka-aromi (sisältää jäämiä natriumista)

Makeudensäätoaine (sisältää jäämiä fruktoosista, glukoosista, sakkaroosista, rikkidioksidista [E220] ja natriumista)

Maun peittäjä (sisältää jäämiä natriumista)

Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 3 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei edellytä erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1 kullanuskea lasipullo (tyyppi III), jossa on 250 ml suspensiota ja valkoinen lapsiturvallinen korkki (polypropeenaa), rasiassa, johon kuuluu myös 0,25 ml:n välein merkitty 10 ml:n mittaruisku (polyeteeniä, polypropeenaa) ja mittaruiskun polyeteenistä valmistettu välikappale.

2 kullanuskeaa lasipulloa (tyyppi III), joissa on 250 ml suspensiota ja valkoinen lapsiturvallinen korkki (polypropeenaa), kumpikin rasiassa, johon kuuluu myös 0,25 ml:n välein merkitty 10 ml:n mittaruisku (polyeteeniä, polypropeenaa) ja mittaruiskun polyeteenistä valmistettu välikappale.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

D-22335 Hamburg,

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

43703

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.10.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zonisamide Desitin 20 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml oral suspension innehåller 20 mg zonisamid.

Hjälpämnen med känd effekt:

2 mg/ml natriummetylparahydroxibensoat (E219) och 0,5 mg/ml natriumpropylparahydroxibensoat (E217)

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 10 ml spruta.

Innehåller spår av fruktos, glukos, sackaros och svaveldioxid [E220].

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oral suspension

Vit suspension med jordgubbssmak.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zonisamide Desitin är avsett för:

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Upptrappning och underhållsdosering

Zonisamide Desitin kan tas som monoterapi eller läggas till redan inledd behandling hos vuxna. Dosen ska 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 Zonisamide Desitin ska avbrytas ska detta ske gradvis (se avsnitt 4.4). I kliniska studier hos vuxna patienter har dosreduceringar på 100 mg per vecka använts med samtidig justering av läkemedelsdoser av andra antiepileptika (vid behov).

Tabell 1 Vuxna – Rekommenderad dosupptrappning och underhållsregim

Behandlingsregim	Titreringsfas			Vanlig underhållsdos
	Vecka 1 + 2	Vecka 3 + 4	Vecka 5 + 6	
Monoterapi – nydiagnostiserade vuxna patienter	100 mg (5 ml) en gång dagligen	200 mg (10 ml) en gång dagligen	300 mg (15 ml) en gång dagligen	300 mg/dag (15 ml) en gång dagligen. Om högre dos krävs: öka i tvåveckorsintervaller i steg om 100 mg (5 ml) upp till maximalt 500 mg. (25 ml).
Tilläggsbehandling – med CYP3A4- inducerande medel (se avsnitt 4.5)	Vecka 1	Vecka 2	Vecka 3 till 5	300 till 500 mg per dag (en gång per dag eller två delade doser) = 15 – 25 ml/dag eller 2 x 7,5 – 2 x 12,5 ml/dag
	50 mg/dag (i två delade doser) = 2 x 1,25 ml/dag	100 mg/dag (i två delade doser) = 2 x 2,5 ml/dag	Öka i veckointervaller i steg om 100 mg (5 ml)	
- utan CYP3A4- inducerande medel, eller vid nedsatt njur- eller leverfunktion	Vecka 1 + 2	Vecka 3 + 4	Vecka 5 till 10	300 till 500 mg per dag (en gång per dag eller eller två delade doser) = 15 – 25 ml/dag eller 2 x 7,5 – 2 x 12,5 ml/dag. Vissa patienter kan svara på lägre doser.
	50 mg/dag (i två delade doser) = 2 x 1,25 ml/dag	100 mg/dag (i två delade doser) = 2 x 2,5 ml/dag	Öka i tvåveckorsintervaller i steg upp till 100 mg (5 ml)	

Allmänna doseringsrekommendationer för Zonisamide Desitin i särskilda patientpopulationerPediatrik population (i åldern 6 år och äldre)Upptrappning och underhållsdosering

Zonisamide Desitin 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, i synnerhet de som inte tar CYP3A4-inducerande medel, kan dock 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	Titreringsfas		Vanlig underhållsdos	
	Vecka 1	Vecka 2 till 8	Patienter som väger 20 till 55 kg ^a	Patienter som väger > 55 kg
- med CYP3A4-inducerande medel (se avsnitt 4.5)	1 mg/kg/dag (en gång dagligen) = 0,05 ml/kg/dag	Öka med veckointervall i steg om 1 mg/kg = 0,05 ml/kg	6 till 8 mg/kg/dag (en gång dagligen) = 0,3 – 0,4 ml/kg/dag	300-500 mg/dag (en gång dagligen) = 15 – 25 ml/dag
– utan CYP3A4-inducerande medel	Vecka 1 + 2 1 mg/kg/dag (en gång dagligen) = 0,05 ml/kg/dag	Vecka ≥ 3 Öka med tvåveckorsintervall i steg om 1 mg/kg = 0,05 ml/kg	6 till 8 mg/kg/dag (en gång dagligen) = 0,3 – 0,4 ml/kg/dag	300-500 mg/dag (en gång dagligen) = 15 – 25 ml/dag

Observera:

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

Tabell 3 – Dosrekommendation för barn från 6 år och uppåt med en kroppsvikt mellan 20 och 55 kg

Kroppsvikt	Startdos	Underhållsdos
20 kg	20 mg/dag = 1 ml/dag	120 – 160 mg/dag = 6 – 8 ml/dag
25 kg	25 mg/dag = 1,25 ml/dag	150 – 200 mg/dag = 7,5 – 10 ml/dag
30 kg	30 mg/dag = 1,5 ml/dag	180 – 240 mg/dag = 9 – 12 ml/dag
35 kg	35 mg/dag = 1,75 ml/dag	210 – 280 mg/dag = 10,5 – 14 ml/dag
40 kg	40 mg/dag = 2 ml/dag	240 – 320 mg/dag = 12 – 16 ml/dag
45 kg	45 mg/dag = 2,25 ml/dag	270 – 360 mg/dag = 13,5 – 18 ml/dag
50 kg	50 mg/dag = 2,5 ml/dag	300 – 400 mg/dag = 15 – 20 ml/dag
55 kg	55 mg/dag = 2,75 ml/dag	330 – 440 mg/dag = 16,5 – 22 ml/dag

Säkerhet och effekt för Zonisamide Desitin 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.

Utsättande

När behandling med Zonisamide Desitin ska avbrytas ska detta ske gradvis (se avsnitt 4.4). I kliniska studier med pediatrika patienter har nedtrappning genomförts genom veckovisa dossänkningar i steg om cirka 2 mg/kg (dvs. i enlighet med schemat i tabell 4).

Tabell 4 Pediatrik population (i åldern 6 år och äldre) – rekommenderat nedtrappningsschema

Vikt	Sänkning med veckointervall i steg om:
20-28 kg	25 till 50 mg/dag* = 1,25 – 2,5 ml/dag
29-41 kg	50 till 75 mg/dag* = 2,5 – 3,75 ml/dag
42-55 kg	100 mg/dag* = 5 ml/dag
> 55 kg	100 mg/dag* = 5 ml/dag

Observera:

* Alla doser ges en gång dagligen.

Äldre

Försiktighet bör iaktas vid inledande av behandling av äldre patienter eftersom informationen om användning av Zonisamide Desitin till dessa patienter är begränsad. Ordinerande läkare ska även beakta Zonisamide Desitins 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 titrering av Zonisamide Desitin. Eftersom zonisamid och dess metaboliter utsöndras via njurarna ska behandlingen avbrytas hos patienter som utvecklar akut njursvikt eller när en kliniskt signifikant ihållande ökning av serumkreatinin observeras.

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Administreringsätt

Zonisamide Desitin är avsedd för oral användning.

Innan du tar Zonisamide Desitin måste flaskan skakas kraftigt (i minst 30 sekunder) och dosen beredas omedelbart efteråt (för att undvika sedimentering). Den orala dosen kan sväljas direkt från oralsprutan eller spädas ut i ett glas vatten eller apelsinjuice. Kolsyrade drycker som mineralvatten ska inte tas tillsammans med suspensionen. En graderad 10 ml oralspruta med tillhörande adapter och bruksanvisning i bipacksedeln medföljer Zonisamide Desitin.

Zonisamide Desitin kan också administreras via en sond, som måste sköljas tre gånger omedelbart efter administrering med minst 5 ml vatten i varje sköljning. Om denna administreringsmetod används ska suspensionen beredas enligt beskrivningen ovan för oral användning omedelbart före administrering.

Effekten av födointag

Zonisamide Desitin kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2). Zonisamide Desitin kan blandas med yoghurt för att maskera dess smak.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Särskilda varningar och försiktighet vid användning

Oförklarliga hudutslag

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

Utsättande av Zonisamide Desitin måste övervägas för patienter som utvecklar annars oförklarliga hudutslag. Alla patienter hos vilka hudutslag uppstår när de tar Zonisamide Desitin 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 aktuell klinisk praxis måste utsättande av Zonisamide Desitin 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 Zonisamide Desitin som tilläggsmedicinering, för att uppnå monoterapi. Utsättande av de övriga antiepileptiska läkemedlen måste därför ske med försiktighet.

Reaktioner på sulfonamider

Zonisamide Desitin 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 Zonisamide Desitin.

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

Njursten

Vissa patienter, särskilt sådana med benägenhet för njursten, kan ha ökad risk för bildning av njursten och tillhörande tecken och symtom såsom njurkolik, njursmärta eller flanksmärta. Njursten kan leda till kroniska njurskador. I riskfaktorerna för njursten ingår tidigare stenbildning, eller njursten och hyperkalciuri i familjehistoriken. 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 Zonisamide Desitin. 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 Zonisamide Desitin i

placebokontrollerade kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning. I allmänhet inträffar zonisamid-inducerad metabolisk acidosis tidigt i behandlingen, även om fall kan inträffa när som helst under behandlingen. Vanligtvis minskar bikarbonatet med små till måttliga mängder (genomsnittlig minskning omkring 3,5 mEq/l vid dagliga doser på 300 mg hos vuxna); i sällsynta fall kan patienter drabbas av allvarigare 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 allvarigare 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 Zonisamide Desitin-behandlingen (genom nedtrappning eller minskad terapeutisk dos) eftersom osteopeni kan utvecklas. Om beslut fattas att låta patienten fortsätta med Zonisamide Desitin trots kvarstående acidosis bör alkalibehandling övervägas.

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 ureacykelrubbnings eller nedsatt mitokondriell 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.

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

Värmeslag

Fall av minskad svettning och förhöjd kroppstemperatur har rapporterats huvudsakligen hos barn (se den fullständiga varningen i avsnitt 4.4 Pediatrisk population). Försiktighet måste iaktas för vuxna när Zonisamide Desitin 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 Zonisamide Desitin 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 Zonisamide Desitin övervägs och lämplig behandling inleds.

Rabdomyolys

För patienter, som tar Zonisamide Desitin och som utvecklar svår muskelsmärta och/eller -svaghet med eller utan feber, rekommenderas utvärdering av markörer för muskelskada inklusive kreatinkinaser 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 Zonisamide Desitin övervägs och lämplig behandling inleds.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen med Zonisamide Desitin och under en månad efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6). Zonisamide Desitin ska 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 Zonisamide Desitin på fostret, och dessa risker ska diskuteras med patienten i förhållande till fördelarna innan behandlingen inleds. Innan behandling med Zonisamide Desitin inleds hos en fertil kvinna ska graviditetstest övervägas.

Kvinnor som planerar att bli gravida ska rådask av specialister för att ompröva behandlingen med Zonisamide Desitin och överväga andra behandlingsalternativ före befruktning och innan preventivmedel sätts ut. Fertila kvinnor ska rådask att omedelbart kontakta läkare om de blir gravida eller tror att de kan vara gravida och tar

Zonisamide Desitin. Läkare som behandlar patienter med Zonisamide Desitin ska säkerställa att patienterna är fullständigt informerade om behovet av att lämplig effektiv preventivmetod tillämpas och ska kliniskt bedöma huruvida orala preventivmedel, eller doserna för komponenterna i orala preventivmedel, är tillräckliga baserat på den enskilda patientens kliniska situation.

Kroppsvikt

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

Pediatrisk 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

Förebyggande av överhettning och uttorkning hos barn

Zonisamide Desitin 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 Zonisamide Desitin:

- Barnet måste hållas svalt, särskilt i varmt väder
- Barnet måste undvika kraftig ansträngning, särskilt i varmt väder
- Barnet måste dricka mycket kallt vatten
- Barnet får 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 barnet till en sval, skuggig plats
- Håll barnets hud sval med hjälp av vatten
- Ge barnet kallt vatten att dricka

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

Zonisamide Desitin ska inte användas som samtidig medicinering till pediatrika patienter 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). Zonisamide Desitin 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 Zonisamide Desitin sättas ut.

Det finns begränsade data från kliniska studier för patienter som väger under 20 kg. Därför ska barn i åldern 6 år och äldre med en kroppsvikt på 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 allvarlig 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.

Zonisamide Desitin ska inte användas till barn som samtidigt behandlas med andra karbanhydrashämmare såsom topiramate eller acetazolamid (se avsnitt 4.5).

Njursten

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 familjehistoriken. 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 ska Zonisamide Desitin 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 Zonisamide Desitin 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.

Information om hjälpämnen

Läkemedlet innehåller natriummetylparahydroxibenzoat och natriumpropylparahydroxibenzoat som kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Läkemedlet innehåller svaveldioxid (E220) som i sällsynta fall kan orsaka allvarliga överkänslighetsreaktioner och bronkospasm.

Läkemedlet innehåller glukos och sackaros. Patienter med sällsynta ärftliga problem med fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist bör inte ta detta läkemedel. Glukos och sackaros kan vara skadligt för tänderna.

Läkemedlet innehåller fruktos. Den additiva effekten av samtidigt administrerade produkter som innehåller fruktos (eller sorbitol) och av fruktos (eller sorbitol) i kosten bör beaktas.

Fruktos kan vara skadligt för tänderna.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per doseringsspruta (10 ml), det vill säga är i princip "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Zonisamide Desitins inverkan på cytokrom P450-enzym

In vitro-studier 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 Zonisamide Desitin påverka farmakokinetiken hos andra läkemedel via cytokrom P450-medierade mekanismer vilket har visats *in vivo* för karbamazepin, fenytoin, etinylestradiol och desipramin.

Zonisamide Desitins potential att påverka andra läkemedel

Antiepileptika

Upprepad dosering med Zonisamide Desitin 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 Zonisamide Desitin.

Karbanhydrashämmare

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

Zonisamide Desitin ska inte användas till barn som samtidigt behandlas med andra karbanhydrashämmare såsom topiramat eller acetazolamid (se avsnitt 4.4).

P-gp-substrat

En *in vitro*-studie visar att zonisamid är en svag hämmare av P-gp (MDR1) med IC₅₀ om 267 µmol/l och teoretiskt har zonisamid potential att påverka farmakokinetiken hos substanser som är P-gp-substrat. Försiktighet bör 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 Zonisamide Desitin

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

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

- Enzyminducering: Exponeringen för zonisamid är lägre hos patienter med epilepsi som behandlas med CYP3A4-inducerande medel såsom fenytoin, karbamazepin och fenobarbiton. Det är osannolikt att detta har klinisk betydelse när Zonisamide Desitin 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 Zonisamide Desitin kan eventuellt vara nödvändig. Rifampicin är en kraftig CYP3A4-inducerare. Om samtidig administrering med rifampicin är nödvändig ska patienten noggrant övervakas och dosen Zonisamide Desitin 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 Zonisamide Desitindosen när medlet administreras tillsammans med kända CYP3A4-hämmare.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen med Zonisamide Desitin och under en månad efter avslutad behandling.

Zonisamide Desitin ska 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 Zonisamide Desitin på fostret, och dessa risker ska diskuteras med patienten i förhållande till fördelarna innan behandlingen inleds. Graviditetstest på kvinnor i fertil ålder ska övervägas innan behandling med zonisamid påbörjas. Kvinnor som planerar att bli gravida ska rådås 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 läppspalt, kardiovaskulära missbildningar och neuralrörsdefekter. Behandling med flera antiepileptika kan vara förenad med högre risk för medfödda missbildningar än vid monoterapi.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av Zonisamide Desitin hos 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 ökningarna är från ca 5 % till 8 % för LBW, från ca 8 % till 10 % för tidigt födda och ca 7 % till 12 % för SGA, allt jämfört med mödrar som behandlats med lamotrigin som monoterapi.

Zonisamide Desitin ska inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt, och endast om de potentiella fördelarna kan anses väga upp risken för fostret. Om Zonisamide Desitin ordineras under graviditet ska 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. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Zonisamide Desitin. Eftersom zonisamid finns kvar i kroppen en längre tid får amning inte återupptas förrän en månad efter att behandlingen med Zonisamide Desitin har avslutats.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Zonisamide Desitin 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

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Det bör observeras att Zonisamide Desitin 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 karbamazepin med förlängd frisättning var sänkt bikarbonat, minskad aptit och viktnedgång. Förekomsten av påtagligt onormalt låg serumbikarbonatnivå (en sänkning till under 17 mEq/l och med över 5 mEq/l) var 3,8 %. Förekomsten av tydlig viktminskning med 20 % eller mer var 0,7 %

Lista i tabellform med biverkningar

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

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

Tabell 5 Biverkningar som förknippas med zonisamid och som har observerats vid tilläggsbehandling vid kliniska studier och kontroll efter marknadsföring

Klassificering av organsystem (MedDRA-terminologi)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta
Infektioner och infestationer			Pneumoni Urinvägsinfektion	
Blodet och lymfsystemet		Ekkymos		Agranulocytos Aplastisk anemi Leukocytos Leukopeni Lymfadenopati Pancytopeni Trombocytopeni

Immunsystemet		Överkänslighet		Läkemedelsframkallat överkänslighetssyndrom Läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom
Metabolism och nutrition	Anorexi		Hypokalemi	Metabolisk acidosis Renal tubulär acidosis
Psykiska störningar	Rastlöshet Irritabilitet Förvirring Depression	Affektiv labilitet Ångest Sömlöshet Psykos	Vrede Aggression Självordstankar Självordsförsök	Hallucination
Centrala och perifera nervsystemet	Ataxi Yrsel Minnesförlust Sömnighet	Bradyfreni Koncentrationssvårigheter Nystagmus Parestesi Talsvårigheter Tremor	Konvulsion	Amnesi Koma Grand mal-anfall Myastenisyndrom Malignt neuroleptiskt syndrom Status epilepticus
Ögon	Dubbelseende			Trångvinkelglaukom Ögonsmärta Myopi Dimsyn Minskad synskärpa
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Dyspné Aspirationspneumoni Andningsbesvär Allergisk pneumoni
Magtarmkanalen		Buksmärta Förstoppning Diarré Dyspepsi Illamående	Kräkningar	Pankreatit
Lever och gallvägar			Kolecystit Kolelitiatis	Hepatocellulär skada
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag Klåda Alopeci		Anhidros Erythema multiforme Stevens-Johnsons syndrom Toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletal systemet och bindväv				Rabdomyolys

Njurar och urinvägar		Njursten	Urinsten	Hydronefros Njursvikt Onormal urin
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet Influensaliknande sjukdom Pyrexia Perifert ödem		
Undersökningar	Minskat bikarbonat	Viktminskning		Förhöjt kreatinins i blod Förhöjt kreatinin i blod Förhöjd blodurea Onormala leverfunktionsprov
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer				Värmeslag

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

Tabell 6 Biverkningar i en randomiserad, kontrollerad monoterapistudie som jämfört zonisamid med karbamazepin med förlängd frisättning

Klassificering av organsystem (MedDRA-terminologi)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer			Urinvägsinfektion Pneumoni
Blodet och lymfsystemet			Leukopeni Trombocytopeni
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Hypokalemi
Psykiska störningar		Agitation Depression Sömlöshet Humörsvängningar Ångest	Förvirring Akut psykos Aggressivitet Självordstankar Hallucination
Centrala och perifera nervsystemet		Ataxi Yrsel Minnesförlust Sömnighet Bradyfreni Koncentrationssvårigheter Parestesi	Nystagmus Talsvårigheter Tremor Konvulsion
Ögon		Dubbelseende	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Andningsbesvär

Magtarmkanalen		Förstoppning Diarré Dyspepsi Illamående Kräkningar	Buksmärtor
Lever och gallvägar			Akut kolecystit
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag	Klåda Ekkymos
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet Pyrexia Irritabilitet	
Undersökningar	Minskat bikarbonat	Viktminskning Förhöjt blodkreatininfosfokinas Förhöjt alaninaminotransferas Förhöjt aspartataminotransferas	Avvikande fynd vid urinalys

Ytterligare information om särskilda populationer:

Äldre

En samlad 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).

Pediatrik 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 och 1 huvudskada). Totalt 70,4 % av de pediatrika patienterna som fick zonisamid 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, sinusit och övre luftvägsinfektion, hosta, näsblod och rinit, buksmärtor, kräkningar, utslag och eksem samt feber jämfört med den vuxna populationen (särskilt för patienter som var yngre än 12 år) och, med en låg incidens, amnesi, förhöjt kreatinin, lymfadenopati och trombocytopeni. Incidensen av en viktminskning på 10 % eller mer var 10,7 % (se avsnitt 4.4). I vissa fall med viktminskning skedde en försenad övergång till nästa Tannerstadium liksom en försenad skelettmognad.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdosis

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 Zonisamide Desitin. 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 karbamazepin med förlängd frisättning hos 583 vuxna patienter med nydiagnostiserade partiella anfall med eller utan sekundära generaliserade tonisk-kloniska anfall. Försökspersonerna randomiserades till behandling med karbamazepin eller zonisamid i upp till 24 månader beroende på respons. Försökspersonerna

titrerades till en måldos på 600 mg karbamazepin eller 300 mg zonisamid. Försökspersoner som upplevde anfall titrerades till nästa måldos dvs 800 mg karbamazepin eller 400 mg zonisamid. Försökspersoner som upplevde ytterligare anfall titrerades till den högsta måldosen på 1200 mg karbamazepin eller 500 mg zonisamid. Försökspersoner utan anfall under 26 veckor på en måldosnivå fortsatte med denna dos under ytterligare 26 veckor. De viktigaste resultaten i denna studie presenteras i denna tabell:

Tabell 7 Effektergebnaten i monoterapistudie

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

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

*Primärt effektmått

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

Hos vuxna har effekten visats med 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 varaktig effekt uppnås vid doser om 300-500 mg per dag.

Pediatrik population

Tilläggsbehandling i behandlingen av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering, hos adolescenta och pediatrika patienter (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 är till 40-50 % bundet till plasmaproteiner hos människa och studier in vitro visar att detta inte påverkas av närvaro av olika antiepileptika (dvs. fenytoin, fenobarbiton, karbamazepin och natriumvalproat). Den skenbara distributionsvolymen är ca 1,1-1,7 l/kg hos vuxna vilket visar att zonisamid i stor utsträckning distribueras till vävnader. Erytrocyt/plasma-förhållanden ligger på omkring 15 vid låga koncentrationer och på omkring 3 vid högre koncentrationer.

Metabolism

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

Eliminering

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

Linjäritet/-icke-linjäritet

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

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

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

Bioekvivalens

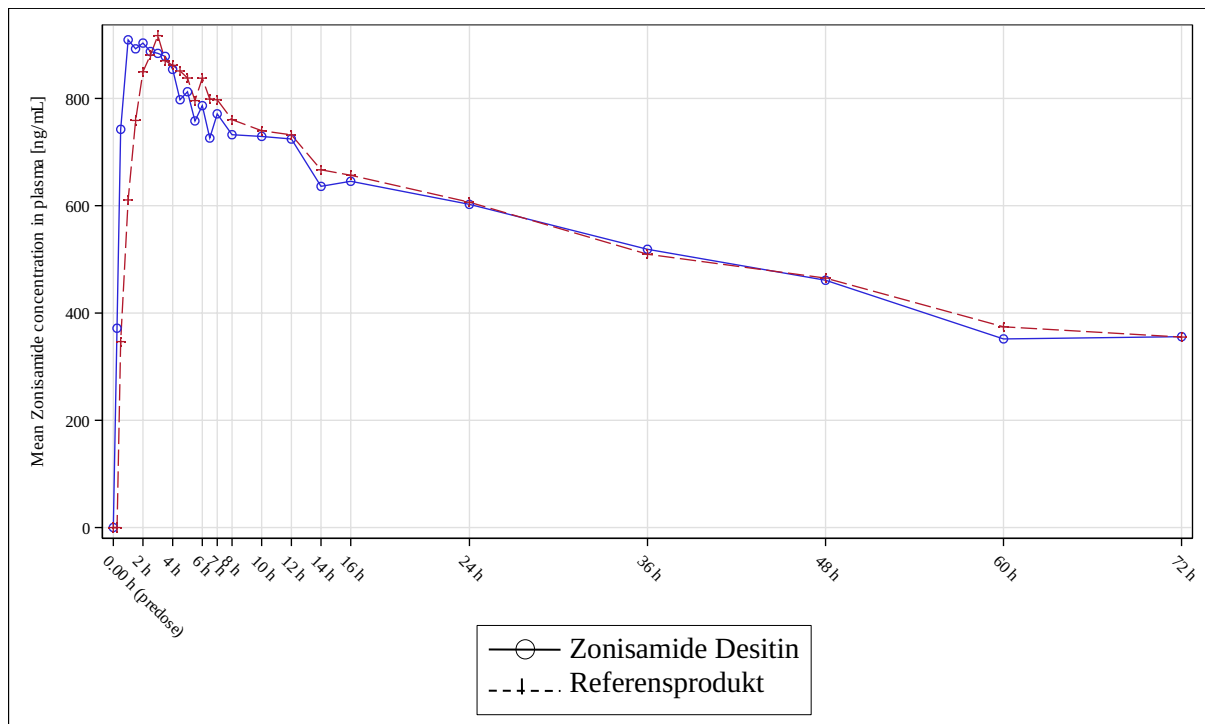
För Zonisamide Desitin oral suspension utfördes en bioekvivalensstudie mot referensprodukten Zonegran på 23 friska frivilliga under fastande förhållanden. Eftersom doslinjäritet ges kan resultaten översättas till andra dosstyrkor. Baserat på de farmakokinetiska parametrarna för zonisamid i plasma efter oral applicering visades bioekvivalens mot referensprodukten (tabell 8).

Plasmakoncentrationens tidsförlopp för båda de testade produkterna var nästan kongruent (figur 1). När det gäller den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) och arean under kurvan (AUC) var Zonisamide Desitin bioekvivalent jämfört med referensprodukten. För C_{max} var medelkvoten 98,6 % med 90 % konfidensintervall 94,5 % till 102,8 %. Medelkvoten för $AUC_{(0-72)}$ var 98,7 % med 90 % konfidensintervall på 96,1 % till 101,4 %.

Tabell 8: Medelvärden för de farmakokinetiska parametrarna för zonisamid efter orala engångsdoser på 100 mg Zonisamide Desitin jämfört med referensprodukten

		Zonisamide Desitin 100 mg	Referensprodukt 100 mg
C_{max}	ng/mL	1003,17	995,11
t_{max}	hr	2,00	3,25
$AUC_{(0-72)}$	hr · ng/mL	38964,95	39070,99

Förklaring: geometriskt medelvärde för C_{max} och $AUC_{(0-72)}$, median för t_{max}



Figur 1: Tidsförlopp för det geometriska medelvärdet av plasmakoncentrationerna av zonisamid efter engångsdoser på 100 mg oral Zonisamide Desitin jämfört med referensprodukten

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 upprepade 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 återhämtningsperioden. Vid en högre dos (2-till 3-faldig systemisk exponering jämfört med terapeutisk exponering) var effekterna på njurhistopatologin svårare och endast delvis reversibla. De flesta biverkningarna som sågs hos råttungarna liknade de som sågs i studierna av allmäntoxicitet av zonisamid på vuxna råttor, men hyalindroppar i njurtubuli och transitionell hyperplasi sågs endast i studien på ungar. Vid denna högre dos uppvisade råttungarna 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

Fosforsyra 85 %
Xantangummi
Natriumdivätefosfatdihydrat
Dikaliumfosfat
Dokusatnatrium
Sukralos
Natriummetylparahydroxibensoat (E219)
Natriumpropylparahydroxibensoat (E217)
Jordgubbsarom (innehåller spår av natrium)
Sötmamodulerande arom (innehåller spår av fruktos, glukos, sackaros, E220 och natrium)
Maskeringsarom (innehåller spår av natrium)
Destillerat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år
Efter första öppning: 3 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda lagringsförhållanden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 bärnstensfärgad glasflaska (typ III) med 250 ml suspension och en vit barnsäker förslutning (polypropen) i en låda som även innehåller en 10 ml oralspruta, graderad var 0,25 ml (polyeten, polypropen) och en polyetenadapter för oralsprutan.

2 bärnstensfärgade glasflaskor (typ III) med 250 ml suspension vardera och vita barnsäkra förslutningar (polypropen) i en låda som även innehåller en 10 ml oralspruta, graderad var 0,25 ml (polyeten, polypropen) och en polyetenadapter för oralsprutan.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Oanvänt läkemedel eller avfall ska kasseras i enlighet med lokala föreskrifter.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
D-22335 Hamburg,
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV TEXTEN

23.10.2024