

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зонизамид Viatris 25 mg твърди капсули
Зонизамид Viatris 50 mg твърди капсули
Зонизамид Viatris 100 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Зонизамид Viatris 25 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 25 mg зонизамид (zonisamide).

Зонизамид Viatris 50 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 50 mg зонизамид (zonisamide).

Зонизамид Viatris 100 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg зонизамид (zonisamide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула)

Зонизамид Viatris 25 mg твърди капсули

Твърда капсула с бяло непрозрачно тяло и бяло непрозрачно капаче, с черен отпечатан надпис 'Z 25', съдържаща бял/почти бял прах. Всяка капсула е с дължина приблизително 14,4 mm.

Зонизамид Viatris 50 mg твърди капсули

Твърда капсула с бяло непрозрачно тяло и бяло непрозрачно капаче, с червен отпечатан надпис 'Z 50', съдържаща бял/почти бял прах. Всяка капсула е с дължина приблизително 15,8 mm.

Зонизамид Viatris 100 mg твърди капсули

Твърда капсула с бяло непрозрачно тяло и бяло непрозрачно капаче, с черен отпечатан надпис 'Z 100', съдържаща бял/почти бял прах. Всяка капсула е с дължина приблизително 19,3 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Зонизамид Viatris е показан като:

- монотерапия при лечението на парциални гърчове, със или без вторична генерализация, при възрастни с новодиагностицирана епилепсия (вж. точка 5.1);
- допълнителна терапия при лечението на парциални гърчове, със или без вторична генерализация, при възрастни, юноши и деца на и над 6 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка – възрастни

Покачване и поддържане на дозата

Зонизамид Viatris може да се приема като монотерапия или да се добавя към съществуваща терапия при възрастни. Дозата трябва да се титрира въз основа на клиничния ефект. Препоръчителните дози за покачване и поддържане са дадени в Таблица 1. Някои пациенти, особено тези, неприямащи СУРЗА4- индуциращи средства, може да отговорят на по-ниски дози.

Спиране

Когато се спира лечението със Зонизамид Viatris, това трябва да става постепенно (вж. точка 4.4). При клиничните проучвания при възрастни пациенти е използвана стъпка на редуциране на дозата 100 mg на едноседмични интервали с едновременно адаптиране на дозите на останалите антиепилептични лекарства (където е необходимо).

Таблица 1. Възрастни – препоръчителна схема за покачване и поддържане на дозата

Схема на лечение	Фаза на титриране			Обичайна поддържаща доза
	Седмица 1 + 2	Седмица 3 + 4	Седмица 5 + 6	
Монотерапия - Новодиагностицирани възрастни пациенти	100 mg/ден (веднъж дневно)	200 mg/ден (веднъж дневно)	300 mg/ден (веднъж дневно)	300 mg на ден (веднъж дневно). Ако е необходима по-висока доза: увеличаване през двуседмични интервали на стъпки по 100 mg до максимум 500 mg.
Допълнителна терапия - с СУРЗА4-индуциращи средства (вж. точка 4.5)	Седмица 1	Седмица 2	Седмица 3 до 5	300 до 500 mg на ден (веднъж дневно или разделени в две дози).
	50 mg/ден (разделени в две дози)	100 mg/ден (разделени в две дози)	Увеличение през седмични интервали на стъпки от 100 mg	
- без СУРЗА4-индуциращи средства; или с бъбречно или чернодробно увреждане	Седмица 1 + 2	Седмица 3 + 4	Седмица 5 до 10	300 до 500 mg на ден (веднъж дневно или разделени на две дози). Някои пациенти може да имат отговор при по-ниски дози.
	50 mg/ден (разделени в две дози)	100 mg/ден (разделени в две дози)	Увеличаване през двуседмични интервали на стъпки от максимум 100 mg	

Общи препоръки за дозиране на Зонизамид Viatris при специални популации пациенти

Педиатрична популация (на и над 6 години)

Покачване и поддържане на дозата

Зонизамид Viatris трябва да се добави към съществуваща терапия при педиатрични пациенти на и над 6 години. Дозата трябва да бъде титрирана въз основа на клиничния ефект.

Препоръчителните дози за покачване и поддържане са дадени в Таблица 2. Някои пациенти, особено тези, неприспособени СYP3A4-индуциращи средства, може да отговорят на по-ниски дози.

Лекарите трябва да обърнат внимание на педиатричните пациенти и техните родители/грижещите се за тях лица на карето „На вниманието на пациента” (в листовката) за предотвратяването на топлинен удар (вж. точка 4.4: Педиатрична популация).

Таблица 2. Педиатрична популация (на и над 6 години) – препоръчителна схема за покачване и поддържане на дозата

Схема на лечение	Фаза на титриране		Обичайна поддържаща доза	
Допълнителна терапия - с СYP3A4 индуциращи средства (вж. точка 4.5)	Седмица 1	Седмица 2 до 8	Пациенти с тегло до 55 kga	Пациенти с тегло > 55 kg
	1 mg/kg/ден (веднъж дневно)	Увеличение през седмични интервали на стъпки от 1 mg/kg	6 до 8 mg/kg/ден (веднъж дневно)	300 - 500 mg/ден (веднъж дневно)
- без СYP3A4 индуциращи средства	Седмица 1 + 2	Седмици ≥ 3	6 до 8 mg/kg/ден (веднъж дневно)	300 - 500 mg/ден (веднъж дневно)
	1 mg/kg/ден (веднъж дневно)	Увеличение през двуседмични интервали на стъпки от 1 mg/kg		

Бележка:

- а. За да се гарантира поддържането на терапевтична доза, трябва да се наблюдава теглото на детето и дозата да се коригира при промяна на телесното тегло на 55 kg. Схемата на дозиране е 6-8 mg/kg/ден до максимална доза от 500 mg/ден.

Безопасността и ефикасността на зонизамид при деца на възраст под 6 години или с телесно тегло под 20 kg все още не са установени.

Има ограничени данни от клинични проучвания при пациенти с телесно тегло под 20 kg. Ето защо трябва да се подхожда предпазливо към деца на и над 6 години и с телесно тегло под 20 kg.

Не винаги е възможно да се постигне точно изчислената доза с наличните на пазара капсули зонизамид, съдържащи различно количество на активното вещество. Ето защо в тези случаи се препоръчва общата доза зонизамид да се закръгли нагоре или надолу до най-близката доза, която може да се постигне с наличните на пазара капсули зонизамид, съдържащи различно количество на активното вещество (25 mg, 50 mg и 100 mg).

Спиране на приема

Когато се спира лечението със зонизамид, това трябва да става постепенно (вж. точка 4.4). При клиничните проучвания при педиатрични пациенти титрирането до по-ниска доза е извършено чрез намаляване на дозата на седмични интервали на стъпки от около 2 mg/kg (т.е. в съответствие със схемата в Таблица 3).

Таблица 3. Педиатрична популация (на и над 6 години) – препоръчителна схема за намаляване на дозата

Телесно тегло	Намаляване през седмични интервали на стъпки от:
20 – 28 kg	25 до 50 mg/ден*
29 – 41 kg	50 до 75 mg/ден*
42 – 55 kg	100 mg/ден*
> 55 kg	100 mg/ден*

Бележка:

* Всички дози са веднъж дневно.

Старческа възраст

Трябва да се подхожда с повишено внимание при започване на лечение при пациенти в старческа възраст, тъй като има ограничена информация за употребата на зонезамид при тези пациенти. Предписващите го трябва също да имат предвид профила на безопасност на зонезамид (вж. точка 4.8).

Бъбречно увреждане

Трябва да се подхожда с повишено внимание при лечение на пациенти с увреждане на бъбреците, тъй като има ограничена информация за употребата при такива пациенти и може да се наложи по-бавно титриране на Зонизамид Viatris. Тъй като зонизамид и метаболитите му се екскретират чрез бъбреците, той трябва да се спре при пациентите, които развиват остра бъбречна недостатъчност или когато се наблюдава клинично значимо продължително повишение на креатинина в серума.

При лицата с увреждане на бъбреците, бъбречният клирънс на единичните дози зонизамид корелира с креатининовия клирънс. Стойностите на AUC на зонизамид в плазмата се повишават с 35% при лицата с креатининов клирънс < 20 ml/min.

Чернодробно увреждане

Употребата при пациентите с увреждане на черния дроб е проучвана. Затова не се препоръчва употребата при пациенти с чернодробно увреждане в тежка степен. Трябва да се подхожда с повишено внимание при лечението на пациентите с чернодробно увреждане в лека до умерета степен и може да се наложи по-бавно титриране на Зонизамид Viatris.

Начин на приложение

Зонизамид Viatris твърди капсули са за перорално приложение.

Ефект на храната

Зонизамид Viatris може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към сулфонамиди.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Неизяснен обрив

Във връзка с терапията със зонизамид се развиват сериозни обриви включително случаи на синдром на Stevens-Johnson.

Трябва да се обмисли спирането на зонизамид при пациентите, които развиват необясним по друг начин обрив. Всички пациенти, които развият обрив, докато приемат зонизамид, трябва да се наблюдават внимателно, като е необходимо допълнително повишено внимание при пациенти, получаващи едновременно антиепилептични лекарствени продукти, които може независимо да предизвикат кожни обриви.

Гърчове при спиране на приема

В съответствие с настоящата клинична практика спирането на зонизамид при пациенти с епилепсия трябва да се извърши чрез постепенно намаление на дозата, за да се намали вероятността за поява на гърчове при спирането. Няма достатъчно данни за спирането на съпътстващите антиепилептични лекарства, за да се стигне до монотерапия със зонизамид, след като вече е постигнат контрол на гърчовете със зонизамид при добавянето му към терапията. Затова при спирането на съпътстващите антиепилептични лекарствени продукти трябва да се подхожда с повишено внимание.

Реакции към сулфонамиди

Зонизамид е производно на бензизоксазол, което съдържа сулфонамидна група. Сериозните нежелани реакции от страна на имунната система, които се свързват с лекарствените продукти, съдържащи сулфонамидна група, включват обрив, алергична реакция и значими хематологични нарушения, включително апластична анемия, които много рядко може да са с летален изход. Съобщават се случаи на агранулоцитоза, тромбоцитопения, левкопения, апластична анемия, панцитопения и левкоцитоза. Тази информация е недостатъчна, за да се оцени връзката, ако има такава, между дозата и продължителността на лечението и тези събития.

Остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

При възрастни и педиатрични пациенти, получаващи зонизамид, се съобщава за синдром, състоящ се от остра миопия, асоциирана с вторична закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапна поява на намалена зрителна острота и/или болка в окото.

Офталмологичните находки могат да включват миопия, плитка предна очна камера, очна хиперемия (зачервяване) и повишено вътреочно налягане. Този синдром може да бъде свързан със супрацилиарен излив, което води до предна дислокация на лещата и ириса с вторична закритоъгълна глаукома. Симптомите могат да се появят в рамките на часове до седмици след началото на терапията. Лечението включва прекъсване на зонизамид колкото е възможно по-бързо според преценката на лекуващия лекар и подходящи мерки за намаляване на вътреочното налягане. Ако бъде оставено без лечение, повишеното вътреочно налягане с всякаква етиология може да доведе до сериозни усложнения, включително постоянна загуба на зрението.

Необходимо е повишено внимание при лечение със зонизамид на пациенти с анамнеза за нарушения на очите.

Суицидна идеация и поведение

При пациенти, лекувани с антиепилептични лекарства по различни показания се съобщава за суицидна идеация и поведение. Мета-анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания на антиепилептични лекарствени продукти също показва малък, но повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е известен и съществуващите данни не изключват възможността за повишен риск при зонизамид.

По тази причина пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. Пациентите (и хората, които се

грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарски съвет в случай, че се появят признаци на суицидна идеация и поведение.

Камъни в бъбреците

Някои пациенти, особено онези с предразположение към нефролитиаза, може да са с повишен риск от образуване на бъбречни камъни и свързани признаци и симптоми като бъбречна колика, бъбречна болка или болка в хълбока. Нефролитиазата може да доведе до хронично бъбчерчно увреждане.

Рисковите фактори за нефролитиаза включват предишно образуване на камъни, фамилна анамнеза за нефролитиаза и хиперкалциурия. Чрез нито един от тези рискови фактори не може надеждно да се прогнозира образуване на камъни по време на лечение със зонизамид. Освен това пациентите, приемащи други лекарства, свързани с нефролитиаза, може да са в повишен риск. Увеличаването на приема на течности и на диурезата може да помогнат за намаляването на риска за образуване на камъни, особено при лица с предразполагащи рискови фактори.

Метаболитна ацидоза

Лечението със зонизамид е свързано с хиперхлоремична метаболитна ацидоза без анионна разлика (т.е. понижен бикарбонат в серума под долната граница на нормата при липса на хронична респираторна алкалоза). Метаболитната ацидоза се причинява от загуба на бикарбонати през бъбреците поради инхибиращия ефект на зонизамид върху карбоанхидразата. Такъв електролитен дисбаланс се наблюдава при употребата на зонизамид при плацебо-контролираните клинични проучвания през постмаркетинговия период. По правило зонизамид-индуцираната метаболитна ацидоза настъпва рано по време на лечението, въпреки че може да има случаи по всяко време от лечението. Количеството, с което е понижен бикарбонатът, е обикновено малко до умерено (средно понижение с приблизително 3,5 mEq/l при дневни дози от 300 mg при възрастни), като в редки случаи пациентите може да са с по-тежко понижение. Заболяванията или терапията, които предразполагат към ацидоза (като бъбречно заболяване, тежки дихателни заболявания, епилептичен статус, диария, хирургична намеса, кетогенна диета или лекарствени продукти) може да допълнят бикарбонат-понижаващите ефекти на зонизамид.

Рискът от индуцирана от зонизамид ацидоза се оказва по-чест и ацидозата по-тежка при по-млади пациенти. Трябва да се извършва правилна оценка и проследяване на стойностите на бикарбонатите в серума при пациенти, приемащи зонизамид, които имат съпътстващи основни заболявания, които биха могли да повишат риска от ацидоза, при пациенти, които са с повишен риск за нежелани последици от метаболитната ацидоза и при пациенти със симптоми, предполагащи метаболитна ацидоза. Ако се развие и персистира метаболитна ацидоза, трябва да се обмисли понижаване на дозата или спиране на зонизамид (чрез постепенно спиране или понижение на терапевтичната доза), тъй като може да се развие остеопения. Ако се вземе решение пациентът да остане на лечение със зонизамид при заплахата от персистираща ацидоза, трябва да се има предвид лечение с алкализиращи средства.

Метаболитната ацидоза има потенциала да доведе до хиперамониемия, за която се съобщава със или без енцефалопатия по време на лечението със зонизамид. Рискът за хиперамониемия може да е повишен при пациенти, които приемат едновременно други лекарства, които предизвикват хиперамониемия (напр. валпроат), или при пациенти с подлежащо нарушение на цикъла на уреята или намалена чернодробна митохондриална активност. При пациентите, при които се появят летаргия, за която няма обяснение или промени в психичния статус по време на лечението със зонизамид, се препоръчва да се има предвид хиперамониемична енцефалопатия и да се измерят нивата на амоняка.

Зонизамид трябва да се използва с повишено внимание при възрастни пациенти със съпътстващо лечение с инхибитори на карбоанхидразата като топирамат или ацетазоламид, тъй като данните са недостатъчни, за да се изключи фармакодинамично взаимодействие (вж. също точка 4.4 Педиатрична популация и точка 4.5).

Топлинен удар

Случаи на намалено потене и повишена телесна температура се съобщават главно при педиатрични пациенти (вж. точка 4.4 Педиатрична популация за цялото предупреждение). Трябва да се подхожда с повишено внимание при възрастни, когато зонизамид се предписва с други лекарствени продукти, които предразполагат пациентите към нарушения, свързани с прегряване, това включва инхибитори на карбоанхидразата и лекарствени продукти с антихолинергично действие (вж. също точка 4.4 Педиатрична популация).

Панкреатит

При пациентите, приемащи зонизамид, които развиват клинични признаци и симптоми на панкреатит, се препоръчва да се проследяват стойностите на панкреатичните липаза и амилаза. Ако панкреатитът е явен, при липсата на друга очевидна причина, се препоръчва да се обмисли спирането на зонизамид и започване на подходящо лечение.

Рабдомиолиза

При пациентите, приемащи зонизамид, при които се развиват тежки мускулни болки и/или слабост, със или без повишена температура, се препоръчва да се оценяват маркерите за мускулно увреждане, включително стойностите на креатин фосфокиназа и алдолаза в серума. Ако са повишени, при липсата на друга очевидна причина, като травма или припадък гранд мал, се препоръчва да се помисли за спиране на зонизамид и започване на подходящо лечение.

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението със зонизамид и за един месец след спирането му (вж. точка 4.6). Зонизамид не трябва да се прилага при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция, освен ако е крайно необходимо и само когато се счита, че потенциалната полза оправдава риска за фетуса. Медицинските специалисти трябва да съветват жените с детероден потенциал, които се лекуват със зонизамид. Жената трябва да бъде напълно информирана и да разбира възможните ефекти на зонизамид върху фетуса, а преди започване на лечението, с пациентката трябва да се обсъдят тези рискове по отношение на ползите. Преди започване на лечение със Зонизамид Viatris при жени с детероден потенциал, трябва да се обмисли тест за бременност. Жените, които планират да забременеят, трябва да посетят специалиста си и той отново да прецени лечението със зонизамид и да обмисли други терапевтични възможности преди зачеване и преди прекратяване на контрацепцията. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани незабавно да се свържат с лекаря си, ако забременеят или смятат, че може да са бременни и приемат Зонизамид Viatris. Лекарите, лекуващи пациентите със зонизамид, трябва да са сигурни, че пациентите напълно разбират необходимостта от използване на подходяща ефективна контрацепция и трябва да направят клинична оценка въз основа на клиничното състояние на отделния пациент, когато преценяват дали пероралните контрацептиви или дозите на компонентите на пероралните контрацептиви са достатъчни.

Телесно тегло

Зонизамид може да предизвика загуба на тегло. Може да се обмисли използването на хранителни добавки или увеличен прием на храна, ако пациентът отслабва или е с тегло под нормата, докато приема това лекарство. Ако възникне значителна нежелана загуба на тегло, трябва да се помисли за спиране на зонизамид. Загубата на тегло е потенциално по-сериозна при децата (вж. точка 4.4.Педиатрична популация).

Педиатрична популация

Представените по-горе предупреждения и предпазни мерки се отнасят също за юноши и педиатрични пациенти. Представените по-долу предупреждения и предпазни мерки се отнасят повече за педиатрични пациенти и юноши.

Зонезамид може да причини намалено потене и прегриване при децата, и ако детето не се лекува, това може да доведе до мозъчно увреждане и смърт. Децата са изложени на най-голям риск, особено в горещо време.

Когато дете приема зонезамид

- Детето трябва да е на хладно, особено в горещо време;
- Детето трябва да избягва интензивни усилия, особено в горещо време;
- Детето трябва да пие достатъчно количество студена вода;
- Детето не трябва да приема никое от следните лекарства: карбоанхидразни инхибитори (като топирамат и ацетазоламид) и антихолинергични средства (като кломипрамин, хидроксизин, дифенхидрамин, халоперидол, имипрамин и оксибутинин).

ПРИ НЯКОЯ ОТ СЛЕДНИТЕ ПРОЯВИ, ДЕТЕТО ИМА НУЖДА ОТ СПЕШНА МЕДИЦИНСКА ПОМОЩ:

Ако кожата е много гореща при допир, със слабо или без никакво потене и детето започне да се обърква, или получи мускулни крампи, или сърцебиенето или дишането на детето се учестят:

- Отведете детето на хладно, сенчесто място
- Поддържайте кожата на детето хладка с вода
- Дайте на детето да пие студена вода

Случаи на намалено потене и повишена телесна температура са наблюдавани главно при педиатрични пациенти. В някои случаи е диагностициран топлинен удар, налагащ болнично лечение. Съобщава се за топлинен удар, налагащ болнично лечение и водещ до летален изход. Повечето съобщения са по време на периоди на топло време. Лекарите трябва да обсъдят с пациентите и с лицата, които полагат грижи за тях, потенциалната опасност от топлинен удар, ситуациите, при които той може да възникне, както и действията, които да се предприемат в случай на някакви признаци или симптоми на топлинен удар. Пациентите или грижещите се за тях лица трябва да бъдат предупредени да поддържат хидратацията, да избягват излагане на прекомерно високи температури и усилено физическо натоварване, в зависимост от състоянието на пациента. Предписващите трябва да привлекат вниманието на педиатричните пациенти и техните родители/грижещите се за тях лица към предоставените съвети в листовката за предотвратяването на топлинен удар и прегриване при деца. В случай на признаци или симптоми на дехидратация, олигохидроза или повишена телесна температура трябва да се обмисли спирането на лечението със зонезамид.

Зонезамид не трябва да се използва като съпътстващо лекарство при педиатрични пациенти заедно с други лекарствени продукти, които предразполагат пациентите към нарушения, свързани с прегриване; те включват инхибитори на карбоанхидразата и лекарствени продукти с антихолинергично действие.

Телесно тегло

Загубата на телесно тегло, водеща до влошаване на общото състояние и невъзможност да се приемат антиепилептични лекарства, се свързва с летален изход (вж. точка 4.8). Зонезамид не се препоръчва за педиатрични пациенти, които са с телесно тегло под нормата (дефиниция в съответствие с коригираните спрямо възрастта категории на ИТМ (индекс на телесно тегло) на СЗО) или имат понижен апетит.

Честотите на понижаване на телесно тегло при възрастовите групи си съответстват (вж. точка 4.8); но като се има предвид потенциалната сериозност на загубата на телесно тегло при деца, теглото трябва да се следи при тази популация. Ако пациентът не наддава на тегло в съответствие с таблиците на растежа, трябва да се помисли за хранителни добавки или повишен прием на храна, в противен случай зонезамид трябва да се прекрати.

Има ограничени данни от клинични проучвания при пациенти с телесно тегло под 20 kg. Ето защо към деца на и над 6 години с телесно тегло под 20 kg трябва да се лекуват с повишено внимание. Дългосрочният ефект на загубата на тегло при педиатричната популация върху растежа и развитието е неизвестен.

Метаболитна ацидоза

Рискът от индуцирана от зонизамид метаболитна ацидоза изглежда е по-висок и тя е по-тежка при педиатрични пациенти и юноши. При тази популация трябва да се извършва подходяща оценка и наблюдение на стойностите на бикарбонатите в серума (вж. точка 4.4 - Метаболитна ацидоза за цялото предупреждение; вж. точка 4.8 за честотата на понижени бикарбонати в серума). Дългосрочният ефект на понижените стойности на бикарбонатите върху растежа и развитието не е известен.

Зонизамид не трябва да се използва като съпътстващо лекарство при педиатрични пациенти, лекувани с други инхибитори на карбоанхидразата като топирамат и ацетазоламид (вж. точка 4.5).

Камъни в бъбреците

Камъни в бъбреците са се образували при педиатрични пациенти (вж. точка 4.4 Бъбречни камъни за цялото предупреждение). Някои пациенти, особено тези с предразположение към нефролитиаза, може да са с повишен риск от образуване на камъни в бъбреците и свързани признаци и симптоми като бъбречна колика, бъбречна болка или болка в хълбока. Нефролитиазата може да доведе до хронично бъбречно увреждане. Рисковите фактори за нефролитиаза включват предишно образуване на камъни, фамилна анамнеза за нефролитиаза и хиперкалциурия. Чрез никой от тези рискови фактори не може надеждно да се прогнозира образуване на камъни по време на лечение със зонизамид. Увеличаването на приема на течности и на диурезата може да помогнат за намаляването на риска за образуване на камъни, особено при лица с предразполагащи рискови фактори. По преценка на лекаря може да се направи изследване с ултразвук на бъбреците. В случай че се открият камъни в бъбреците, зонизамид трябва да се прекрати.

Чернодробна дисфункция

Повишени стойности на хепатобилиарните параметри като аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST), гама глутамилтрансфераза (GGT) и билирубин се проявяват при педиатричните пациенти и юноши, без никаква закономерност при наблюдаваните стойности над горната граница на нормата. Независимо от това, ако се подозира чернодробно събитие, трябва да се оцени чернодробната функция и да се помисли за спиране на зонизамид.

Когнитивна функция

Нарушението на когнитивната функция при пациенти, засегнати от епилепсия, се свързва с основната патология и/или с приложението на антиепилептично лечение. В едно плацебо-контролирано проучване със зонизамид, проведено при педиатрични пациенти и юноши, делът на пациенти с нарушена когнитивна функция е по-голям в числено изражение при групата на зонизамид в сравнение с групата на плацебо.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на зонизамид върху цитохром P450 ензимите

In vitro проучванията с използване на човешка чернодробна микрозомална фракция, не показват никакво или само слабо (< 25%) инхибиране на цитохром P450 изоензимите 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4 при стойности на зонизамид, по-високи приблизително два пъти или повече от клинично значимите концентрации на свободното вещество в серума. Затова не се очаква зонизамид да повлияе фармакокинетиката на други лекарствени продукти

чрез цитохром P450-медиран механизми, както е доказано *in vivo* за карбамазепин, фенитоин, етинилестрадиол и дезипрамин.

Възможност зонизамид да повлияе други лекарствени продукти

Антиепилептични лекарствени продукти

При пациенти с епилепсия прилагането на зонизамид в стационарно състояние не води до клинично значими фармакокинетични ефекти върху карбамазепин, ламотригин, фенитоин или натриев валпроат.

Перорални контрацептиви

При клинични проучвания със здрави доброволци дозирането на зонизамид в стационарно състояние не повлиява концентрации на етинилестрадиол или норетистерон в серума в комбиниран перорален контрацептив.

Инхибитори на карбоанхидразата

Зонизамид трябва да се използва с повишено внимание при възрастни пациенти, лекувани едновременно с инхибитори на карбоанхидразата като топирамат и ацетазоламид, тъй като данните са недостатъчни, за да се изключи възможно фармакодинамично взаимодействие (вж. точка 4.4).

Зонизамид не трябва да се използва като съпътстващо лекарство при педиатрични пациенти, лекувани с други инхибитори на карбоанхидразата като топирамат и ацетазоламид (вж. точка 4.4 Педиатрична популация).

Субстрати на P-гр

Едно *in vitro* проучване показва, че зонизамид е слаб инхибитор на P-гр (MDR1) с IC_{50} 267 $\mu\text{mol/l}$ и съществува теоретична възможност зонизамид да повлияе фармакокинетиката на вещества, които са субстрати на P-гр. Препоръчва се повишено внимание при започване или спиране на лечението със зонизамид или при променяне на дозата зонизамид при пациенти, получаващи лекарствени продукти, които са субстрати на P-гр (напр. дигоксин, хинидин).

Възможни взаимодействия с лекарствени продукти, повлияващи зонизамид

При клиничните проучвания едновременното приложение на ламотригин няма явен ефект върху фармакокинетиката на зонизамид. Комбинацията на зонизамид с други лекарствени продукти, които може да доведат до уrolитиаза, може да повиши риска от образуване на камъни в бъбреците. Затова трябва да се избягва едновременното приложение на такива лекарствени продукти.

Зонизамид се метаболизира частично чрез CYP3A4 (редуктивно разцепване) и също чрез N-ацетил- трансфери и конюгиране с глюкуронова киселина. Затова веществата, които може да индуцират или инхибират тези ензими, може да повлияят фармакокинетиката на зонизамид:

- Ензимна индукция: Експозицията на зонизамид е по-ниска при пациенти с епилепсия, получаващи CYP3A4-индуциращи вещества като фенитоин, карбамазепин и фенobarбитал. Малко е вероятно тези ефекти да имат клинична значимост, когато зонизамид се прибавя към съществуваща терапия. Може обаче да възникнат промени в концентрациите на зонизамид, ако се спрат съпътстващите CYP3A4-индуциращи антиепилептични или други лекарствени продукти, ако се промени дозата им или се започне лечение с тях, и така може да се наложи адаптиране на дозата на зонизамид. Рифампицин е мощен индуктор на CYP3A4. Ако е необходимо едновременно приложение, пациентът трябва да се проследява внимателно и дозите на зонизамид и останалите субстрати на CYP3A4 да се адаптират, ако е необходимо.
- Инхибиране на CYP3A4: Въз основа на клиничните данни известните специфични и неспецифични CYP3A4 инхибитори изглежда нямат клинично значим ефект върху фармакокинетичните параметри на експозицията на зонизамид. Дозирането в равновесно състояние както на кетоназол (400 mg/ден), така на циметидин (1 200 mg/ден) няма

клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на единична доза зонизамид, прилагана на здрави доброволци. Затова не е необходима промяна в дозата на зонизамид, когато той се прилага едновременно с известни инхибитори на CYP3A4.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението със зонизамид и един месец след спирането му.

Зонизамид не трябва да се използва при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция, освен в случай на категорична необходимост по мнението на лекаря, и само ако се счита, че потенциалната полза оправдава риска за фетуса.

Медицинските специалисти трябва да съветват жените с детероден потенциал, които се лекуват със зонизамид. Жената трябва да бъде напълно информирана и да разбира възможните ефекти на Зонизамид Viatis върху фетуса и тези рискове трябва да бъдат обсъдени с пациентката във връзка с ползите преди започване на лечението. Преди започване на лечение със зонизамид, трябва да се обмисли тест за бременност при жени с детероден потенциал. Жените, които планират да забременеят, трябва да посетят специалиста си и той отново да прецени лечението със зонизамид и да обмисли други терапевтични възможности преди зачеване и преди спиране на контрацепцията.

Както при всички антиепилептични лекарства, трябва да се избягва внезапно спиране на зонизамид, тъй като това може да доведе до поява на гърчове, които биха могли да имат сериозни последици за жената и нероденото дете. Рискът от вродени дефекти се увеличава с коефициент от 2 до 3 при децата на майки, лекувани с антиепилептични лекарствени продукти. Най-често се съобщава за заешка уста, сърдечносъдови малформации и дефект на невралната тръба. Терапията с комбинация от антиепилептични лекарствени продукти може да се свърже с по-висок риск от вродени малформации, отколкото монотерапията.

Бременност

Има ограничени данни за употребата на зонизамид при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). При хората потенциалният риск от големи вродени малформации и нарушения в развитието на нервната система не е известен.

Данните от проучване регистър предполагат повишаване в дела на бебетата с ниско тегло при раждане (low birth weight, LBW), преждевременно родени или малки за гестационната възраст (small for gestational age, SGA). Тези повишения са от около 5% до 8% за LBW, от около 8% до 10% за преждевременно родени и от около 7% до 12% за SGA, всички от които – сравнени с майки, лекувани с монотерапия с ламотрижин.

Зонизамид не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост и само ако се счита, че потенциалната полза оправдава риска за фетуса. Ако се предприеме зонизамид по време на бременност, пациентките трябва да бъдат напълно информирани за потенциалната вреда върху фетуса и се препоръчва употреба на минималната ефективна доза, както и внимателно проследяване.

Кърмене

Зонизамид се екскретира в кърмата. Концентрацията в кърмата е сходна с тази в плазмата на майката. Трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или да се спре/прекъсне терапията със зонизамид. Поради продължителното задържане на зонизамид в организма,

кърменето не трябва да се възобновява до изтичането на един месец след терапията със зонизамид.

Фертилитет

Няма налични клинични данни за ефектите на зонизамид върху фертилитета при хората. Проучванията при животни показват промени в параметрите на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Като се има предвид обаче, че някои пациенти може да получат сънливост или затруднения в концентрацията, особено в началото на лечението или след увеличаване на дозата, пациентите трябва да бъдат посъветвани да подхождат с повишено внимание при дейности, изискващи високо ниво на бдителност, напр. шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Зонизамид е прилаган на повече от 1 200 пациенти при клиничните проучвания, повече от 400 от които са получавали зонизамид за поне 1 година. Освен това има голям постмаркетингов опит със зонизамид в Япония от 1989 г. и в САЩ от 2000 г.

Трябва да се отбележи, че зонизамид е производно на бензизоксазол, което съдържа сулфонамидна група. Сериозните нежелани реакции от страна на имунната система, които се свързват с лекарствените продукти, съдържащи сулфонамидна група, включват обрив, алергична реакция и значими хематологични нарушения, включително апластична анемия, които много рядко може да са с фатален изход (вж. точка 4.4).

Най-честите нежелани реакции при контролираните проучвания с допълнителна терапия са сомнолентност, замайване и анорексия. Най-честите нежелани реакции при едно рандомизирано, контролирано проучване на монотерапия за сравняване на зонизамид с карбамазепин с удължено освобождаване са били понижена концентрация на бикарбонати, понижен апетит и намалено телесно тегло.

Честотата на значително абнормно ниски стойности на бикарбонати в серума (намаление до по-малко от 17 mEq/l и с повече от 5 mEq/l) е било 3,8%. Честотата на значително намаляване на телесното тегло с 20% или повече е било 0,7%.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, свързани със зонизамид, получени от клиничните проучвания и постмаркетингово наблюдение, са представени в таблицата по-долу. Честотите са разпределени съгласно следната класификация:

много чести	$\geq 1/10$
чести	$\geq 1/100$ до $< 1/10$
нечести	$\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$
редки	$\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$
много редки	$< 1/10\,000$
с неизвестна честота	от наличните данни не може да бъде направена оценка

Таблица 4. Нежелани реакции, свързани със зонизамид, получени от клинични проучвания при употреба като допълнителна терапия и постмаркетинговото наблюдение

Системо-органен клас (терминология по MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести	Много редки
Инфекции и инфестации			Пневмония Инфекция на пикочните пътища	
Нарушения на кръвта и лимфната система		Екхимоза		Агранулоцитоза Апластична анемия Левкоцитоза Левкопения Лимфаденопатия Панцитопения Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност		Синдром на лекарство-индуцирана свръхчувствителност Лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия		Хипокалиемия	Метаболитна ацидоза Бъбречна тубулна ацидоза
Психични нарушения	Възбуда Раздразнимост Състояние на обърканост Депресия	Емоционална лабилност Тревожност Безсъние Психотично разстройство	Гняв Агресия Суицидна идеация Опит за самоубийство	Халюцинации
Нарушения на нервната система	Атаксия Замайване Нарушение на паметта Сомнолентност	Брадифрения Нарушение на вниманието Нистагъм Парестезия Нарушение на говора Тремор	Гърчове	Амнезия Кома Гранд мал гърчове Миастенен синдром Малигнен невролептичен синдром Епилептичен статус
Нарушения на окото	Диплопия			Закритоъгълна глаукома Болка в окото Миопия Замъглено зрение Намалена зрителна острота

Системо-органен клас (терминология по MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести	Много редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				Задух Аспирационна пневмония Респираторно нарушение Хиперсензитивен пневмонит
Стомашно-чревни нарушения		Коремна болка Констипация Диария Диспепсия Гадене	Повръщане	Панкреатит
Хепато-билиарни нарушения			Холецистит Холелитиаза	Хепатоцелуларно увреждане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив Пруритус Алопеция		Анхидроза Еритема мултиформе Синдром на Stevens- Johnson Токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Нефролитиаза	Калкулоза на пикочните пътища	Хидронефроза Бъбречна недостатъчност Уринарни нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора Грипоподобно заболяване Повишена телесна температура Периферен едем		

Системо-органен клас (терминология по MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести	Много редки
Изследвания	Понижена концентрация на бикарбонати	Намалено телесно тегло		Повишена креатин фосфокиназа в кръвта Повишен креатинин в кръвта Повишена урея в кръвта Отклонения във функционалните чернодробни показатели
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции				Топлинен удар

Освен това има отделни случаи на внезапна необяснима смърт при пациенти с епилепсия (Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients, SUDEP), получаващи зонизамид.

Таблица 5. Нежелани реакции при рандомизирано, контролирано проучване на монотерапия за сравняване на зонизамид с карбамазепин с удължено освобождаване

Системо-органен клас (терминология по MedDRA†)	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации			Инфекция на пикочните пътища Пневмония
Нарушения на кръвта и лимфната система			Левкопения Тромбоцитопения
Нарушения на метаболизма и храненето		Понижен апетит	Хипокалиемия
Психични нарушения		Ажитация Депресия Инсомния Променливо настроение Тревожност	Състояние на обърканост Остра психоза Агресия Суицидна идеация Халюцинации
Нарушения на нервната система		Атаксия Замайване Нарушение на паметта Сомнолентност Брадифрения Нарушение на вниманието Парестезия	Нистагъм Нарушение на говора Тремор Гърчове
Нарушения на окото		Диплопия	

Системо-органен клас (терминология по MedDRA†)	Много чести	Чести	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Респираторно нарушение
Стомашно-чревни нарушения		Запек Диария Диспепсия Гадене Повръщане	Коремна болка
Хепато-билиарни нарушения			Остър холецистит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив	Пруритус Екхимоза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора Пирексия Раздразнимост	
Изследвания	Понижена концентрация на бикарбонати	Намалено тегло Повишена креатин фосфокиназа в кръвта Повишена аланин аминотрансфераза Повишена аспартат аминотрансфераза	Отклонения при анализа на урината

† MedDRA версия 13.1

Допълнителна информация относно специални популации

Старческа възраст

Обобщен анализ на данните за безопасност при 95 пациенти в старческа възраст показва относително по-висока честота на съобщаване на периферен едем и пруритус в сравнение с популацията възрастни пациенти.

Прегледът на постмаркетинговите данни показва, че пациентите на и над 65-годишна възраст съобщават за по-висока честота, отколкото общата популация, за следните събития: синдром на Stevens- Johnson (SJS) и синдром на лекарство-индуцирана свръхчувствителност (Drug Induced Hypersensitivity syndrome, DIHS).

Педиатрична популация

Профилът на нежелани събития на зонизамид при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години в плацебо-контролирани клинични проучвания е съвместим с този при възрастни. От 465 пациенти в базата данни за безопасност при педиатрични пациенти (включваща още 67 пациенти от фазата на продължение на контролираното клинично проучване) има 7 смъртни случая (1,5%; 14,6/1000 човекогодини): 2 случая на епилептичен статус, от които един е свързан с голяма загуба на телесно тегло (10% в рамките на 3 месеца) при един пациент с телесно тегло под нормата и последваща неспособност да приема лекарства; 1 случай на нараняване на главата/хематом и 4 смъртни случая при пациенти с предшествващ функционален неврологичен дефицит по различни причини (2 случая на индуциран от пневмония сепсис/органна недостатъчност, 1 внезапна необяснима смърт при епилепсия (SUDEP) и 1 нараняване на главата). Общо 70,4% от педиатричните пациенти, които получават зонизамид в контролираното проучване или неговото открито продължение, имат поне едно възникнало при лечението измерване на стойността на бикарбоната под 22 mmol/l. Продължителността на измерванията на понижени бикарбонати също е голяма (средно 188 дни). Обобщен анализ на данните за безопасност от 420 педиатрични пациенти (183 пациенти на възраст от 6 до 11 години и 237 пациенти на възраст от 12 до 16 години със средна

продължителност на експозицията приблизително 12 месеца) показва относително по-висока честота на съобщаване на пневмония, дехидратация, намалено потене, отклонение в чернодробни функционални показатели, възпаление на средното ухо, фарингит, синусит и инфекция на горните дихателни пътища, кашлица, епистаксис и ринит, коремна болка, повръщане, обрив и екзема и висока температура в сравнение с популацията от възрастни (особено при пациентите на възраст под 12 години), а с ниска честота, амнезия, повишен креатинин, лимфаденопатия и тромбоцитопения. Честотата на понижаване на телесното тегло с 10% или повече е 10,7% (вж. точка 4.4). В някои случаи на понижаване на телесното тегло има забавяне в прехода към следващия етап на Танър и при съзряването на костите.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптоми

Има случаи на случайно и умишлено предозиране при възрастни и педиатрични пациенти. В някои случаи предозирането е било асимптомно, особено когато веднага е предизвикано повръщане или промивка. В други случаи предозирането е било последвано от симптоми като сомнолентност, гадене, гастрит, нистагъм, миоклонус, кома, брадикардия, намалява бъбречна функция, хипотония и потискане на дишането. Отчетена е много висока концентрация от 100,1 µg/ml на зонизамид в плазмата, приблизително 31 часа след като пациент е приел свръхдоза зонизамид и клоназепам. Пациентът е изпаднал в състояние на кома и е имал потискане на дишането, но е дошъл в съзнание пет дни по-късно и не е имал никакви последствия.

Лечение

Липсват специфични антидоти при предозиране със зонизамид. При съмнение за скорошно предозиране може да са показани изпразване на стомаха чрез стомашна промивка или чрез предизвикване на повръщане, с обичайните предпазни мерки за защита на дихателните пътища. Показани са общи поддържащи грижи, включително често проследяване на жизнените показатели и внимателно наблюдение. Зонизамид има дълъг елиминационен полуживот, така че ефектите му може да персистират. Въпреки че не е официално проучена за лечение при предозиране, хемодиализа е понижала концентрациите на зонизамид в плазмата при един пациент с намалена бъбречна функция и може да се обмисли като лечение при предозиране, ако е клинично показана.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиепилептични средства, други антиепилептични средства, АТС код: N03AX15

Зонизамид е производно на бензизоксазола. Той е антиепилептично лекарство със слаба карбоанхидразна активност *in vitro*. Той не е химически сроден с останалите антиепилептични средства.

Механизъм на действие

Механизмът на действие на зонизамид не е напълно изяснен, но той изглежда действа на волтаж- зависимите натриеви и калциеви канали, като така прекъсва синхронизираната невронна възбуда, намалявайки разпространението на електрическите разряди и прекъсвайки

последващата епилептична активност. Зонизамид също има модулиращ ефект върху ГАМК-медираното невронно инхибиране.

Фармакодинамични ефекти

Антиконвулсивното действие на зонизамид е оценено в различни модели при няколко животински видове с индуцирани или вродени гърчове и зонизамид изглежда действа като широкоспектърно антиепилептично средство при тези модели. Зонизамид предотвратява появата на максималните гърчове от електрошок и ограничава разпространението на гърчовете, включително разпространението на гърчовете от кората към подкоровите структури, и потиска активността на епилептогенното огнище. За разлика от фенитоин и карбамазепин обаче зонизамид действа избирателно върху гърчовете, произхождащи от кората.

Клинична ефикасност и безопасност

Монотерапия при парциални гърчове, със или без вторична генерализация

Ефикасността на зонизамид като монотерапия е установена в едно двойнослепо, паралелногрупово, проучване за сравнение за не по-малка ефикасност с карбамазепин с удължено освобождаване (prolonged release, PR) при 583 възрастни пациенти с новодиагностицирани парциални гърчове със или без вторични генерализирани тонично-клонични гърчове. Пациентите са рандомизирани на карбамазепин и зонизамид и получават лечение в продължение на максимум 24 месеца в зависимост от отговора. При пациентите дозата е титрирана до първоначалната прицелна доза от 600 mg карбамазепин или 300 mg зонизамид. При пациенти, получили гърч, дозата е титрирана до следващата прицелна доза, т.е. 800 mg карбамазепин или 400 mg зонизамид. При пациенти, получили отново гърч, дозата е титрирана до максималната прицелна доза от 1 200 mg карбамазепин или 500 mg зонизамид. Пациенти, които са без гърчове в продължение на 26 седмици при прицелна стойност на дозата, продължават при тази доза за още 26 седмици. Основните резултати от това проучване са представени в таблицата по-долу:

Таблица 6. Резултати за ефикасност от проучването на монотерапия 310

	Зонизамид	Карбамазепин		
n (ITT популация)	281	300		
Шест месеца липса на гърчове			Разл	ДИ _{95%}
PP популация*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% ; 3,1%
ITT популация	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% ; 1,4%
≤ 4 гърча през 3-месечния изходен период	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% ; 3,7%
> 4 гърча през 3-месечния изходен период	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% ; 5,6%
Дванадесет месеца липса на гърчове				
PP популация	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2% ; 1,5%
ITT популация	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1% ; 0,7%
≤ 4 гърча през 3-месечния изходен период	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% ; 1,3%
> 4 гърча през 3-месечния изходен период	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% ; 17,4%

	Зонизамид	Карбамазепин		
Подвид на гърчовете (6 месеца липса на гърчове-РР популация)				
Всички парциални	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% ; 0,0%
Прости парциални	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% ; 14,7%
Комплексни парциални	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% ; -5,9%
Всички генерализирани тонично-клонични	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% ; 6,0%
Вторични тонично-клонични	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% ; 7,1%
Генерализирани тонично-клонични	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% ; 10,5%

РР = Популация според протокола; ITT = Популацията на всички рандомизирани участници

*Първична крайна точка

Допълнителна терапия при лечението на парциални гърчове, със или без вторична генерализация, при възрастни

При възрастни, ефикасността на зонизамид е доказана в 4 двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания с продължителност до 24 седмици, при приложение веднъж или два пъти дневно. Тези проучвания показват, че средното намаляване на честотата на парциалните гърчове е свързано с дозата на зонизамид, с продължителна ефикасност при дози от 300-500 mg на ден.

Педиатрична популация

Допълнителна терапия при лечението на парциални гърчове, със или без вторична генерализация, при юноши и педиатрични пациенти (на и над 6 години)

При педиатрични пациенти (на и над 6 години) ефикасността на зонизамид е доказана в едно двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо 207 пациенти, с продължителност на лечението до 24 седмици. Намаление с 50% или повече спрямо изходната стойност на честотата на припадъците по време на 12-седмичния период на установена доза се наблюдава при 50% от лекуваните със зонизамид пациенти и 31% от пациентите на плацебо.

Конкретните проблеми по отношение на безопасността, срещани в педиатричните проучвания, са: понижен апетит и загуба на тегло, понижени стойности на бикарбонатите, повишен риск от камъни в бъбреците и дехидратация. Всички тези ефекти и особено загубата на тегло може да имат вредни последствия за растежа и развитието и може да доведат до общо влошаване на здравето. Общо взето данните за ефектите върху дългосрочния растеж и развитието са ограничени.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

Зонизамид се резорбира почти напълно след перорално приложение, достигайки обикновено пикови концентрации в серума и плазмата за 2 до 5 часа след прилагане. Счита се, че метаболизмът при първо преминаване през черния дроб е незначителен. Абсолютната бионаличност се изчислява на приблизително 100%. Пероралната бионаличност не се повлиява от приема на храна, въпреки че постигането на масималните концентрации в плазмата и серума може да е забавено.

Стойностите на AUC и C_{max} на зонизамид се повишават почти линейно след единична доза в дозовия диапазон от 100-800 mg и след многократно приложение в дозовия диапазон от 100-400 mg веднъж дневно. Повишението в равновесно състояние е било малко по-високо от очакваното въз основа на дозата вероятно поради насищаемото свързване на зонизамид с

еритроцитите. Равновесното състояние се достига в рамките на 13 дни. В сравнение с единичната доза настъпва малко по-високо от очакваното кумулиране.

Разпределение

Зонизамид се свързва 40 - 50% с човешките плазмени протеини, като *in vivo* проучванията показват, че това не се повлиява от наличието на различни антиепилептични лекарствени продукти (т.е. фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин и натриев валпроат). Средният обем на разпределение е около 1,1-1,7 l/kg при възрастни, което показва, че зонизамид се разпределя в голяма степен в тъканите. Съотношението еритроцити/плазма е около 15 при ниски концентрации и около 3 при по-високи концентрации.

Биотрансформация

Зонизамид се метаболизира основно чрез редуktivно разцепване на бензизоксазоловия пръстен на основното вещество чрез CYP3A4 до образуване на 2-сулфамойлацетилфенол (SMAP) и също чрез N-ацетилиране. Основното вещество и SMAP могат допълнително да се глюкуронират. Метаболитите, които не могат да се открият в плазмата, нямат антиконвулсивно действие. Липсват доказателства, че зонизамид индуцира собствения си метаболизъм.

Елиминиране

Привидният клирънс на зонизамид в равновесно състояние след перорално приложение е около 0,70 l/h, а терминалният елиминационен полуживот е около 60 часа при липсата на CYP3A4 индуктори. Елиминационният полуживот е независим от дозата и не се повлиява от повторно приложение. Флуктуациите в концентрациите в серума или плазмата в дозовия диапазон са малки (<30%). Главният път на екскреция на метаболитите на зонизамид и непромененото лекарство е чрез урината. Бъбречният клирънс на непроменения зонизамид е относително нисък (приблизително 3,5 ml/min); около 15-30% от дозата се елиминира непроменена.

Линейност/нелинейност

Експозицията на зонизамид нараства с времето, до достигане на равновесно състояние след приблизително 8 седмици. При сравнение на едно и също дозово ниво лицата с по-голямо общо телесно тегло изглежда имат по-ниски концентрации в серума в равновесно състояние, но този ефект изглежда е сравнително малък. Възрастта (≥ 12 години) и полът, след преизчисляване за ефектите на телесното тегло, нямат явен ефект върху експозицията на зонизамид при пациенти с епилепсия при дозиране в равновесно състояние. Не се налага коригиране на дозата на никое антиепилептично лекарство (АЕЛ), включително CYP3A4 индукторите.

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика

Зонизамид понижава 28-дневната средна честота на припадъците и понижението е пропорционално (log-linear) на средната концентрация на зонизамид.

Специални групи пациенти

Бъбречно увреждане

Бъбречният клирънс на единичните дози зонизамид корелира с креатининовия клирънс. AUC на зонизамид в плазмата се повишава с 35% при участници с креатининов клирънс <20 ml/min (вж. също точка 4.2).

Увредена функция на черния дроб

Фармакокинетиката на зонизамид при пациентите с увредена функция на черния дроб не е достатъчно проучена.

Старческа възраст

Не се наблюдават клинично значими разлики във фармакокинетиката при млади хора (на възраст 21-40 години) и хора в старческа възраст (65-75 години).

Деца и юноши (5-18 години)

Ограничени данни показват, че фармакокинетиката при деца и юноши при дози в равновесно състояние 1, 7 или 12 mg/kg дневно, разделени на приеми, е сходна с тази, наблюдавана при възрастни, след преизчисляване за телесното тегло.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Находки, които не са наблюдавани при клиничните проучвания, но се наблюдават при кучета при стойности на експозиция, сходни с клиничната употреба, са чернодробни промени (уголемяване, тъмнокафяв цвят, леко уголемяване на хепатоцитите с концентрични ламеларни телца в цитоплазмата и вакуолизация на цитоплазмата), свързвани с повишения метаболизъм.

Зонизамид не е генотоксичен и няма канцерогенен потенциал.

Зонизамид предизвиква аномалии в развитието при мишки, плъхове и кучета и предизвиква ембрионална смърт при маймуни, когато се прилага през периода на органогенезата при дозировка на зонизамид и концентрации в плазмата на майката, сходни или по-ниски от терапевтичните концентрации при хора.

В едно проучване за перорална токсичност при многократно прилагане при ювенилни плъхове при нива на експозиция, подобни на наблюдаваните при педиатрични пациенти при максималната препоръчителна доза, се наблюдава понижение на телесното тегло и промени в параметрите на бъбречната хистопатология и клиничната патология, и промени в поведението. Смята се, че промените в параметрите на бъбречната хистопатология и клиничната патология са свързани с инхибирането на карбоанхидразата от зонизамид. Ефектите при тази доза са обратими в периода на възстановяване. При по-високи дози (2-3 пъти по-висока системна експозиция в сравнение с терапевтичната експозиция) бъбречните хистопатологични ефекти са по-тежки и само отчасти обратими. Повечето нежелани ефекти, наблюдавани при ювенилни плъхове, са подобни на констатираните при проучвания за токсичност при многократно прилагане на зонизамид при възрастни плъхове, но хиалинни капки в бъбречните тубули и преходна хиперплазия се наблюдават само в ювенилното проучване. При това по-високо дозово ниво ювенилните плъхове показват понижение в параметрите на растежа, обучението и развитието. Смята се, че тези ефекти вероятно са свързани с пониженото телесно тегло и засилените фармакологични ефекти на зонизамид при максималната поносима доза.

При плъхове се наблюдават намален брой жълти тела и имплантационни места при нива на експозиция, еквивалентни на максималната терапевтична доза при хора; нередовни естрални цикли и намален брой живи фетуси се наблюдават при три пъти по-високи нива на експозиция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Зонизамид Viatris 25 mg и 100 mg твърди капсули

Капсулно съдържимо

Микрокристална целулоза

Натриев лаурилсулфат

Хидрогенирано растително масло

Състав на капсулата

Титанов диоксид (E171)

Желатин

Печатно мастило

Шеллак

Черен железен оксид (E172)

Калиев хидроксид

Зонизамид Viatris 50 mg твърди капсули

Капсулно съдържимо

Микрокристална целулоза

Натриев лаурилсулфат

Хидрогенирано растително масло

Състав на капсулата

Титанов диоксид (E171)

Желатин

Печатно мастилото съдържа

Шеллак

Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

36 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Зонизамид Viatris 25 mg и 50 mg твърди капсули

Блистери от PVC/PVDC/алуминий, в картонени кутии, съдържащи 14, 28 и 56 капсули.
Перфорирани блистери с единични дози от PVC/PVDC/алуминий, в картонени кутии, съдържащи 14 x 1капсули.

Зонизамид Viatris 100 mg твърди капсули

Блистери от PVC/PVDC/алуминий, в картонени кутии, съдържащи 28, 56, 98 и 196 капсули.
Перфорирани еднородни блистери от PVC/PVDC/ алуминий, в картонени кутии, съдържащи 56 x 1капсули.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Зонизамид Viartis 25 mg твърди капсули

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

Зонизамид Viartis 50 mg твърди капсули

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

Зонизамид Viartis 100 mg твърди капсули

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 31 март 2016 г.

Дата на последно подновяване: 01 декември 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зонизамид Viatris 25 mg твърди капсули
зонизамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 25 mg зонизамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули

Блистери:

14 твърди капсули

28 твърди капсули

56 твърди капсули

Блистери с единични дози:

14 x 1 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Зонизамид Viartis 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зонизамид Viatris 25 mg твърди капсули
зонизамид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Viatris Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зонизамид Viatris 50 mg твърди капсули
зонизамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 50 mg зонизамид

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули

Блистери:

14 твърди капсули

28 твърди капсули

56 твърди капсули

Блистери с единични дози:

14 x 1 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Зонизамид Viatriis 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зонизамид Viatris 50 mg **твърди** капсули
зонизамид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Viatris Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зонизамид Viatris 100 mg твърди капсули
зонизамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg зонизамид

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

Блистери:

28 твърди капсули

56 твърди капсули

98 твърди капсули

196 твърди капсули

Еднодозови блистери:

56 x 1 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Зонизамид Viartis 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зонизамид Viatris 100 mg твърди капсули
зонизамид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Viatris Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листомка: информация за пациента

Зонизамид Viatris 25 mg твърди капсули
Зонизамид Viatris 50 mg твърди капсули
Зонизамид Viatris 100 mg твърди капсули
зонизамид (zonisamide)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Зонизамид Viatris и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Зонизамид Viatris
3. Как да приемате Зонизамид Viatris
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Зонизамид Viatris
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Зонизамид Viatris и за какво се използва

Зонизамид Viatris съдържа активното вещество зонизамид и се използва като антиепилептично лекарство.

Зонизамид Viatris се използва за лечение на гърчове, засягащи една част от мозъка (парциални гърчове), които може да бъдат или да не бъдат последвани от гърч, засягащ целия мозък (вторична генерализация).

Зонизамид Viatris може да се използва:

- самостоятелно за лечение на гърчове при възрастни.
- с други антиепилептични лекарства за лечение на гърчове при възрастни, юноши и деца на и над 6 години.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Зонизамид Viatris

Не приемайте Зонизамид Viatris

- ако сте алергични към зонизамид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6),
- ако сте алергични към други сулфонамидни лекарства, например сулфонамидни антибиотици, тиазидни диуретици и сулфонилурейни антидиабетни лекарства.

Предупреждения и предпазни мерки

Зонизамид Viatris принадлежи към група лекарства (сулфонамиди), които може да причинят тежки алергични реакции, тежки кожни обриви и нарушения на кръвта, които много рядко може да имат фатален изход (вижте точка 4. Възможни нежелани реакции).

Малка част от хората, лекувани с антиепилептични средства като зонизамид са имали мисли за самонараняване или самоубийство. Ако в някакъв момент имате такива мисли, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Във връзка с лечение със зонизамид възникват сериозни обриви, включително синдром на Стивънс-Джонсън.
--

Употребата на Зонизамид Viatris може да доведе до високи нива на амоняк в кръвта, което може да предизвика промяна в мозъчната функция, особено ако приемате и други лекарства, които могат да повишат нивата на амоняк (например валпроат), имате генетично нарушение, което предизвиква натрупване на твърде много амоняк в организма (нарушение на цикъла на уреята), или ако имате чернодробни проблеми. Уведомете Вашия лекар незабавно, ако станете необичайно сънливи или объркани.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди лечение със Зонизамид Viatris, ако:

- детето е под 12 години, тъй като може да е изложено на по-голям риск от намалено потене, топлинен удар, пневмония и чернодробни проблеми. Ако е под 6-годишна възраст, Зонизамид Viatris не се препоръчва за него
- сте в старческа възраст, тъй като може да се наложи дозата Зонизамид Viatris да бъде коригирана и има по-голяма вероятност да развиете алергична реакция, тежък кожен обрив, оток на стъпалата и краката и сърбеж, докато приемате Зонизамид Viatris (вижте точка 4. Възможни нежелани реакции)
- имате проблеми с очите като глаукома
- страдате от чернодробни проблеми, тъй като може да се наложи дозата Зонизамид Viatris да бъде коригирана.
- страдате от бъбречни проблеми, тъй като може да се наложи дозата Зонизамид Viatris да бъде коригирана.
- сте страдали преди от камъни в бъбреците, тъй като може да сте изложени на повишен риск от образуване на още камъни в бъбреците. **Намалете риска от камъни в бъбреците, като пиете достатъчно вода.**
- живеете или сте на почивка някъде, където времето е топло. Зонизамид Viatris може да Ви накара да се потите по-малко, което може да доведе до повишение на телесната температура. **Намалете риска от прегряване, като пиете достатъчно вода и стоите на хладно.**
- сте с тегло под нормата или сте отслабнали много, тъй като Зонизамид Viatris може да причини допълнителна загуба на тегло. Кажете на Вашия лекар, тъй като може да се наложи проследяване на теглото Ви.
- сте бременна или можете да забременеете (за допълнителна информация вижте точка „Бременност, кърмене и фертилитет“).

Ако някое от горните неща се отнася до Вас, трябва да кажете на Вашия лекар, преди да приемате Зонизамид Viatris.

Деца и юноши

Говорете с Вашия лекар за следните рискове:

Предотвратяване на прегряване и обезводняване при деца

Зонизамид Viatris може да причини намалено потене и прегряване на Вашето дете и ако това не се лекува, може да причини мозъчно увреждане и смърт. Децата са изложени на най-голям риск, особено в горещо време.

Когато Вашето дете приема Зонизамид Viatris:

- дръжте детето на хладно, особено в горещо време
- детето трябва да избягва интензивни упражнения, особено в горещо време
- давайте на детето да пие голямо количество студена вода
- Вашето дете не трябва да приема следните лекарства:

карбоанхидразни инхибитори (като топирамат и ацетазоламид) и антихолинергични средства (като кломипрамин, хидроксизин, дифенхидрамин, халоперидол, имипрамин и оксипутинин).

Ако кожата на Вашето дете е много гореща при допир, със слабо или без никакво потене, ако детето започне да се обърква, има мускулни крампи или пулса, или дишането му се ускорява:

- Отведете детето на хладно, сенчесто място
- Намокрете кожата на детето с гъба, натопена в хладка (не студена) вода
- Дайте на детето да пие студена вода
- Потърсете спешна медицинска помощ.

- Телесно тегло: трябва да наблюдавате всеки месец теглото на Вашето дете и да потърсите лекаря възможно най-скоро, ако детето Ви не наддава достатъчно на тегло. Зонизамид Viatris не се препоръчва за деца с тегло под нормата или с лош апетит и трябва да се използва предпазливо при деца с тегло под 20 kg.
- Повишена киселинност на кръвта и камъни в бъбреците: намалете тези рискове като осигурите на Вашето дете поемане на достатъчно вода и не му давайте никакво друго лекарство, което би могло да причини камъни в бъбреците (вижте Други лекарства). Вашият лекар ще наблюдава стойностите на бикарбонатите в кръвта и бъбреците на Вашето дете (вж. също точка 4).

Не давайте това лекарство на деца на възраст под 6 години, защото за тази възрастова група не е известно дали потенциалните ползи превишават рисковете.

Други лекарства и Зонизамид Viatris

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

- Зонизамид Viatris трябва да се използва внимателно при възрастни, когато се приема с лекарства, които може да причинят образуване на камъни в бъбреците като топирамат или ацетазоламид. При деца тази комбинация не се препоръчва.
- Зонизамид Viatris може евентуално да увеличи концентрациите на лекарства като дигоксин и хинидин в кръвта Ви, ето защо може да се наложи намаляване на дозата им.
- Други лекарства като фенитоин, карбамазепин, фенобарбитон и рифампицин може да намалят количеството на Зонизамид Viatris в кръвта Ви, което може да наложи промяна на Вашата доза Зонизамид Viatris.

Зонизамид Viatris с храна и напитки

Зонизамид Viatris може да се приема със или без храна.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте жена в детеродна възраст, трябва да използвате подходяща контрацепция, докато приемате и в продължение на един месец след като спрете да приемате Зонизамид Viatris.

Ако планирате бременност, говорете с Вашия лекар, преди да спрете контрацепцията и преди да забременеете, относно възможността за преминаване към други подходящи лечения. Ако сте или смятате, че може да сте бременна, уведомете незабавно Вашият лекар. Не трябва да спирате лечението, без да обсъдите това с лекаря си.

По време на бременност трябва да приемате Зонизамид Viatris, само ако Вашият лекар Ви каже. Научните изследвания показват повишен риск от вродени дефекти при деца на жени, приемащи антиепилептични лекарства. Рискът от вродени дефекти или нарушения в развитието на нервната система (проблеми с развитието на мозъка) за Вашето дете след прием на Зонизамид Viatris по време на бременност не е известен. Проучване показва, че бебетата, родени от майки, които по време на бременност използват зонизамид, са по-малки от очакваното за възрастта си при раждането в сравнение с бебетата, родени от майки, които са лекувани с монотерапия с ламотрижин. Уверете се, че напълно разбирате рисковете и ползите от използването на зонизамид за епилепсия по време на бременност.

Не кърмете, докато приемате и един месец след като спрете да приемате Зонизамид Viatris.

Няма налични клинични данни за ефектите на зонизамид върху фертилитета при хората. Проучванията при животни показват промени в параметрите на фертилитета.

Шофиране и работа с машини

Зонизамид Viatris може да повлияе на концентрацията и способността Ви да реагирате и може да причини сънливост, особено в началото на лечението или след увеличаване на дозата. Бъдете особено внимателни, докато шофирате или работите с машини, ако Зонизамид Viatris Ви действа по този начин.

Зонизамид Viatris съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Зонизамид Viatris

Винаги приемайте Зонизамид Viatris точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза при възрастни

Когато приемате Зонизамид Viatris самостоятелно:

- Началната доза е 100 mg, приемани веднъж дневно.
- Тя може да се увеличи на стъпки до 100 mg през интервали от две седмици.
- Препоръчителната доза е 300 mg веднъж дневно.

Когато приемате Зонизамид Viatris с други антиепилептични лекарства:

- Началната доза е 50 mg дневно, приемана на две равни дози по 25 mg.
- Тя може да бъде повишавана с до 100 mg през интервали от една до две седмици.
- Препоръчителната дневна доза е между 300 mg и 500 mg.
- Някои пациенти се повлияват от по-ниски дози. Дозата може да се повиши по-бавно, ако получите нежелани реакции, ако сте в старческа възраст или ако страдате от бъбречен или чернодробен проблеми.

Употреба при деца (на възраст от 6 до 11 години) и юноши (на възраст от 12 до 17 години) с тегло най-малко 20 kg:

- Началната доза е 1 mg на kg телесно тегло, приемана веднъж дневно.
- Тя може да бъде увеличена с 1 mg на kg телесно тегло през интервали от една до две седмици.
- Препоръчителната дневна доза е от 6 до 8 mg на kg за дете с телесно тегло до 55 kg или 300 до 500 mg за дете с телесно тегло над 55 kg (която доза е по-малка), приемана веднъж дневно.

Пример: Дете с тегло 25 kg трябва да приема 25 mg веднъж дневно през първата седмица и след това дневната доза да се увеличава с 25 mg в началото на всяка седмица, докато се достигне дневна доза между 150 и 200 mg.

Ако почувствате, че ефектът на Зонизамид Viatris е твърде силен или твърде слаб, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Зонизамид Viatris капсули трябва да се гълтат цели с вода.

- Не дъвчете капсулите.
- Зонизамид Viatris може да се приема веднъж или два пъти дневно, както е предписано от лекаря Ви.
- Ако приемате Зонизамид Viatris два пъти на ден, вземете половината от дневната доза сутрин, а другата половина – вечер.

Ако сте приели повече от необходимата доза Зонизамид Viatris

Ако е възможно да сте приели Зонизамид Viatris повече отколкото трябва, кажете незабавно на този, който се грижи за Вас (роднина или приятел), Вашия лекар или фармацевт, или се обадете в спешното отделение на най-близката болница като вземете Вашето лекарство със себе си. Може да Ви се приспи и бихте могли да изгубите съзнание. Може също да усетите гадене, болки в стомаха, мускулни тикове, треперене на окото, да Ви прималее, да имате забавен пулс и отслабване на дишането, и бъбречната функция. Не се опитвайте да шофирате.

Ако сте пропуснали да приемете Зонизамид Viatris

- Ако пропуснете да вземете доза, не се тревожете: приемете следващата доза в определеното време.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Зонизамид Viatris

- Зонизамид Viatris е лекарство, предназначено за дългосрочен прием. Не намалявайте дозата и не спирайте приема на лекарството, освен ако Вашият лекар не Ви каже.
- Ако Вашият лекар Ви посъветва да спрете да приемате Зонизамид Viatris, дозата Ви ще бъде намалена постепенно, за да се намали риска от припадъци.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Зонизамид Viatris принадлежи към група лекарства (сулфонамиди), които може да причинят тежки алергични реакции, тежки кожни обриви и нарушения на кръвта, които много рядко може да са с фатален изход.

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако:

- имате затруднено дишане, подуване на лицето, устните или езика, или тежък кожен обрив, тъй като тези симптоми може да означават, че имате тежка алергична реакция
- имате признаци на прегряване - висока телесна температура, но слабо или никакво потене, учестено сърцебиене и дишане, мускулни крампи и обърканост
- имате мисли за самоанаряване или самоубийство. Малък брой хора, лекувани с антиепилептични лекарства като Зонизамид Viatris, са имали мисли за самоанаряване или самоубийство
- имате болки в мускулите или чувство на слабост, тъй като това може да бъде признак на неестествено разрушаване на мускулите, което може да доведе до проблеми с бъбреците.
- получите внезапна болка в гърба или стомаха, ако имате болка при уриниране или забележите кръв в урината, тъй като това може да е признак на камъни в бъбреците.
- се появят проблеми със зрението като болка в окото или замъглено зрение, докато приемате зонизамид.

Свържете се с Вашия лекар колкото може по-скоро, ако:

- имате необясним кожен обрив, тъй като той може да премине в по-тежък кожен обрив или белене на кожата
- се чувствате необичайно уморени или Ви тресе, имате възпалено гърло, подути жлези или забележите, че по-лесно получавате синини, тъй като това може да означава, че имате нарушение на кръвта
- имате признаци на повишена киселинност на кръвта, главоболие, сънливост, задъхване и загуба на апетит. Вашият лекар трябва да проследи или лекува това.

Вашият лекар може да реши, че трябва да спрете приема на Зонизамид Viatris.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са леки. Те се проявяват през първия месец от лечението и обикновено намаляват с продължаване на лечението. При деца на възраст 6 – 17 години нежеланите реакции са същите, както описаните по-долу, със следните изключения: пневмония, обезводняване, намалено потене (честа) и повишени стойности на чернодробните ензими (нечеста), инфекция на средното ухо, болки в гърлото, синусите и инфекции на белите дробове, кашлица, кръвотечение от носа, хрема, болки в стомаха, повръщане, обрив, екзема и висока температура.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- възбуда, раздразнимост, обърканост, депресия
- лоша мускулна координация, замайване, лоша памет, сънливост, двойно виждане
- загуба на апетит, понижени стойности на бикарбонатите в кръвта (вещество, което предпазва кръвта от подкисляване)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- проблеми със съня, странни или необичайни мисли, чувство на тревожност или повишена емоционалност
- забавено мислене, загуба на концентрация, нарушения на говора, боцкане по кожата, тремор, неволеви движения на очите
- камъни в бъбреците

- обриви по кожата, сърбеж, алергични реакции, повишена температура, умора, грипоподобни симптоми, косопад
- екхимози (малки кръвоизливи, причинени от изтичане на кръв от спукани кръвоносни съдове в кожата)
- загуба на тегло, гадене, лошо храносмилане, стомашни болки, диария, запек.
- отичане на стъпалата и краката
- повръщане
- промени в настроението
- повишени стойности на креатинин в кръвта (отпаден продукт, който бъбреците обикновено следва да премахнат)
- повишени стойности на чернодробните ензими в кръвта.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- гняв, агресия, мисли за самоубийство, опит за самоубийство
- възпаление на жлъчния мехур, жлъчни камъни
- камъни в пикочните пътища
- белодробна инфекция/възпаление, инфекции на пикочните пътища
- ниски стойности на калий в кръвта, конвулсии/гърчове
- нарушения в дишането
- халюцинации
- отклонения при изследвания на урината.

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- загуба на паметта, кома, злокачествен невролептичен синдром (невъзможност за движение, потене, висока температура, незадържане на урина), епилептичен статус (продължителни или повтарящи се гърчове)
- задух, възпаление на белите дробове
- възпаления на панкреаса (силна болка в стомаха или гърба)
- чернодробни проблеми, бъбречна недостатъчност
- тежки обриви или белене на кожата (в същото време може да се чувствате зле или да вдигнете температура).
- неестествено разрушаване на мускулите (може да изпитвате болка или слабост в мускулите), което може да доведе до проблеми с бъбреците
- подути жлези, нарушения на кръвта (намаляване на броя на кръвните клетки, което може да увеличи вероятността от инфекции и да Ви накара да изглеждате бледи, да чувствате умора или висока температура, или по-лесно да получавате синини)
- намалено потене и топлинен удар
- проблеми с урината
- повишени стойности на креатининфосфокиназата или на уреята в кръвта, които може да бъдат установени при изследване на кръвта
- отклонения в резултатите на чернодробните функционални изследвания
- глаукома, която представлява задържане на течност в окото, което причинява повишено очно налягане. Могат да се появят болка в окото, замъглено зрение или намалено зрение, които могат да бъдат признаци на глаукома.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Зонизамид Viatris

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената кутия след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Зонизамид Viatris:

Зонизамид Viatris 25 mg твърди капсули:

Активно вещество: зонизамид. Всяка капсула съдържа 25 mg зонизамид.

Други съставки:

- капсулно съдържимо: микрокристална целулоза, хидрогенирано растително масло и натриев лаурилсулфат
- състав на капсулата: желатин и титанов диоксид (E171)
- печатно мастило: шеллак, черен железен оксид (E172) и калиев хидроксид.

Зонизамид Viatris 50 mg твърди капсули:

Активното вещество е зонизамид. Всяка капсула съдържа 50 mg зонизамид.

Другите съставки са:

- капсулно съдържимо: микрокристална целулоза, хидрогенирано растително масло и натриев лаурилсулфат
- състава на капсулата: желатин и титанов диоксид (E171)
- печатно мастило: шеллак и червен железен оксид (E172).

Зонизамид Viatris 100 mg твърди капсули:

Активното вещество е зонизамид. Всяка капсула съдържа 100 mg зонизамид.

Другите съставки са:

- капсулно съдържимо: микрокристална целулоза, хидрогенирано растително масло и натриев лаурилсулфат
- състава на капсулата: желатин и титанов диоксид (E171)
- печатно мастило: шеллак, черен железен оксид (E172) и калиев хидроксид.

Как изглежда Зонизамид Viatris и какво съдържа опаковката

Зонизамид Viatris 25 mg твърди капсули (касули) имат бяло тяло и бяло капаче, с черен отпечатан надпис 'Z 25' и съдържат бял/почти бял прах.

Зонизамид Viatris 50 mg твърди капсули (капсули) имат бяло тяло и бяло капаче, с червен отпечатан надпис 'Z 50' и съдържат бял/почти бял прах.

Зонизамид Viatris 100 mg твърди капсули (капсули) имат бяло тяло и бяло капаче, с черен отпечатан надпис 'Z 100' и съдържат бял/почти бял прах.

Зонизамид Viatris 25 mg и 50 mg се предлагат в блистери по 14, 28 и 56 капсули и перфорирани блистери с единични дози по 14 x 1 капсули.

Зонизамид Viatris 100 mg се предлагат в блистери по 28, 56, 98 и 196 капсули и перфорирани еднородови блистери по 56 x 1 капсули.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел: + 359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Viatris Healthcare Kft.
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatris ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatris Hellas Ltd
Τηλ: + 30 2100 100 002

Österreich

Viatris Austria GmbH
Tel: + 43 1 86390

España

Viatris Pharmaceuticals S.L.
Tel: + 34 900 102 712

Polska

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

France

Viatris Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

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

Ireland

Viatri Limited
Tel: + 353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0)2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: + 371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.