

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zonegran 25 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 25 mg ζονισαμίδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 0,75 mg υδρογονωμένου φυτικού ελαίου (από σόγια).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Λευκό αδιαφανές κυρίως μέρος και λευκό αδιαφανές κάλυμμα με την επιγραφή «ZONEGRAN 25» με μαύρα γράμματα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zonegran ενδείκνυται ως:

- μονοθεραπεία στην αντιμετώπιση των εστιακών επιληπτικών κρίσεων, με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση, σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα επιληψία (βλ. παράγραφο 5.1),
- πρόσθετη θεραπεία στην αντιμετώπιση των εστιακών επιληπτικών κρίσεων, με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση, σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία - Ενήλικες

Δοσολογία κλιμάκωσης και συντήρησης

Το Zonegran μπορεί να λαμβάνεται ως μονοθεραπεία ή να προστίθεται σε υπάρχουσα θεραπεία σε ενήλικες. Η δόση θα πρέπει να τιτλοδοτείται με βάση την κλινική δράση. Οι συνιστώμενες δόσεις κλιμάκωσης και συντήρησης παρατίθενται στον Πίνακα 1. Μερικοί ασθενείς, ιδιαίτερα εκείνοι που δεν παίρνουν παράγοντες επαγωγής του CYP3A4, μπορεί να ανταποκριθούν σε χαμηλότερες δόσεις.

Απόσυρση

Εάν χρειάζεται να διακόψετε την αγωγή με Zonegran, τότε αυτό θα πρέπει να γίνει σταδιακά (βλ. παράγραφο 4.4). Σε κλινικές μελέτες ενηλίκων ασθενών, έγιναν μειώσεις της δόσης της τάξης των 100 mg ανά εβδομαδιαία διαστήματα ταυτόχρονα με τη ρύθμιση των δόσεων άλλων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων (όπου κρίνεται απαραίτητο).

Πίνακας 1 Ενήλικες – συνιστώμενη κλιμάκωση δοσολογίας και σχήμα συντήρησης

<u>Σχήμα θεραπείας</u>	<u>Φάση Τιτλοδότησης</u>			<u>Συνήθης δόση συντήρησης</u>
	<u>Εβδομάδα 1 + 2</u>	<u>Εβδομάδα 3 + 4</u>	<u>Εβδομάδα 5 + 6</u>	
Μονοθεραπεία – Νεοδιαγνωσθέντες ενήλικες ασθενείς	100 mg/ημέρα (εφάπαξ ημερησίως)	200 mg/ημέρα (εφάπαξ ημερησίως)	300 mg/ημέρα (εφάπαξ ημερησίως)	300 mg την ημέρα (εφάπαξ ημερησίως). Εάν απαιτείται υψηλότερη δόση: αύξηση ανά διαστήματα δύο εβδομάδων κατά 100 mg έως τη μέγιστη δόση των 500 mg.
	Εβδομάδα 1 + 2	Εβδομάδα 3 + 4	Εβδομάδα 5 + 6	
Πρόσθετη θεραπεία - με παράγοντες επαγωγής του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5)	50 mg/ημέρα (σε δύο διαμεμένες δόσεις)	100 mg/ημέρα (σε δύο διαμεμένες δόσεις)	Αύξηση ανά εβδομαδιαία διαστήματα κατά 100 mg	300 έως 500 mg την ημέρα (εφάπαξ ημερησίως ή δύο διαμεμένες δόσεις).
	Εβδομάδα 1	Εβδομάδα 2	Εβδομάδα 3 έως 5	
- χωρίς παράγοντες επαγωγής του CYP3A4, ή με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία	50 mg/ημέρα (σε δύο διαμεμένες δόσεις)	100 mg/ημέρα (σε δύο διαμεμένες δόσεις)	Αύξηση ανά διαστήματα δύο εβδομάδων κατά έως και 100 mg	300 έως 500 mg την ημέρα (εφάπαξ ημερησίως ή δύο διαμεμένες δόσεις). Μερικοί ασθενείς μπορεί να ανταποκριθούν σε χαμηλότερες δόσεις.
	Εβδομάδα 1 + 2	Εβδομάδα 3 + 4	Εβδομάδα 5 έως 10	

Γενικές δοσολογικές συστάσεις για το Zonéggran σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 6 ετών και άνω)

Δοσολογία κλιμάκωσης και συντήρησης

Το Zonéggran πρέπει να προστίθεται σε υπάρχουσα θεραπεία για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω. Η δόση θα πρέπει να τιτλοδοτείται με βάση την κλινική δράση. Οι συνιστώμενες δόσεις κλιμάκωσης και συντήρησης παρατίθενται στον Πίνακα 2. Μερικοί ασθενείς, ιδιαίτερα εκείνοι που δεν παίρνουν παράγοντες επαγωγής του CYP3A4, μπορεί να ανταποκριθούν σε χαμηλότερες δόσεις.

Οι γιατροί θα πρέπει να επιστήσουν την προσοχή των παιδιατρικών ασθενών και των γονέων/φροντιστών τους στο Πλαίσιο Προειδοποίησης Ασθενούς (στο φύλλο οδηγιών) σχετικά με την πρόληψη της θερμοπληξίας (βλ. παράγραφο 4.4: Παιδιατρικός πληθυσμός).

Πίνακας 2 Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 6 ετών και άνω) – συνιστώμενη κλιμάκωση δοσολογίας και σχήμα συντήρησης

<u>Σχήμα θεραπείας</u>	<u>Φάση Τιτλοδότησης</u>		<u>Συνήθης δόση συντήρησης</u>	
	Εβδομάδα 1	Εβδομάδα 2 έως 8	Ασθενείς βάρους 20 έως 55 kg^a	Ασθενείς βάρους > 55 kg
Πρόσθετη θεραπεία - με παράγοντες επαγωγής του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5)	1 mg/kg/ημέρα (εφάπαξ ημερησίως)	Αύξηση ανά εβδομαδιαία διαστήματα κατά 1 mg/kg	6 έως 8 mg/kg/ημέρα (εφάπαξ ημερησίως)	300 – 500 mg/ημέρα (εφάπαξ ημερησίως)
- χωρίς παράγοντες επαγωγής του CYP3A4	Εβδομάδα 1 + 2 1 mg/kg/ημέρα (εφάπαξ ημερησίως)	Εβδομάδες ≥ 3 Αύξηση ανά διαστήματα δύο εβδομάδων κατά 1 mg/kg	6 έως 8 mg/kg/ημέρα (εφάπαξ ημερησίως)	300 – 500 mg/ημέρα (εφάπαξ ημερησίως)

Σημείωση:

- α. Προκειμένου να διασφαλίζεται η θεραπευτική δόση θα πρέπει να παρακολουθείται το σωματικό βάρος του παιδιού και η δόση να αναπροσαρμόζεται όταν αυτό αλλάζει έως και τα 55 kg βάρους. Το δοσολογικό σχήμα είναι 6-8 mg/kg/ημέρα έως και μια μέγιστη δόση των 500 mg/ημέρα.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Zonéggran σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών ή σωματικού βάρους κάτω των 20 kg δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 20 kg. Ως εκ τούτου, παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω και με σωματικό βάρος κάτω των 20 kg, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

Δεν είναι πάντα δυνατό να επιτευχθεί ακριβώς η υπολογισμένη δόση με τις εμπορικά διαθέσιμες περιεκτικότητες των καψακίων Zonéggran. Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνεπώς, συνιστάται η στρογγυλοποίηση της συνολικής δόσης του Zonéggran προς τα επάνω ή προς τα κάτω στην πλησιέστερη διαθέσιμη δόση που μπορεί να επιτευχθεί με τις εμπορικά διαθέσιμες περιεκτικότητες των καψακίων Zonéggran (25 mg, 50 mg και 100 mg).

Απόσυρση

Εάν χρειάζεται να διακόψετε την αγωγή με Zonéggran, τότε αυτό θα πρέπει να γίνει σταδιακά (βλ. παράγραφο 4.4). Σε κλινικές μελέτες παιδιατρικών ασθενών, καθοδική τιτλοδότηση ολοκληρώθηκε με μειώσεις της δόσης ανά εβδομαδιαία διαστήματα κατά περίπου 2 mg/kg (δηλ. σύμφωνα με το σχήμα στον Πίνακα 3).

Πίνακας 3 Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 6 ετών και άνω) – συνιστώμενο σχήμα καθοδικής τιτλοδότησης

<u>Βάρος</u>	<u>Μείωση ανά εβδομαδιαία διαστήματα κατά:</u>
20 – 28 kg	25 έως 50 mg / ημέρα*
29 – 41 kg	50 έως 75 mg / ημέρα*
42 – 55 kg	100 mg / ημέρα*
> 55 kg	100 mg / ημέρα*

Σημείωση:

- * Όλες οι δόσεις είναι εφάπαξ ημερησίως.

Ηλικιωμένα άτομα

Προσοχή θα πρέπει να δίνεται κατά την έναρξη θεραπείας σε ηλικιωμένους ασθενείς καθότι οι πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Zonedran σε αυτούς τους ασθενείς είναι περιορισμένες. Οι συνταγογράφοντες γιατροί θα πρέπει επίσης να λαμβάνουν υπόψη το προφίλ ασφάλειας του Zonedran (βλ. παράγραφο 4.8).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Προσοχή πρέπει να δίνεται στη θεραπεία ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία, καθότι οι πληροφορίες σχετικά με τη χρήση σε αυτούς τους ασθενείς είναι περιορισμένες και ενδέχεται να απαιτηθεί βραδύτερη τιτλοδότηση του Zonedran. Επειδή η ζονισαμίδη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται από τα νεφρά, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγησή της σε ασθενείς που παρουσιάζουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή στους οποίους παρατηρείται κλινικώς σημαντική σταθερή αύξηση της κρεατινίνης ορού.

Σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία, η νεφρική κάθαρση εφάπαξ δόσεων ζονισαμίδης συσχετίστηκε θετικά με την κάθαρση κρεατινίνης. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) πλάσματος της ζονισαμίδης αυξήθηκε κατά 35% σε άτομα με κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η χρήση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί. Συνεπώς, η χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν συνιστάται. Προσοχή πρέπει να δίνεται κατά τη θεραπεία ασθενών με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, και ενδέχεται να απαιτηθεί βραδύτερη τιτλοδότηση του Zonedran.

Τρόπος χορήγησης

Τα σκληρά καψάκια Zonedran προορίζονται για από του στόματος χρήση.

Επίδραση της τροφής

Το Zonedran μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς φαγητό (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή στις σουλφοναμίδες.

Το Zonedran περιέχει υδρογονωμένο φυτικό έλαιο (από σόγια). Οι ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν εάν είναι αλλεργικοί στα φυστίκια ή τη σόγια.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ανεξήγητο εξάνθημα

Παρουσιάζονται σοβαρά εξανθήματα σε σχέση με τη θεραπεία με Zonedran, περιλαμβανομένων και περιστατικών συνδρόμου Stevens-Johnson.

Πρέπει να μελετηθεί το ενδεχόμενο διακοπής του Zonedran σε ασθενείς που αναπτύσσουν ένα ανεξήγητο εξάνθημα. Όλοι οι ασθενείς που αναπτύσσουν εξάνθημα ενώ παίρνουν Zonedran πρέπει να βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση, και να ασκείται επιπρόσθετη προσοχή σε εκείνους τους ασθενείς που παίρνουν ταυτόχρονα αντιεπιληπτικούς παράγοντες οι οποίοι μπορεί ανεξάρτητα να προκαλέσουν δερματικά εξανθήματα.

Επιληπτικοί σπασμοί κατά την απόσυρση

Σύμφωνα με την τρέχουσα κλινική πρακτική, η διακοπή της χορήγησης του Zonéggran σε ασθενείς με επιληψία πρέπει να επιτευχθεί με σταδιακή μείωση της δόσης, έτσι ώστε να μειωθεί η πιθανότητα επιληπτικών σπασμών κατά την απόσυρση. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με την απόσυρση συγχορηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων αφού επιτευχθεί έλεγχος των σπασμών με το Zonéggran ως πρόσθετη αγωγή, έτσι ώστε να επιτευχθεί μονοθεραπεία με το Zonéggran. Συνεπώς, η απόσυρση συγχορηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να γίνει με προσοχή.

Αντιδράσεις στις σουλφοναμίδες

Το Zonéggran είναι ένα παράγωγο της βενζισοξαζόλης, το οποίο περιέχει μια ομάδα σουλφοναμίδης. Στις σοβαρές ανοσολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ομάδα σουλφοναμιδίων περιλαμβάνονται εξάνθημα, αλλεργική αντίδραση και μείζονες αιματολογικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της απλαστικής αναιμίας, που πολύ σπάνια μπορούν να είναι θανατηφόρες.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά ακοκκιοκυττάρωσης, θρομβοπενίας, λευκοπενίας, απλαστικής αναιμίας, πανκυτταροπενίας και λευκοκυττάρωσης. Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για την αξιολόγηση της σχέσης, εάν υπάρχει, μεταξύ δόσης και διάρκειας θεραπείας και αυτών των συμβαμάτων.

Οξεία μυωπία και δευτερογενές γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν ζονισαμίδα έχει αναφερθεί ένα σύνδρομο που αποτελείται από οξεία μυωπία σχετιζόμενη με δευτερογενές γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία έναρξη μείωσης της οπτικής οξύτητας ή/και οφθαλμικό πόνο. Τα οφθαλμολογικά ευρήματα μπορούν να περιλαμβάνουν μυωπία, μείωση του βάθους του πρόσθιου θαλάμου και οφθαλμική υπεραίμια (ερυθρότητα), και αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση. Το σύνδρομο αυτό μπορεί να σχετίζεται με συλλογή υγρού ύπερθεν του ακτινωτού σώματος που έχει σαν αποτέλεσμα την πρόσθια μετατόπιση του φακού και της ίριδας, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη δευτερογενούς γλαυκώματος κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν εντός ωρών έως εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Η θεραπεία περιλαμβάνει διακοπή της ζονισαμίδης, το συντομότερο δυνατό, σύμφωνα με την κρίση του θεράποντος ιατρού, και κατάλληλα μέτρα για τη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση οποιασδήποτε αιτιολογίας, αν δεν θεραπευτεί, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά επακόλουθα, συμπεριλαμβανομένης της μόνιμης απώλειας της όρασης. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη θεραπεία των ασθενών με ιστορικό οφθαλμικών διαταραχών με ζονισαμίδα.

Αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά

Σε αρκετές ενδείξεις έχουν αναφερθεί αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται αντιεπιληπτικοί παράγοντες. Μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων δοκιμών αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο (placebo) έχει επίσης δείξει μικρό αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς. Ο μηχανισμός αυτού του κινδύνου δεν είναι γνωστός και τα διαθέσιμα στοιχεία δεν αποκλείουν την πιθανότητα αυξημένου κινδύνου για το Zonéggran.

Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς και να μελετάται το ενδεχόμενο χορήγησης κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής. Θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή στους ασθενείς (και στα άτομα που τους φροντίζουν) να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς.

Νεφρόλιθοι

Μερικοί ασθενείς, ειδικά εκείνοι με προδιάθεση για νεφρολιθίαση, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού νεφρολιθίων και συναφών σημείων και συμπτωμάτων όπως κωλικό του νεφρού, άλγος στα νεφρά ή πόνο στα πλευρά. Η νεφρολιθίαση μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια νεφρική βλάβη. Στους παράγοντες κινδύνου για νεφρολιθίαση περιλαμβάνονται προηγούμενος σχηματισμός λίθων, ιατρικό ιστορικό νεφρολιθίασης και υπερασβεστιουρία. Κανένας από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου δεν μπορεί να προβλέψει αξιόπιστα το σχηματισμό λίθων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ζονισαμίδα. Επιπρόσθετα, ασθενείς που παίρνουν άλλα φάρμακα που σχετίζονται με νεφρολιθίαση μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο. Η αύξηση της πρόσληψης υγρών και της παραγωγής ούρων μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του κινδύνου σχηματισμού λίθων, ιδιαίτερα στους ασθενείς με προδιάθεση σε παράγοντες κινδύνου.

Μεταβολική οξέωση

Η θεραπεία με Zonéggran σχετίζεται με μεταβολική οξέωση συνοδεία υπερχλωραιμίας, χωρίς χάσμα ανιόντων, (δηλαδή με διττανθρακικά ορού μειωμένα κάτω από το φυσιολογικό εύρος αναφοράς, κατά την απουσία χρόνιας αναπνευστικής αλκάλωσης). Η μεταβολική αυτή οξέωση προκαλείται από απώλεια των νεφρικών διττανθρακικών λόγω της ανασταλτικής επίδρασης της ζονισαμίδης στην καρβονική ανυδράση. Οι ηλεκτρολυτικές αυτές διαταραχές, έχουν παρατηρηθεί κατά τη χρήση του Zonéggran σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Γενικά, η μεταβολική οξέωση που προκαλείται από τη ζονισαμίδα εμφανίζεται νωρίς στη θεραπεία, αν και σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να παρουσιαστεί ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκειά της. Η μείωση στην ποσότητα των διττανθρακικών είναι συνήθως μικρή έως μέτρια (μέση μείωση κατά περίπου 3,5 mEq/l σε ημερήσιες δόσεις των 300 mg σε ενήλικες). Σπανίως, σε ορισμένους ασθενείς ενδέχεται να παρατηρηθούν πιο σοβαρές μειώσεις. Παθήσεις ή θεραπείες που προδιαθέτουν για οξέωση (όπως νεφρική νόσος, σοβαρές αναπνευστικές διαταραχές, επιληπτική κατάσταση, διάρροια, χειρουργικές επεμβάσεις, κετογόνος διαίτα ή κάποια φαρμακευτικά προϊόντα) ενδέχεται να δράσουν συσσωρευτικά με τη μειωτική επίδραση της ζονισαμίδης στα διττανθρακικά.

Ο κίνδυνος μεταβολικής οξέωσης λόγω ζονισαμίδης φαίνεται να είναι πιο συχνός και σοβαρός σε νεότερους ασθενείς. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ζονισαμίδα και έχουν υποκείμενες παθήσεις που θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο οξέωσης, σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αρνητικών συνεπειών λόγω μεταβολικής οξέωσης και σε ασθενείς με συμπτώματα που υποδηλώνουν μεταβολική οξέωση θα πρέπει να πραγματοποιούνται κατάλληλη αξιολόγηση και παρακολούθηση των επιπέδων διττανθρακικών στον ορό. Αν η μεταβολική οξέωση προχωρήσει και επιμένει, θα πρέπει να μελετηθεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή διακοπής του Zonéggran (με προοδευτική διακοπή ή μείωση της θεραπευτικής δόσης) επειδή μπορεί να αναπτυχθεί οστεοπενία.

Αν αποφασιστεί να συνεχιστεί η χορήγηση Zonéggran σε ασθενείς που εμφανίζουν επίμονη οξέωση, θα πρέπει να μελετηθεί το ενδεχόμενο θεραπείας με αλκαλικά.

Η μεταβολική οξέωση ενδέχεται να οδηγήσει σε υπεραμμωναιμία, η οποία έχει αναφερθεί συνοδεία ή μη εγκεφαλοπάθειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ζονισαμίδα. Ο κίνδυνος υπεραμμωναιμίας ενδέχεται να είναι αυξημένος σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν υπεραμμωναιμία (π.χ. βαλπροϊκό οξύ), ή οι οποίοι εμφανίζουν διαταραχές του κύκλου ουρίας, ή μειωμένη μιτοχondριακή δραστηριότητα στο ήπαρ. Σε ασθενείς που εμφανίζουν ανεξήγητο λήθαργο ή μεταβολές της ψυχικής κατάστασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ζονισαμίδα, συνιστάται να εξετάζεται το ενδεχόμενο υπεραμμωνιακής εγκεφαλοπάθειας και να μετρώνται τα επίπεδα αμμωνίας.

Το Zonéggran θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ενήλικες ασθενείς στους οποίους συγχορηγείται θεραπεία με αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, όπως η τοπιραμάτη ή η ακεταζολαμίδα, καθότι υπάρχουν ανεπαρκή στοιχεία που να αποκλείουν οποιαδήποτε φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 Παιδιατρικός πληθυσμός και παράγραφο 4.5).

Θερμοπληξία

Αναφέρθηκαν περιστατικά μειωμένης εφίδρωσης και αυξημένης θερμοκρασίας σώματος κυρίως σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4 Παιδιατρικός πληθυσμός για πλήρη προειδοποίηση). Θα πρέπει να ασκείται προσοχή σε ενήλικες όταν το ZONEGRAN συνταγογραφείται μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία προδιαθέτουν τους ασθενείς για διαταραχές που σχετίζονται με τη θερμότητα: αυτά περιλαμβάνουν τους αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης και φαρμακευτικά προϊόντα με αντιχολινεργική δράση (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 Παιδιατρικός πληθυσμός).

Παγκρεατίτιδα

Σε ασθενείς που παίρνουν ZONEGRAN και που αναπτύσσουν κλινικά σημεία και συμπτώματα παγκρεατίτιδας, συνιστάται η παρακολούθηση των παγκρεατικών επιπέδων λιπάσης και αμυλάσης. Εάν είναι εμφανής η παρουσία παγκρεατίτιδας, και στην απουσία άλλης έκδηλης αιτίας, συνιστάται όπως μελετηθεί το ενδεχόμενο διακοπής του ZONEGRAN και έναρξης κατάλληλης αγωγής.

Ραβδομύλωση

Σε ασθενείς που παίρνουν ZONEGRAN, και οι οποίοι παρουσιάζουν σοβαρό μυϊκό πόνο ή/και αδυναμία με ή χωρίς πυρετό, συνιστάται η αξιολόγηση των δεικτών μυϊκής βλάβης, περιλαμβανομένων των επιπέδων κρεατινοφωσφοκινάσης και αλδολάσης ορού. Αν τα επίπεδα είναι αυξημένα, στην απουσία οποιασδήποτε άλλης εμφανούς αιτίας όπως τραύματος ή κρίσεις γενικευμένης επιληψίας, συνιστάται όπως μελετηθεί το ενδεχόμενο διακοπής του ZONEGRAN και έναρξης κατάλληλης αγωγής.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια θεραπείας με ZONEGRAN και για ένα μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6). Το ZONEGRAN δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο και μόνο εάν το δυνητικό όφελος θεωρείται ότι δικαιολογεί τον κίνδυνο στο έμβρυο. Θα πρέπει να παρέχονται ιατρικές συμβουλές από ειδικούς σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία με ζονισαμίδη και είναι σε αναπαραγωγική ηλικία. Η γυναίκα θα πρέπει να είναι πλήρως ενημερωμένη και να κατανοεί τις πιθανές επιδράσεις του ZONEGRAN στο έμβρυο και θα πρέπει να συζητηθεί με την ασθενή η σχέση αυτών των κινδύνων με τα οφέλη, πριν από την έναρξη της θεραπείας. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με ZONEGRAN σε μία γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ελέγχου εγκυμοσύνης. Οι γυναίκες που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να συναντηθούν με τους ειδικούς που τις παρακολουθούν για την επανεκτίμηση της θεραπείας με ZONEGRAN και την εξέταση του ενδεχόμενου χρήσης άλλων επιλογών θεραπείας πριν από τη σύλληψη και πριν από τη διακοπή της αντισύλληψης. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευθούν να επικοινωνήσουν αμέσως με το γιατρό τους εάν μείνουν έγκυες ή νομίζουν ότι μπορεί να είναι έγκυες και λαμβάνουν θεραπεία με ZONEGRAN. Γιατροί οι οποίοι χορηγούν θεραπεία με ZONEGRAN θα πρέπει να βεβαιωθούν ότι οι ασθενείς τους είναι πλήρως ενημερωμένες σχετικά με την ανάγκη χρήσης κατάλληλης αποτελεσματικής αντισύλληψης, και θα πρέπει να χρησιμοποιούν την κλινική τους κρίση όταν αξιολογούν κατά πόσο τα από του στόματος αντισυλληπτικά (oral contraceptives - OCs), ή οι δόσεις των συστατικών των από του στόματος αντισυλληπτικών είναι επαρκή με βάση την κλινική κατάσταση της κάθε μεμονωμένης ασθενούς.

Σωματικό βάρος

Το ZONEGRAN μπορεί να προκαλέσει απώλεια βάρους. Εάν ένας ασθενής χάνει βάρος ή είναι λιποβαρής ενώ παίρνει αυτό το φάρμακο, μπορεί να μελετηθεί το ενδεχόμενο χορήγησης διατροφικού συμπληρώματος ή αύξησης της πρόσληψης τροφής. Εάν επέλθει σημαντική ανεπιθύμητη απώλεια βάρους, θα πρέπει να μελετηθεί το ενδεχόμενο διακοπής του ZONEGRAN. Η απώλεια βάρους είναι ενδεχομένως πιο σοβαρή σε παιδιά (βλ. παράγραφο 4.4 Παιδιατρικός πληθυσμός).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι προειδοποιήσεις και οι προφυλάξεις που αναφέρονται παραπάνω ισχύουν επίσης για τους εφήβους και τους παιδιατρικούς ασθενείς. Οι προειδοποιήσεις και οι προφυλάξεις που αναφέρονται παρακάτω σχετίζονται περισσότερο με τους παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς.

Θερμοπληξία και αφυδάτωση

Πρόληψη υπερθέρμανσης και αφυδάτωσης σε παιδιά

Το Zonéggran μπορεί να προκαλέσει μείωση στην εφίδρωση και θερμοπληξία σε παιδιά, οι οποίες εάν δεν αντιμετωπισθούν μπορούν να οδηγήσουν σε εγκεφαλική βλάβη και θάνατο. Τα παιδιά διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο, ειδικά σε περίοδο ζέστης.

Όταν ένα παιδί παίρνει το Zonéggran:

- Το παιδί θα πρέπει να παραμένει δροσερό, ειδικά σε περίοδο ζέστης
- Το παιδί πρέπει να αποφεύγει τη βαριά άσκηση, ειδικά σε περίοδο ζέστης
- Το παιδί πρέπει να πίνει άφθονο κρύο νερό
- Το παιδί δεν πρέπει πάρει οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα:

αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης (όπως η τοπιραμάτη και η ακεταζολαμίδη) και αντιχολινεργικοί παράγοντες (όπως η κλομιπραμίνη, η υδροξυζίνη, η διφαινυδραμίνη, η αλοπεριδόλη, η ιμιπραμίνη και η οξυβουτυνίνη).

ΕΑΝ ΣΥΜΒΕΙ ΟΠΟΙΟΔΗΠΟΤΕ ΑΠΟ ΤΑ ΠΑΡΑΚΑΤΩ, ΤΟ ΠΑΙΔΙ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗ:

Το παιδί αισθάνεται το δέρμα πολύ ζεστό, με ελάχιστη ή καμία εφίδρωση, ή έχει σύγχυση ή μυϊκές κράμπες, ή ο καρδιακός παλμός ή η αναπνοή του παιδιού γίνεται γρήγορος/γρήγορη.

- Πηγαίνετε το παιδί σε ένα δροσερό, σκιερό μέρος
- Διατηρήστε το δέρμα του παιδιού δροσερό με νερό
- Δώστε στο παιδί να πει κρύο νερό

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις μειωμένης εφίδρωσης και αυξημένης θερμοκρασίας σώματος, κυρίως σε παιδιατρικούς ασθενείς. Σε ορισμένες περιπτώσεις διαγνώστηκε θερμοπληξία για την οποία απαιτήθηκε εισαγωγή και θεραπεία σε νοσοκομείο. Έχει αναφερθεί θερμοπληξία για την οποία απαιτήθηκε εισαγωγή και θεραπεία σε νοσοκομείο και η οποία οδήγησε σε θάνατο. Οι πλείστες αναφορές έγιναν κατά τη διάρκεια περιόδων θερμού καιρού. Οι γιατροί θα πρέπει να συζητήσουν με τους ασθενείς και τους φροντιστές τους σχετικά με την ενδεχόμενη σοβαρότητα της θερμοπληξίας, τις καταστάσεις στις οποίες μπορεί να οδηγήσει, καθώς και τις ενέργειες που πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση σημείων ή συμπτωμάτων. Οι ασθενείς ή οι φροντιστές τους πρέπει να προειδοποιούνται όπως φροντίζουν να παίρνουν υγρά και να αποφεύγουν την έκθεση σε υπερβολικές θερμοκρασίες και έντονη σωματική άσκηση, ανάλογα με την κατάσταση του ασθενούς. Οι συνταγογράφοντες γιατροί θα πρέπει να επιστήσουν την προσοχή των παιδιατρικών ασθενών και των γονέων/ φροντιστών τους στις συμβουλές στο Φύλλο Οδηγιών σχετικά με την πρόληψη της θερμοπληξίας και της υπερθέρμανσης σε παιδιά, όπως προβλέπεται. Σε περίπτωση σημείων ή συμπτωμάτων αφυδάτωσης, ολιγοϊδρωσης ή αυξημένης θερμοκρασίας σώματος, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του Zonéggran.

Το Zonéggran δεν θα πρέπει να συγχωρηγείται σε παιδιατρικούς ασθενείς με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία προδιαθέτουν τους ασθενείς για διαταραχές που σχετίζονται με τη θερμότητα: αυτά περιλαμβάνουν τους αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης και φαρμακευτικά προϊόντα με αντιχολινεργική δράση.

Σωματικό βάρος

Η απώλεια βάρους που οδηγεί σε επιδείνωση της γενικής κατάστασης και αποτυχία λήψης της αντιεπιληπτικής αγωγής έχει σχετιστεί με μοιραία έκβαση (βλ. παράγραφο 4.8). Το Zonéggran δεν

συνιστάται για παιδιατρικούς ασθενείς που είναι λιποβαρείς [ορισμός σύμφωνα με τις ηλικιακά προσαρμοσμένες κατηγορίες του ΔΜΣ του WHO (Π.Ο.Υ.)] ή έχουν μειωμένη όρεξη.

Η συχνότητα εμφάνισης μειωμένου σωματικού βάρους είναι σταθερή σε όλες τις ηλικιακές ομάδες (βλ. παράγραφο 4.8). Ωστόσο, δεδομένης της ενδεχόμενης σοβαρότητας της απώλειας βάρους στα παιδιά, το βάρος θα πρέπει να παρακολουθείται σε αυτό τον πληθυσμό. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο λήψης ενός συμπληρώματος διατροφής ή αυξημένης πρόσληψης τροφής εάν ο ασθενής αδυνατεί να πάρει βάρος σύμφωνα με τα διαγράμματα ανάπτυξης, διαφορετικά το Zonogran θα πρέπει να διακοπεί.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 20 kg. Ως εκ τούτου, παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω και με σωματικό βάρος κάτω των 20 kg, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή. Η μακροχρόνια επίδραση της απώλειας βάρους στην ανάπτυξη και εξέλιξη στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι άγνωστη.

Μεταβολική οξέωση

Ο κίνδυνος μεταβολικής οξέωσης λόγω ζονισαμίδης φαίνεται να είναι πιο συχνός και σοβαρός σε παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς. Θα πρέπει να πραγματοποιούνται κατάλληλη αξιολόγηση και παρακολούθηση των επιπέδων των διττανθρακικών στον ορό σε αυτό τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.4 – Μεταβολική οξέωση για πλήρη προειδοποίηση, βλ. παράγραφο 4.8 για τη συχνότητα εμφάνισης χαμηλών διττανθρακικών). Η μακροχρόνια επίδραση των χαμηλών επιπέδων διττανθρακικών στην ανάπτυξη και εξέλιξη είναι άγνωστη.

Το Zonogran δεν θα πρέπει να συγχωρηγείται σε παιδιατρικούς ασθενείς με άλλους αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, όπως η τοπιραμάτη και η ακεταζολαμίδα (βλ. παράγραφο 4.5).

Νεφρόλιθοι

Νεφρόλιθοι έχουν εμφανιστεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4 Νεφρόλιθοι για πλήρη προειδοποίηση). Μερικοί ασθενείς, ειδικά εκείνοι με προδιάθεση για νεφρολιθίαση, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού νεφρολίων και συναφών σημείων και συμπτωμάτων όπως κωλικό του νεφρού, άλγος στα νεφρά ή πόνο στα πλευρά. Η νεφρολιθίαση μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια νεφρική βλάβη. Στους παράγοντες κινδύνου για νεφρολιθίαση περιλαμβάνονται προηγούμενος σχηματισμός λίθων, ιατρικό ιστορικό νεφρολιθίασης και υπερασβεστιουρία. Κανένας από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου δεν μπορεί να προβλέψει αξιόπιστα το σχηματισμό λίθων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ζονισαμίδα.

Η αύξηση της πρόσληψης υγρών και της παραγωγής ούρων μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του κινδύνου σχηματισμού λίθων, ιδιαίτερα στους ασθενείς με προδιάθεση σε παράγοντες κινδύνου. Υπερηχογράφημα νεφρών θα πρέπει να πραγματοποιείται, κατά την κρίση του ιατρού. Σε περίπτωση που εντοπιστούν νεφρόλιθοι, το Zonogran θα πρέπει να διακοπεί.

Ηπατική δυσλειτουργία

Αυξημένα επίπεδα ηπατοχολικών παραμέτρων όπως η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), η ασπартική αμινοτρανσφεράση (AST), η γ-γλουταμυλοτρανσφεράση (GGT) και η χολερυθρίνη έχουν εμφανιστεί σε παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς, χωρίς οποιαδήποτε σταθερή ακολουθία στις παρατηρήσεις τιμών μεγαλύτερων του ανώτερου φυσιολογικού ορίου. Εν τούτοις, εάν ένα ηπατικό συμβάν είναι ύποπτο, θα πρέπει να αξιολογείται η ηπατική λειτουργία και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του Zonogran.

Νόσηση

Η νοσητή διαταραχή σε ασθενείς που πάσχουν από επιληψία έχει σχετιστεί με την υποκείμενη παθολογία ή/ και τη χορήγηση αντιεπιληπτικής θεραπείας. Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ζονισαμίδης που διεξήχθη σε παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς, το ποσοστό των ασθενών με νοσητή διαταραχή ήταν αριθμητικά μεγαλύτερο στην ομάδα της ζονισαμίδης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση του ZONEGRAN στα ένζυμα του κυτοχρώματος P450

Μελέτες *in vitro* με χρήση μικροσωμάτων ανθρώπινου ήπατος έδειξαν καθόλου ή μικρή (<25%) αναστολή των ισοενζύμων 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ή 3A4 του κυτοχρώματος P450 σε επίπεδα ζονισαμίδης περίπου διπλάσια ή μεγαλύτερα από τις κλινικώς συναφείς ελεύθερες συγκεντρώσεις ορού. Συνεπώς, το ZONEGRAN δεν αναμένεται να επηρεάσει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες άλλων φαρμακευτικών προϊόντων μέσω μηχανισμών με τη διαμεσολάβηση του κυτοχρώματος P450, όπως καταδείχθηκε για την καρβαμαζεπίνη, τη φαινυτοΐνη, την αιθυνολοιστραδιόλη και τη δεσιπραμίνη *in vivo*.

Πιθανότητα το ZONEGRAN να επηρεάσει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Σε επιληπτικούς ασθενείς, η χορήγηση του ZONEGRAN σε σταθερή κατάσταση δεν οδήγησε σε κλινικώς συναφείς φαρμακοκινητικές επιδράσεις στην καρβαμαζεπίνη, τη λαμοτριγίνη, τη φαινυτοΐνη ή το βαλπροϊκό νάτριο.

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Σε κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε υγιή άτομα, η χορήγηση του ZONEGRAN σε σταθερή κατάσταση δεν επηρέασε τις συγκεντρώσεις αιθυνολοιστραδιόλης ή νορεθιστερόνης στον ορό σε συνδυασμένο από του στόματος αντισυλληπτικό.

Αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης

Το ZONEGRAN θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, όπως είναι η τοπιραμάτη και η ακεταζολαμίδη, γιατί δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να αποκλειστεί μια πιθανή φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση (βλ. παράγραφο 4.4).

Το ZONEGRAN δεν θα πρέπει να συγχωρηγείται σε παιδιατρικούς ασθενείς με άλλους αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, όπως η τοπιραμάτη και η ακεταζολαμίδη (βλ. παράγραφο 4.4 Παιδιατρικός πληθυσμός).

Υπόστρωμα της P-gp

Μια μελέτη *in vitro* δείχνει ότι η ζονισαμίδη είναι ένας ασθενής αναστολέας της P-gp (MDR1) με IC₅₀ 267 μmol/l και υπάρχει η θεωρητική πιθανότητα ότι η ζονισαμίδη επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των ουσιών, οι οποίες είναι υποστρώματα της P-gp. Συνιστάται προσοχή όταν ξεκινά ή σταματά η χορήγηση θεραπείας με ζονισαμίδη ή όταν αλλάζει η δόση ζονισαμίδης σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα της P-gp (π.χ. διγοξίνη, κινιδίνη).

Δυνητικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το ZONEGRAN

Σε κλινικές μελέτες η συγχωρήγηση της λαμοτριγίνης δεν είχε εμφανή επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ζονισαμίδης. Ο συνδυασμός του ZONEGRAN με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε ουρολιθίαση ενδέχεται να ενισχύσει τον κίνδυνο ανάπτυξης νεφρολίων, συνεπώς η συγχωρήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να αποφεύγεται.

Η ζονισαμίδη μεταβολίζεται εν μέρει από το CYP3A4 (αναγωγική σχέση), καθώς και από τις N-ακετυλ-τρανσφεράσες σε συνδυασμό με το γλυκουρονικό οξύ. Συνεπώς, ουσίες οι οποίες επάγουν ή αναστέλλουν αυτά τα ένζυμα μπορεί να επηρεάσουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ζονισαμίδης:

- Επαγωγή ενζύμων: Η έκθεση στη ζονισαμίδη είναι χαμηλότερη σε επιληπτικούς ασθενείς που λαμβάνουν παράγοντες επαγωγής του ενζύμου CYP3A4 όπως είναι η φαινυτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη και η φαινοβαρβιτόνη. Αυτές οι επιδράσεις ενδεχομένως να μην έχουν κλινική

σημασία όταν το Zonéggran προστίθεται σε υφιστάμενη θεραπεία. Ωστόσο, μπορεί να επέλθουν αλλαγές στις συγκεντρώσεις της ζονισαμίδης εάν αποσυρθεί η συγχορήγηση αντιεπιληπτικών επαγωγέων του CYP3A4 ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων, ρυθμιστεί ή ξεκινήσει η χορήγηση δόσης, και πιθανό να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης του Zonéggran. Η ριφαμπικίνη είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του ενζύμου CYP3A4. Εάν είναι απαραίτητη η συγχορήγηση, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η δόση του Zonéggran και άλλων υποστρωμάτων του CYP3A4 να ρυθμίζεται αν είναι αναγκαίο.

- Αναστολή του CYP3A4: Με βάση τα κλινικά στοιχεία, γνωστοί ειδικοί και μη ειδικοί αναστολείς του CYP3A4 φαίνεται να μην έχουν οποιαδήποτε κλινικώς συναφή επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους έκθεσης στη ζονισαμίδα. Η χορήγηση δοσολογίας σε σταθερή κατάσταση είτε κετοконаζόλης (400 mg/ημέρα) είτε σιμετιδίνης (1200 mg/ημέρα) δεν είχε καμία κλινικώς συναφή επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες εφάπαξ δόσης ζονισαμίδης χορηγούμενης σε υγιή άτομα. Συνεπώς, η τροποποίηση της δοσολογίας του Zonéggran δεν θα πρέπει να είναι αναγκαία όταν συγχορηγείται με γνωστούς αναστολείς του ενζύμου CYP3A4.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zonéggran και για ένα μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Το Zonéggran δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο και μόνο εάν το δυνητικό όφελος θεωρείται ότι δικαιολογεί τον κίνδυνο στο έμβρυο. Θα πρέπει να παρέχονται συμβουλές από ειδικούς γιατρούς σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που λαμβάνουν θεραπεία με ζονισαμίδα. Η γυναίκα θα πρέπει να είναι πλήρως ενημερωμένη και να κατανοεί τις πιθανές επιδράσεις του Zonéggran στο έμβρυο και θα πρέπει να συζητηθεί η σχέση αυτών των κινδύνων με τα οφέλη, πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ελέγχου εγκυμοσύνης σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πριν από την έναρξη της θεραπείας με ζονισαμίδα. Οι γυναίκες που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να συναντηθούν με τους ειδικούς που τις παρακολουθούν για την επανεκτίμηση της θεραπείας με ζονισαμίδα και την εξέταση του ενδεχόμενου χρήσης άλλων επιλογών θεραπείας πριν από τη σύλληψη και πριν από τη διακοπή της αντισύλληψης.

Όπως συμβαίνει με όλα τα αντιεπιληπτικά φάρμακα, η ξαφνική διακοπή της ζονισαμίδης θα πρέπει να αποφεύγεται, καθότι αυτό μπορεί να οδηγήσει σε επανεμφάνισης επιληπτικών σπασμών που θα μπορούσαν να έχουν σοβαρές επιπτώσεις τόσο για τη γυναίκα όσο και για το αγέννητο παιδί. Ο κίνδυνος συγγενών ανωμαλιών αυξάνεται κατά έναν παράγοντα 2 ή 3 στους απογόνους μητέρων στις οποίες χορηγήθηκε αντιεπιληπτικό φαρμακευτικό προϊόν. Οι πιο συχνά αναφερθείσες συγγενείς ανωμαλίες είναι λαγώχειλο, καρδιαγγειακές δυσμορφίες και ανώμαλη ανάπτυξη του νευρικού σωλήνα. Η χορήγηση θεραπείας με πολλαπλά αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να συσχετίζεται με πιο αυξημένο κίνδυνο συγγενών διαμαρτιών απ' ό,τι η μονοθεραπεία.

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Zonéggran σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Στον άνθρωπο, ο ενδεχόμενος κίνδυνος μείζονων συγγενών διαμαρτιών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών είναι άγνωστος.

Δεδομένα από μια μελέτη μητρώου καταγραφής υποδεικνύουν μια αύξηση στο ποσοστό των μωρών που γεννιούνται με χαμηλό σωματικό βάρος (LBW), πρόωρα ή μικρά για την ηλικία κύησης (SGA). Αυτές οι αυξήσεις κυμαίνονται από περίπου 5% έως 8% για το LBW, από περίπου 8% έως 10% για τον πρόωρο τοκετό και από περίπου 7% έως 12% για SGA, όλα τα παραπάνω σε σύγκριση με μητέρες που έλαβαν μονοθεραπεία με λαμοτριγίνη.

Το Zonéggran δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο και μόνο εάν το δυνητικό όφελος θεωρείται ότι δικαιολογεί τον κίνδυνο στο έμβρυο. Εάν συνταγογραφηθεί το Zonéggran κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται πλήρως σχετικά με την ενδεχόμενη βλάβη που μπορεί να προκληθεί στο έμβρυο, ενώ συνιστάται η χρήση της ελάχιστης αποτελεσματικής δόσης, μαζί με προσεκτική παρακολούθηση.

Θηλασμός

Η ζονισαμίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα είναι παρόμοιες με το μητρικό πλάσμα. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με Zonéggran. Λόγω του μεγάλου χρόνου κατακράτησης της ζονισαμίδης στον οργανισμό, ο θηλασμός δεν πρέπει να επαναρχίσει εάν δεν περάσει ένας μήνας από τη συμπλήρωση της θεραπείας με Zonéggran.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τις επιδράσεις της ζονισαμίδης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αλλαγές στις παραμέτρους γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, δεδομένου ότι μερικοί ασθενείς μπορεί να αισθανθούν υπνηλία ή δυσκολία στη συγκέντρωση, ιδιαίτερα νωρίς στην αρχή της θεραπείας ή μετά από μια αύξηση της δόσης, πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς να δίνουν ιδιαίτερη προσοχή κατά τη διάρκεια δραστηριοτήτων που απαιτούν υψηλό βαθμό επαγρύπνησης, π.χ. οδήγηση ή χειρισμός μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το Zonéggran χορηγήθηκε σε πέραν των 1.200 ασθενών σε κλινικές μελέτες, από τους οποίους περισσότεροι από 400 έλαβαν Zonéggran για τουλάχιστον 1 χρόνο. Επιπρόσθετα, υπάρχει εκτεταμένη εμπειρία με τη χρήση της ζονισαμίδης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά στην Ιαπωνία από το 1989 και στις ΗΠΑ από το 2000.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το Zonéggran είναι ένα παράγωγο της βενζισοξαζόλης, το οποίο περιέχει μια ομάδα σουλφοναμίδης. Στις σοβαρές ανοσολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ομάδα σουλφοναμιδίων περιλαμβάνονται εξάνθημα, αλλεργική αντίδραση και μείζονες αιματολογικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένης της απλαστικής αναιμίας, που πολύ σπάνια μπορούν να είναι θανατηφόρες (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ελεγχόμενες μελέτες πρόσθετης θεραπείας ήταν υπνηλία, ζάλη και ανορεξία. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη μονοθεραπείας δοκιμή που συνέκρινε τη ζονισαμίδη με την καρβαμαζεπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης ήταν μειωμένο διττανθρακικό, μειωμένη όρεξη και μειωμένο σωματικό βάρος. Η συχνότητα εμφάνισης σημαντικά μη φυσιολογικού χαμηλού διττανθρακικού στον ορό (μείωση σε

λιγότερο από 17 mEq/l και κατά περισσότερο από 5 mEq/l) ήταν 3,8%. Η συχνότητα εμφάνισης έντονων μειώσεων στο σωματικό βάρος της τάξης του 20% ή περισσότερο ήταν 0,7%.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το Zonéggran και που προέρχονται από κλινικές μελέτες και την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών παρουσιάζεται σύμφωνα με τον ακόλουθο πίνακα:

Πολύ συχνές	≥ 1/10
Συχνές	≥ 1/100 έως < 1/10
Όχι συχνές	≥ 1/1.000 έως < 1/100
Σπάνιες	≥ 1/10.000 έως < 1/1.000
Πολύ σπάνιες	< 1/10.000
Μη γνωστές	δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

Πίνακας 4 Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το Zonéggran και που προέρχονται από κλινικές μελέτες πρόσθετης χρήσης και την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά

Κατηγορία /οργανικό σύστημα (ορολογία κατά MedDRA)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Πνευμονία Ουρολοίμωξη	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Εκχύμωση		Ακοκκιοκυτταραιμία Απλαστική αναιμία Λευκοκυττάρωση Λευκοπενία Λεμφαδενοπάθεια Πανκυτταροπενία Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία		Σύνδρομο υπερευαισθησίας προκληθέν από φάρμακα Φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία		Υποκαλιαιμία	Μεταβολική οξέωση Νεφρική σωληναριακή οξείδωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	Διέγερση Ευερεθιστότητα Συγχυτική κατάσταση Κατάθλιψη	Συναισθηματική αστάθεια Άγχος Αϋπνία Ψυχωσικές διαταραχές	Θυμός Επιθετικότητα Ιδεασμός αυτοκτονίας Απόπειρα αυτοκτονίας	Ψευδαίσθηση

Κατηγορία /οργανικό σύστημα (ορολογία κατά MedDRA)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Αταξία Ζάλη Επηρεασμένη μνήμη Υπνηλία	Βραδυφρενία Διαταραχή στην προσοχή Νυσταγμός Παραίσθησία Διαταραχή λόγου Τρόμος	Σπασμοί	Αμνησία Κώμα Κρίσεις γενικευμένης επιληψίας Μυασθενικό σύνδρομο Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο Status epilepticus
Οφθαλμικές διαταραχές	Διπλωπία			Γλαύκωμα κλειστής γωνίας Πόνος του οφθαλμού Μυωπία Όραση θαμπή Οπτική οξύτητα μειωμένη
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				Δύσπνοια Πνευμονία από εισρόφηση Διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος Πνευμονίτιδα από υπερευαισθησία
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Κοιλιακό άλγος Δυσκοιλιότητα Διάρροια Δυσπεψία Ναυτία	Έμετος	Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Χολοκυστίτιδα Χολολιθίαση	Ηπατοκυτταρική βλάβη
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα Κνησμός Αλωπεκία		Ανίδρωση Πολύμορφο ερύθημα Σύνδρομο Stevens-Johnson Τοξική επιδερμική νεκρόλυση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				Ραβδομυόλυση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Νεφρολιθίαση	Λίθος των ουροφόρων οδών	Υδρονέφρωση Νεφρική ανεπάρκεια Μη φυσιολογικά ούρα

Κατηγορία /οργανικό σύστημα (ορολογία κατά MedDRA)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση Ασθένεια τύπου γρίπης Πυρεξία Περιφερικό οίδημα		
Παρακλινικές εξετάσεις	Μειωμένο διττανθρακικό	Σωματικό βάρος μειωμένο		Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος Αυξημένη κρεατινίνη αίματος Αυξημένη ουρία αίματος Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών				Θερμοπληξία

Επιπλέον, έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά Αιφνίδιου Θανάτου Άγνωστης Αιτιολογίας σε Ασθενείς με Επιληψία (Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients (SUDEP)) που λάμβαναν Zonégan.

Πίνακας 5 Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενης μονοθεραπείας δοκιμή που συνέκρινε τη ζονισαμίδα με την καρβαμαζεπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κατηγορία /οργανικό σύστημα (ορολογία κατά MedDRA†)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Ουρολοίμωξη Πνευμονία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Λευκοπενία Θρομβοπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μειωμένη όρεξη	Υποκαλιαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές		Διέγερση Κατάθλιψη Αϋπνία Συναισθηματική αστάθεια Άγχος	Συγχυτική κατάσταση Οξεία ψύχωση Επιθετικότητα Ιδεασμός αυτοκτονίας Παραισθήσεις

Κατηγορία /οργανικό σύστημα (ορολογία κατά MedDRA†)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Αταξία Ζάλη Επηρεασμένη μνήμη Υπνηλία Βραδυφρενία Διαταραχή στην προσοχή Παραισθησία	Νυσταγμός Διαταραχή λόγου Τρόμος Σπασμοί
Οφθαλμικές διαταραχές		Διπλωπία	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Δυσκοιλιότητα Διάρροια Δυσπεψία Ναυτία Έμετος	Κοιλιακό άλγος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Οξεία χολοκυστίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα	Κνησμός Εκχύμωση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση Πυρεξία Ευερεθιστότητα	
Παρακλινικές εξετάσεις	Μειωμένο διττανθρακικό	Σωματικό βάρος μειωμένο Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	Μη φυσιολογική ανάλυση ούρων

† MedDRA έκδοση 13.1

Επιπρόσθετες πληροφορίες για ειδικές ομάδες πληθυσμού:

Ηλικιωμένοι

Μια συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων ασφάλειας σε 95 ηλικιωμένα άτομα έδειξε μια σχετικά υψηλότερη συχνότητα αναφοράς περιφερικού οιδήματος και κνησμού σε σχέση με τον ενήλικο πληθυσμό.

Η ανασκόπηση των δεδομένων μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά υποδεικνύει ότι ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω ανέφεραν υψηλότερη συχνότητα των παρακάτω συμβαμάτων από το γενικό πληθυσμό: σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) και σύνδρομο υπερευαισθησίας προκληθέν από φάρμακα (DIHS).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών της ζονισαμίδης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες ήταν σύμφωνο με εκείνο των ενηλίκων.

Μεταξύ των 465 ατόμων στη βάση δεδομένων παιδιατρικής ασφάλειας (συμπεριλαμβανομένων 67 επιπλέον ατόμων από τη φάση επέκτασης της ελεγχόμενης κλινικής δοκιμής) υπήρξαν 7 θάνατοι (1,5%, 14,6/1.000 άτομο-χρόνια): 2 περιστατικά επιληπτικής κατάστασης, ένα εκ των οποίων σχετιζόταν με σοβαρή απώλεια βάρους (10% εντός 3 μηνών) σε ένα λιποβαρές άτομο και επακόλουθη αποτυχία λήψης φαρμακευτικής αγωγής. 1 περιστατικό κάκωσης της κεφαλής/αιματώματος και 4 θάνατοι σε άτομα με προϋπάρχουσα λειτουργική νευρολογική ανεπάρκεια για διάφορες αιτίες (2 περιστατικά σηψαιμίας που προκαλείται από πνευμονία/ανεπάρκειας οργάνων, 1 αιφνίδιου θανάτου άγνωστης αιτιολογίας σε ασθενείς με επιληψία (SUDEP) και 1 κάκωσης της κεφαλής). Συνολικά, το 70,4% των παιδιατρικών ατόμων που έλαβε ZNS στην ελεγχόμενη μελέτη ή την ανοικτή επέκτασή της είχε τουλάχιστον μία μέτρηση διττανθρακικών προκύπτουσα από τη θεραπεία κάτω από 22 mmol/L. Η διάρκεια των μετρήσεων χαμηλών διττανθρακικών ήταν επίσης μεγάλη (διάμεση 188 μέρες).

Μια συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων ασφάλειας σε 420 παιδιατρικά άτομα (183 άτομα ηλικίας 6 έως 11 ετών και 237 άτομα ηλικίας 12 έως 16 ετών με μέση διάρκεια έκθεσης περίπου 12 μήνες) έχει δείξει μια σχετικά υψηλότερη συχνότητα αναφοράς πνευμονίας, αφυδάτωσης, μειωμένης εφίδρωσης, μη φυσιολογικών δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας, μέσης ωτίτιδας, φαρυγγίτιδας, παραρρινοκολπίτιδας και λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, βήχα, επίσταξης και ρινίτιδας, κοιλιακού άλγους, εμέτου, εξανθήματος και εκζέματος, και πυρετού σε σύγκριση με τον πληθυσμό των ενηλίκων (ιδιαίτερα σε άτομα ηλικίας κάτω των 12 ετών) και, σε χαμηλή συχνότητα εμφάνισης, αμνησίας, αυξημένης κρεατινίνης, λεμφαδενοπάθειας και θρομβοπενίας. Η συχνότητα εμφάνισης μείωσης του σωματικού βάρους της τάξης του 10% ή παραπάνω ήταν 10,7% (βλ. παράγραφο 4.4). Σε ορισμένες περιπτώσεις μείωσης του βάρους υπήρξε καθυστέρηση στη μετάβαση στο επόμενο στάδιο κατά Tanner και την ωρίμανση των οστών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπήρξαν περιστατικά τυχαίας και εκ προθέσεως υπερδοσολογίας σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι υπερδοσολογίες ήταν ασυμπτωματικές, ιδιαίτερα εκεί όπου η έμεση ή η πλύση στομάχου ήταν άμεση. Σε άλλες περιπτώσεις, μετά την υπερδοσολογία ακολούθησαν συμπτώματα όπως υπνηλία, ναυτία, γαστρίτιδα, νυσταγμός, μυόκλωνος, κόμα, βραδυκαρδία, μειωμένη νεφρική λειτουργία, υπόταση και αναπνευστική καταστολή. Υψηλή συγκέντρωση ζονισαμίδης πλάσματος της τάξης του 100,1 mg/ml, καταγράφηκε περίπου 31 ώρες μετά τη λήψη υπερδοσολογίας Zonedran και κλοναζεπάμης από έναν ασθενή. Ο ασθενής ήταν σε κωματώδη κατάσταση και είχε αναπνευστική καταστολή, αλλά ανέκτησε τη συνείδησή του πέντε μέρες αργότερα και δεν παρουσίασε κανένα επακόλουθο.

Αγωγή

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ειδικά αντιδοτα για την υπερδοσολογία με Zonedran. Κατόπιν πιθανολογούμενης πρόσφατης υπερδοσολογίας, μπορεί να ενδείκνυται κένωση του στομάχου με πλύση στομάχου ή με την πρόκληση εμέτου λαμβάνοντας τις συνήθεις προφυλάξεις προστασίας των αεραγωγών. Ενδείκνυται γενική υποστηρικτική φροντίδα, καθώς και συχνή παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και στενή παρακολούθηση. Η ζονισαμίδα έχει μακρά περίοδο ημιζωής αποβολής και έτσι οι επιδράσεις της πιθανό να εμμένουν. Μολονότι η αιμοδιύλιση δεν μελετήθηκε επίσημα για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας, μείωσε ωστόσο τις συγκεντρώσεις ζονισαμίδης πλάσματος σε ασθενή με μειωμένη νεφρική λειτουργία και μπορεί να εξετασθεί ως αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας εάν ενδείκνυται κλινικώς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεπιληπτικά, άλλα αντιεπιληπτικά, κωδικός ATC: N03AX15

Η ζονισαμίδη είναι ένα παράγωγο της βενζισοξαζόλης. Είναι ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο με ήπια *in-vitro* δραστηριότητα της καρβονικής ανυδράσης. Χημικώς δεν σχετίζεται με άλλους αντιεπιληπτικούς παράγοντες.

Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης της ζονισαμίδης δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, αλλά φαίνεται να δρα σε διαύλους νατρίου κι ασβεστίου ευαίσθητους στην τάση, και ως εκ τούτου να διακόπτει τη συγχρονισμένη νευρωνική πυροδότηση, μειώνοντας την έκταση των εξόδων των επιληπτικών σπασμών και διακόπτοντας την επακόλουθη επιληπτική δραστηριότητα. Η ζονισαμίδη έχει επίσης μια ρυθμιστική επίδραση στην νευρωνική αναστολή με τη διαμεσολάβηση του GABA.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η αντισπασμωδική δραστηριότητα της ζονισαμίδης έχει αξιολογηθεί σε διαφορετικά μοντέλα, σε αρκετά είδη με προκλητούς ή εγγενείς σπασμούς, και η ζονισαμίδη φαίνεται να δρα ως αντιεπιληπτικό ευρέως φάσματος σε αυτά τα μοντέλα. Η ζονισαμίδη αποτρέπει τους μέγιστους σπασμούς που προέρχονται από ηλεκτροσόκ και περιορίζει το εύρος τους, καθώς και τη διάδοσή τους από το φλοιό του εγκεφάλου σε υποφλοιώδεις δομές και καταστέλλει τη δραστηριότητα επιληπτογενών εστιών. Ωστόσο, σε αντίθεση με τη φαινυτοΐνη και την καρβαμαζεπίνη, η ζονισαμίδη δρα κατά προτίμηση σε σπασμούς που ξεκινούν από το φλοιό του εγκεφάλου.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μονοθεραπεία σε εστιακές επιληπτικές κρίσεις, με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση

Η αποτελεσματικότητα της ζονισαμίδης ως μονοθεραπεία τεκμηριώθηκε σε μια διπλά τυφλή, παράλληλων ομάδων, μη κατωτερότητας σύγκριση με καρβαμαζεπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης (PR) σε 583 ενήλικα άτομα με νεοδιαγνωσθείσες εστιακές επιληπτικές κρίσεις με ή χωρίς δευτερογενείς γενικευμένες τονικοκλονικές επιληπτικές κρίσεις. Τα άτομα τιτλοδοτήθηκαν σε καρβαμαζεπίνη και ζονισαμίδη και έλαβαν θεραπεία διάρκειας έως και 24 μήνες, ανάλογα με την απόκριση. Τα άτομα τιτλοδοτήθηκαν στην αρχική δόση στόχο των 600 mg καρβαμαζεπίνης ή 300 mg ζονισαμίδης. Τα άτομα που εμφάνισαν μια επιληπτική κρίση τιτλοδοτήθηκαν στην επόμενη δόση στόχο, δηλαδή 800 mg καρβαμαζεπίνης ή 400 mg ζονισαμίδης. Τα άτομα που εμφάνισαν μια ακόμη επιληπτική κρίση τιτλοδοτήθηκαν στη μέγιστη δόση στόχο των 1200 mg καρβαμαζεπίνης ή 500 mg ζονισαμίδης. Τα άτομα που παρουσίασαν πλήρη απαλλαγή των κρίσεων για 26 εβδομάδες σε ένα επίπεδο δόσης στόχο συνέχισαν σε αυτή τη δόση για άλλες 26 εβδομάδες. Τα κύρια αποτελέσματα αυτής της μελέτης παρουσιάζονται σε αυτό τον πίνακα:

Πίνακας 6 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη Μονοθεραπείας 310

	Ζονισαμίδη	Καρβαμαζεπίνη		
n (ITT πληθυσμός)	281	300		
Πλήρης έλεγχος των επιληπτικών κρίσεων για έξι μήνες			Διαφορά	CI _{95%}
PP-πληθυσμός*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% , 3,1%
ITT-πληθυσμός	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% , 1,4%
≤ 4 επιληπτικές κρίσεις κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου των 3 μηνών	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% , 3,7%
> 4 επιληπτικές κρίσεις κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου των 3 μηνών	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% , 5,6%
Πλήρης έλεγχος των επιληπτικών κρίσεων για δώδεκα μήνες				
PP-πληθυσμός	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2% , 1,5%
ITT-πληθυσμός	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1% , 0,7%
≤ 4 επιληπτικές κρίσεις κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου των 3 μηνών	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% , 1,3%
> 4 επιληπτικές κρίσεις κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου των 3 μηνών	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% , 17,4%
Υπότυπος επιληπτικών κρίσεων (πλήρης έλεγχος των επιληπτικών κρίσεων για έξι μήνες - PP πληθυσμός)				
Όλες εστιακές	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% , 0,0%
Απλές εστιακές	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% , 14,7%
Σύνθετες εστιακές	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% , -5,9%
Όλες γενικευμένες τονικοκλονικές	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% , 6,0%
Δευτερογενείς τονικοκλονικές	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% , 7,1%
Γενικευμένες τονικοκλονικές	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% , 10,5%

PP = Πληθυσμός ανά πρωτόκολλο, ITT = Πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία

*Πρωτεύον τελικό σημείο

Πρόσθετη θεραπεία στην αντιμετώπιση των εστιακών επιληπτικών κρίσεων, με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση, σε ενήλικες ασθενείς

Σε ενήλικες, έχει καταδειχθεί αποτελεσματικότητα με το Zonéggran σε 4 διπλά τυφλές, ελεγχόμενες έναντι εικονικού φαρμάκου (placebo) μελέτες για περίοδο μέχρι 24 εβδομάδες με χορήγηση είτε μια είτε δύο φορές ημερησίως. Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι η διάμεση μείωση της συχνότητας των εστιακών επιληπτικών σπασμών σχετίζεται με τη δόση του Zonéggran με σταθερή αποτελεσματικότητα σε δόσεις των 300-500 mg την ημέρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Πρόσθετη θεραπεία στην αντιμετώπιση των εστιακών επιληπτικών κρίσεων, με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση, σε εφήβους και παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 ετών και άνω)

Σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 ετών και άνω), έχει καταδειχθεί αποτελεσματικότητα με τη ζονισαμίδη σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη έναντι εικονικού φαρμάκου (placebo) μελέτη, η οποία περιλάμβανε 207 άτομα και είχε διάρκεια θεραπείας έως και 24 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε 50% μείωση ή μεγαλύτερη από την αρχική τιμή στη συχνότητα επιληπτικών κρίσεων κατά την περίοδο 12 εβδομάδων σταθερής δόσης στο 50% των ατόμων που έλαβε θεραπεία με ζονισαμίδη και το 31% των ασθενών που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Θέματα ειδικής ασφάλειας που παρουσιάστηκαν στις παιδιατρικές μελέτες ήταν: μειωμένη όρεξη και απώλεια βάρους, μειωμένα επίπεδα διττανθρακικών, αυξημένος κίνδυνος νεφρολίων και αφυδάτωση. Όλες αυτές οι επιδράσεις και ειδικά η απώλεια βάρους μπορεί να έχουν βλαβερές επιπτώσεις στην ανάπτυξη και την εξέλιξη και μπορεί να οδηγήσουν σε γενική επιδείνωση της υγείας. Συνολικά, τα δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις στη μακροχρόνια ανάπτυξη και εξέλιξη είναι περιορισμένα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ζονισαμίδη απορροφάται σχεδόν πλήρως μετά την από του στόματος χορήγηση, γενικά φθάνοντας σε μέγιστες συγκεντρώσεις ορού ή πλάσματος εντός 2 ή 5 ωρών μετά τη χορήγηση της δόσης. Ο μεταβολισμός πρώτης διόδου πιστεύεται ότι είναι αμελητέος. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα εκτιμάται γύρω στο 100%. Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα δεν επηρεάζεται από την πρόσληψη τροφής, μολονότι πιθανό να καθυστερήσουν οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος και ορού.

Οι τιμές AUC (περιοχής κάτω από την καμπύλη) και C_{max} ζονισαμίδης αυξήθηκαν σχεδόν γραμμικά μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης πάνω από το δοσολογικό εύρος των 100-800 mg και μετά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων πάνω από το δοσολογικό εύρος των 100-400 mg μία φορά ημερησίως. Η αύξηση σε σταθερή κατάσταση ήταν ελαφρώς μεγαλύτερη από την αναμενόμενη με βάση τη δόση, πιθανό λόγω του κορεσμού δέσμευσης της ζονισαμίδης στα ερυθροκύτταρα. Επιτεύχθηκε σταθερή κατάσταση εντός 13 ημερών. Εμφανίζεται ελαφρώς μεγαλύτερη από την αναμενόμενη συσσώρευση σχετικά με την εφάπαξ δοσολογία.

Κατανομή

Η ζονισαμίδη δεσμεύεται κατά 40 - 50% στις πρωτεΐνες ανθρώπινου πλάσματος, και οι μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι αυτό δεν επηρεάζεται από την παρουσία διαφόρων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων (δηλ. φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτόνη, καρβαμαζεπίνη και βαλπροϊκό νάτριο). Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι κάπου 1,1 – 1,7 l/kg στους ενήλικες που δείχνει ότι η ζονισαμίδη κατανέμεται ευρέως στους ιστούς. Οι αναλογίες ερυθροκυττάρων/πλάσματος είναι κάπου 15 σε χαμηλές συγκεντρώσεις και κάπου 3 σε υψηλότερες συγκεντρώσεις.

Βιομετασχηματισμός

Η ζονισαμίδη μεταβολίζεται κυρίως μέσω της αναγωγικής σχάσης του δακτυλίου βενζισοξαζόλης του μητρικού φαρμάκου από το ένζυμο CYP3A4 για να σχηματίσει 2-σουλφαμυλακετυλφαινόλη (SMAP) καθώς και από τη Ν-ακετυλίωση. Το μητρικό φάρμακο και η SMAP μπορούν επιπρόσθετα να υποστούν γλυκουρονιδίωση. Οι μεταβολίτες, οι οποίοι δεν ανιχνεύθηκαν στο πλάσμα, στερούνται αντισπασμωδικής δραστηριότητας. Δεν υπάρχει απόδειξη ότι η ζονισαμίδη επάγει το δικό της μεταβολισμό.

Αποβολή

Η φαινόμενη κάθαρση της ζονισαμίδης σε σταθερή κατάσταση μετά από χορήγηση από του στόματος είναι κάπου 0,70 l/h και η τελική ημιζωή αποβολής είναι περίπου 60 ώρες στην απουσία επαγωγέων του ενζύμου CYP3A4. Η ημιζωή αποβολής ήταν ανεξάρτητη της δόσης και δεν επηρεάστηκε από την επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Οι διακυμάνσεις στις συγκεντρώσεις ορού ή πλάσματος εντός του δοσολογικού διαστήματος είναι χαμηλές (< 30%). Η κύρια οδός απέκκρισης των μεταβολιτών της ζονισαμίδης και του αμετάβλητου φαρμάκου είναι μέσω των ούρων. Η νεφρική κάθαρση της αμετάβλητης ζονισαμίδης είναι σχετικά χαμηλή (περίπου 3,5 ml/min). Περίπου το 15 - 30% της δόσης απομακρύνεται αμετάβλητο.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η έκθεση σε ζονισαμίδη αυξάνει με το χρόνο μέχρι να επιτευχθεί η σταθερή κατάσταση σε περίπου 8 εβδομάδες. Κατά τη σύγκριση του ιδίου δοσολογικού επιπέδου, άτομα υψηλότερου συνολικού σωματικού βάρους φαίνεται να έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις ορού σε σταθερή κατάσταση, αλλά αυτή η επίδραση φαίνεται να είναι σχετικά μέτρια. Η ηλικία (≥ 12 ετών) και το φύλο, μετά από προσαρμογή ως προς τις επιδράσεις βάρους σώματος, δεν έχουν εμφανή επίδραση στην έκθεση της ζονισαμίδης σε επιληπτικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της χορήγησης της δόσης σε σταθερή κατάσταση. Δεν υπάρχει ανάγκη προσαρμογής της δόσης με οποιοδήποτε από τα αντιεπιληπτικά φάρμακα (AEDs) συμπεριλαμβανομένων των επαγωγέων του CYP3A4.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Η ζονισαμίδη ελαττώνει τη μέση συχνότητα επιληπτικών κρίσεων 28 ημερών και η μείωση είναι ανάλογη (λογαριθμογραμμική) με τη μέση συγκέντρωση ζονισαμίδης.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία, η νεφρική κάθαρση εφάπαξ δόσεων ζονισαμίδης συσχετίστηκε θετικά με την κάθαρση κρεατινίνης. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) πλάσματος της ζονισαμίδης αυξήθηκε κατά 35% σε άτομα με κάθαρση κρεατινίνης <20 ml/min (βλ. επίσης παράγραφο 4.2.).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία: Η φαρμακοκινητική της ζονισαμίδης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί επαρκώς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Δεν παρατηρήθηκαν κλινικώς σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες ανάμεσα στους νέους (ηλικίας 21-40 χρονών) και στους ηλικιωμένους (65-75 χρονών) ασθενείς.

Παιδιά και έφηβοι (5-18 χρονών): Περιορισμένα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε παιδιά και εφήβους στους οποίους χορηγείται δόση σε σταθερή κατάσταση 1, 7 ή 12 mg/kg ημερησίως, σε διαιρεμένες δόσεις, είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται σε ενήλικες, μετά την προσαρμογή ως προς το σωματικό βάρος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα ευρήματα που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν στο σκύλο σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με εκείνα κατά την κλινική χρήση, ήταν ηπατικές αλλαγές (διόγκωση, δυσχρωματισμός σε σκούρο καφέ χρώμα, ήπια ηπατοκυτταρική διόγκωση με ομόκεντρα πεταλοειδή σώματα στο κυτταρόπλασμα και διαδικασία σχηματισμού κυτταροπλασματικών κενοτοπίων) που σχετίζονται με αυξημένο μεταβολισμό.

Η ζονισαμίδη δεν ήταν γονοτοξική και δεν έχει ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση.

Η ζονισαμίδη προκάλεσε αναπτυξιακές ανωμαλίες σε ποντικούς, επίμυες και σκύλους και προκάλεσε το θάνατο εμβρύων σε πιθήκους όταν χορηγήθηκε κατά την περίοδο της οργανογένεσης σε δοσολογία ζονισαμίδης και επίπεδα στο πλάσμα της μητέρας παρόμοια ή χαμηλότερα από τα θεραπευτικά επίπεδα στον άνθρωπο.

Σε μια μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης από του στόματος σε νεαρούς επίμυες, σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς στη μέγιστη συνιστώμενη δόση, παρατηρήθηκαν μειώσεις στο σωματικό βάρος και αλλαγές στη νεφρική ιστοπαθολογία και τις παραμέτρους κλινικής παθολογίας και αλλαγές στη συμπεριφορά. Οι αλλαγές στη νεφρική ιστοπαθολογία και τις παραμέτρους κλινικής παθολογίας θεωρήθηκε ότι σχετίζονται με την αναστολή της καρβονικής ανυδράσης από τη ζονισαμίδη. Οι επιδράσεις σε αυτό το επίπεδο δόσης ήταν αναστρέψιμες κατά την περίοδο ανάνηψης. Σε υψηλότερο επίπεδο δόσης (2-3 φορές τη συστηματική έκθεση σε σύγκριση με τη θεραπευτική έκθεση), οι επιδράσεις στη νεφρική ιστοπαθολογία ήταν πιο σοβαρές και μόνο μερικώς αναστρέψιμες. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε νεαρούς επίμυες ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης της ζονισαμίδης σε ενήλικους επίμυες, αλλά υαλώδη σταγονίδια νεφρικών σωληναρίων και μεταβατική υπερπλασία παρατηρήθηκαν στη μελέτη των νεαρών μόνο. Σε αυτό το υψηλότερο επίπεδο δόσης, οι νεαροί επίμυες κατέδειξαν μείωση στην ανάπτυξη, τη μάθηση και τις παραμέτρους εξέλιξης. Οι επιδράσεις αυτές θεωρήθηκε πιθανό να σχετίζονται με το μειωμένο σωματικό βάρος και τις υπερβολικές φαρμακολογικές επιδράσεις της ζονισαμίδης στη μέγιστη ανεκτή δόση.

Σε επίμυες, παρατηρήθηκε μειωμένος αριθμός ωχρών σωματίων και σημείων εμφύτευσης σε επίπεδα έκθεσης ισοδύναμα με τη μέγιστη θεραπευτική δόση σε ανθρώπους. Σε επίπεδα έκθεσης τρεις φορές υψηλότερα παρατηρήθηκαν ακανόνιστοι οιστρικοί κύκλοι και μειωμένος αριθμός ζωντανών νεογνών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενα καψακίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Υδρογονωμένο φυτικό έλαιο (από σόγια)
Νάτριο λαουρυλοθειικό

Κέλυφος καψακίων

Ζελατίνη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Κόμμεα λάκκας
Προπυλενογλυκόλη
Υδροξείδιο του καλίου
Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φύλλα κυψέλης PVC/PVDC/αλουμινίου, συσκευασίες των 14, 28, 56 και 84 σκληρών καψακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Amdipharm Limited
3 Burlington Road,
Dublin 4, D04 RD68
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/307/001
EU/1/04/307/005
EU/1/04/307/002
EU/1/04/307/013

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτη έγκρισης: 10/03/2005
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21/12/2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zonegran 50 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 50 mg ζονισαμίδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 1,5 mg υδρογονωμένου φυτικού ελαίου (από σόγια).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Λευκό αδιαφανές κυρίως μέρος και γκριζό αδιαφανές κάλυμμα με την «ZONEGRAN 50» με μαύρα γράμματα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zonegran ενδείκνυται ως:

- μονοθεραπεία στην αντιμετώπιση των εστιακών επιληπτικών κρίσεων, με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση, σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα επιληψία (βλ. παράγραφο 5.1),
- πρόσθετη θεραπεία στην αντιμετώπιση των εστιακών επιληπτικών κρίσεων, με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση, σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία - Ενήλικες

Δοσολογία κλιμάκωσης και συντήρησης

Το Zonegran μπορεί να λαμβάνεται ως μονοθεραπεία ή να προστίθεται σε υπάρχουσα θεραπεία σε ενήλικες. Η δόση θα πρέπει να τιτλοδοτείται με βάση την κλινική δράση. Οι συνιστώμενες δόσεις κλιμάκωσης και συντήρησης παρατίθενται στον Πίνακα 1. Μερικοί ασθενείς, ιδιαίτερα εκείνοι που δεν παίρνουν παράγοντες επαγωγής του CYP3A4, μπορεί να ανταποκριθούν σε χαμηλότερες δόσεις.

Απόσυρση

Εάν χρειάζεται να διακόψετε την αγωγή με Zonegran, τότε αυτό θα πρέπει να γίνει σταδιακά (βλ. παράγραφο 4.4). Σε κλινικές μελέτες ενηλίκων ασθενών, έγιναν μειώσεις της δόσης της τάξης των 100 mg ανά εβδομαδιαία διαστήματα ταυτόχρονα με τη ρύθμιση των δόσεων άλλων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων (όπου κρίνεται απαραίτητο).

Πίνακας 1 Ενήλικες – συνιστώμενη κλιμάκωση δοσολογίας και σχήμα συντήρησης

Σχήμα θεραπείας	Φάση Τιτλοδότησης			Συνήθης δόση συντήρησης
	Εβδομάδα 1 + 2	Εβδομάδα 3 + 4	Εβδομάδα 5 + 6	
Μονοθεραπεία – Νεοδιαγνωσθέντες ενήλικες ασθενείς	100 mg/ημέρα (εφάπαξ ημερησίως)	200 mg/ημέρα (εφάπαξ ημερησίως)	300 mg/ημέρα (εφάπαξ ημερησίως)	300 mg την ημέρα (εφάπαξ ημερησίως). Εάν απαιτείται υψηλότερη δόση: αύξηση ανά διαστήματα δύο εβδομάδων κατά 100 mg έως τη μέγιστη δόση των 500 mg.
Πρόσθετη θεραπεία - με παράγοντες επαγωγής του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5)	Εβδομάδα 1	Εβδομάδα 2	Εβδομάδα 3 έως 5	300 έως 500 mg την ημέρα (εφάπαξ ημερησίως ή δύο διαιρεμένες δόσεις).
	50 mg/ημέρα (σε δύο διαιρεμένες δόσεις)	100 mg/ημέρα (σε δύο διαιρεμένες δόσεις)	Αύξηση ανά εβδομαδιαία διαστήματα κατά 100 mg	
- χωρίς παράγοντες επαγωγής του CYP3A4, ή με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία	Εβδομάδα 1 + 2	Εβδομάδα 3 + 4	Εβδομάδα 5 έως 10	300 έως 500 mg την ημέρα (εφάπαξ ημερησίως ή δύο διαιρεμένες δόσεις). Μερικοί ασθενείς μπορεί να ανταποκριθούν σε χαμηλότερες δόσεις.
	50 mg/ημέρα (σε δύο διαιρεμένες δόσεις)	100 mg/ημέρα (σε δύο διαιρεμένες δόσεις)	Αύξηση ανά διαστήματα δύο εβδομάδων κατά έως και 100 mg	

Γενικές δοσολογικές συστάσεις για το Zonedran σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 6 ετών και άνω)

Δοσολογία κλιμάκωσης και συντήρησης

Το Zonedran πρέπει να προστίθεται σε υπάρχουσα θεραπεία για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω. Η δόση θα πρέπει να τιτλοδοτείται με βάση την κλινική δράση. Οι συνιστώμενες δόσεις κλιμάκωσης και συντήρησης παρατίθενται στον Πίνακα 2. Μερικοί ασθενείς, ιδιαίτερα εκείνοι που δεν παίρνουν παράγοντες επαγωγής του CYP3A4, μπορεί να ανταποκριθούν σε χαμηλότερες δόσεις.

Οι γιατροί θα πρέπει να επιστήσουν την προσοχή των παιδιατρικών ασθενών και των γονέων/φροντιστών τους στο Πλαίσιο Προειδοποίησης Ασθενούς (στο φύλλο οδηγιών) σχετικά με την πρόληψη της θερμοπληξίας (βλ. παράγραφο 4.4: Παιδιατρικός πληθυσμός).

Πίνακας 2 Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 6 ετών και άνω) – συνιστώμενη κλιμάκωση δοσολογίας και σχήμα συντήρησης

Σχήμα θεραπείας	Φάση Τιτλοδότησης		Συνήθης δόση συντήρησης	
	Εβδομάδα 1	Εβδομάδα 2 έως 8	Ασθενείς βάρους 20 έως 55 kg ^a	Ασθενείς βάρους > 55 kg
Πρόσθετη θεραπεία - με παράγοντες επαγωγής του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5)	1 mg/kg/ημέρα (εφάπαξ ημερησίως)	Αύξηση ανά εβδομαδιαία διαστήματα κατά 1 mg/kg	6 έως 8 mg/kg/ημέρα (εφάπαξ ημερησίως)	300 – 500 mg/ημέρα (εφάπαξ ημερησίως)
- χωρίς παράγοντες επαγωγής του CYP3A4	Εβδομάδα 1 + 2	Εβδομάδες ≥ 3	6 έως 8 mg/kg/ημέρα (εφάπαξ ημερησίως)	300 – 500 mg/ημέρα (εφάπαξ ημερησίως)
	1 mg/kg/ημέρα (εφάπαξ ημερησίως)	Αύξηση ανά διαστήματα δύο εβδομάδων κατά 1 mg/kg		

Σημείωση:

- α. Προκειμένου να διασφαλίζεται η θεραπευτική δόση θα πρέπει να παρακολουθείται το σωματικό βάρος του παιδιού και η δόση να αναπροσαρμόζεται όταν αυτό αλλάζει έως και τα 55 kg βάρους. Το δοσολογικό σχήμα είναι 6-8 mg/kg/ημέρα έως και μια μέγιστη δόση των 500 mg/ημέρα.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Zonéggran σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών ή σωματικού βάρους κάτω των 20 kg δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 20 kg. Ως εκ τούτου, παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω και με σωματικό βάρος κάτω των 20 kg, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

Δεν είναι πάντα δυνατό να επιτευχθεί ακριβώς η υπολογισμένη δόση με τις εμπορικές διαθέσιμες περιεκτικότητες των καψακίων Zonéggran. Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνεπώς, συνιστάται η στρογγυλοποίηση της συνολικής δόσης του Zonéggran προς τα επάνω ή προς τα κάτω στην πλησιέστερη διαθέσιμη δόση που μπορεί να επιτευχθεί με τις εμπορικές διαθέσιμες περιεκτικότητες των καψακίων Zonéggran (25 mg, 50 mg και 100 mg).

Απόσυρση

Εάν χρειάζεται να διακόψετε την αγωγή με Zonéggran, τότε αυτό θα πρέπει να γίνει σταδιακά (βλ. παράγραφο 4.4). Σε κλινικές μελέτες παιδιατρικών ασθενών, καθοδική τιτλοδότηση ολοκληρώθηκε με μειώσεις της δόσης ανά εβδομαδιαία διαστήματα κατά περίπου 2 mg/kg (δηλ. σύμφωνα με το σχήμα στον Πίνακα 3).

Πίνακας 3 Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 6 ετών και άνω) – συνιστώμενο σχήμα καθοδικής τιτλοδότησης

Βάρος	Μείωση ανά εβδομαδιαία διαστήματα κατά:
20 – 28 kg	25 έως 50 mg / ημέρα*
29 – 41 kg	50 έως 75 mg / ημέρα*
42 – 55 kg	100 mg / ημέρα*
> 55 kg	100 mg / ημέρα*

Σημείωση:

- * Όλες οι δόσεις είναι εφάπαξ ημερησίως.

Ηλικιωμένα άτομα

Προσοχή θα πρέπει να δίνεται κατά την έναρξη θεραπείας σε ηλικιωμένους ασθενείς καθότι οι πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Zonegran σε αυτούς τους ασθενείς είναι περιορισμένες. Οι συνταγογράφοντες γιατροί θα πρέπει επίσης να λαμβάνουν υπόψη το προφίλ ασφάλειας του Zonegran (βλ. παράγραφο 4.8).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Προσοχή πρέπει να δίνεται στη θεραπεία ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία, καθότι οι πληροφορίες σχετικά με τη χρήση σε αυτούς τους ασθενείς είναι περιορισμένες και ενδέχεται να απαιτηθεί βραδύτερη τιτλοδότηση του Zonegran. Επειδή η ζονισαμίδη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται από τα νεφρά, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγησή της σε ασθενείς που παρουσιάζουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή στους οποίους παρατηρείται κλινικώς σημαντική σταθερή αύξηση της κρεατινίνης ορού.

Σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία, η νεφρική κάθαρση εφάπαξ δόσεων ζονισαμίδης συσχετίστηκε θετικά με την κάθαρση κρεατινίνης. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) πλάσματος της ζονισαμίδης αυξήθηκε κατά 35% σε άτομα με κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η χρήση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί. Συνεπώς, η χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν συνιστάται. Προσοχή πρέπει να δίνεται κατά τη θεραπεία ασθενών με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, και ενδέχεται να απαιτηθεί βραδύτερη τιτλοδότηση του Zonegran.

Τρόπος χορήγησης

Τα σκληρά καψάκια Zonegran προορίζονται για από του στόματος χρήση.

Επίδραση της τροφής

Το Zonegran μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς φαγητό (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή στις σουλφοναμίδες.

Το Zonegran περιέχει υδρογονωμένο φυτικό έλαιο (από σόγια). Οι ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν εάν είναι αλλεργικοί στα φυστίκια ή τη σόγια.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ανεξήγητο εξάνθημα

Παρουσιάζονται σοβαρά εξανθήματα σε σχέση με τη θεραπεία με Zonegran, περιλαμβανομένων και περιστατικών συνδρόμου Stevens-Johnson.

Πρέπει να μελετηθεί το ενδεχόμενο διακοπής του Zonegran σε ασθενείς που αναπτύσσουν ένα ανεξήγητο εξάνθημα. Όλοι οι ασθενείς που αναπτύσσουν εξάνθημα ενώ παίρνουν Zonegran πρέπει να βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση, και να ασκείται επιπρόσθετη προσοχή σε εκείνους τους ασθενείς που παίρνουν ταυτόχρονα αντιεπιληπτικούς παράγοντες οι οποίοι μπορεί ανεξάρτητα να προκαλέσουν δερματικά εξανθήματα.

Επιληπτικοί σπασμοί κατά την απόσυρση

Σύμφωνα με την τρέχουσα κλινική πρακτική, η διακοπή της χορήγησης του Zonéggran σε ασθενείς με επιληψία πρέπει να επιτευχθεί με σταδιακή μείωση της δόσης, έτσι ώστε να μειωθεί η πιθανότητα επιληπτικών σπασμών κατά την απόσυρση. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με την απόσυρση συγχορηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων αφού επιτευχθεί έλεγχος των σπασμών με το Zonéggran ως πρόσθετη αγωγή, έτσι ώστε να επιτευχθεί μονοθεραπεία με το Zonéggran. Συνεπώς, η απόσυρση συγχορηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να γίνει με προσοχή.

Αντιδράσεις στις σουλφοναμίδες

Το Zonéggran είναι ένα παράγωγο της βενζισοξαζόλης, το οποίο περιέχει μια ομάδα σουλφοναμίδης. Στις σοβαρές ανοσολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ομάδα σουλφοναμιδίων περιλαμβάνονται εξάνθημα, αλλεργική αντίδραση και μείζονες αιματολογικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της απλαστικής αναιμίας, που πολύ σπάνια μπορούν να είναι θανατηφόρες.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά ακοκκιοκυττάρωσης, θρομβοπενίας, λευκοπενίας, απλαστικής αναιμίας, πανκυτταροπενίας και λευκοκυττάρωσης. Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για την αξιολόγηση της σχέσης, εάν υπάρχει, μεταξύ δόσης και διάρκειας θεραπείας και αυτών των συμβαμάτων.

Οξεία μυωπία και δευτερογενές γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν ζονισαμίδα έχει αναφερθεί ένα σύνδρομο που αποτελείται από οξεία μυωπία σχετιζόμενη με δευτερογενές γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία έναρξη μείωσης της οπτικής οξύτητας ή/και οφθαλμικό πόνο. Τα οφθαλμολογικά ευρήματα μπορούν να περιλαμβάνουν μυωπία, μείωση του βάθους του πρόσθιου θαλάμου και οφθαλμική υπεραίμια (ερυθρότητα), και αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση. Το σύνδρομο αυτό μπορεί να σχετίζεται με συλλογή υγρού ύπερθεν του ακτινωτού σώματος που έχει σαν αποτέλεσμα την πρόσθια μετατόπιση του φακού και της ίριδας, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη δευτερογενούς γλαυκώματος κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν εντός ωρών έως εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Η θεραπεία περιλαμβάνει διακοπή της ζονισαμίδης, το συντομότερο δυνατό, σύμφωνα με την κρίση του θεράποντος ιατρού, και κατάλληλα μέτρα για τη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση οποιασδήποτε αιτιολογίας, αν δεν θεραπευτεί, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά επακόλουθα, συμπεριλαμβανομένης της μόνιμης απώλειας της όρασης. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη θεραπεία των ασθενών με ιστορικό οφθαλμικών διαταραχών με ζονισαμίδα.

Αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά

Σε αρκετές ενδείξεις έχουν αναφερθεί αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται αντιεπιληπτικοί παράγοντες. Μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων δοκιμών αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο (placebo) έχει επίσης δείξει μικρό αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς. Ο μηχανισμός αυτού του κινδύνου δεν είναι γνωστός και τα διαθέσιμα στοιχεία δεν αποκλείουν την πιθανότητα αυξημένου κινδύνου για το Zonéggran.

Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς και να μελετάται το ενδεχόμενο χορήγησης κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής. Θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή στους ασθενείς (και στα άτομα που τους φροντίζουν) να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς.

Νεφρόλιθοι

Μερικοί ασθενείς, ειδικά εκείνοι με προδιάθεση για νεφρολιθίαση, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού νεφρολιθίων και συναφών σημείων και συμπτωμάτων όπως κωλικό του νεφρού, άλγος στα νεφρά ή πόνο στα πλευρά. Η νεφρολιθίαση μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια νεφρική βλάβη. Στους παράγοντες κινδύνου για νεφρολιθίαση περιλαμβάνονται προηγούμενος σχηματισμός λίθων, ιατρικό ιστορικό νεφρολιθίασης και υπερασβεστιουρία. Κανένας από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου δεν μπορεί να προβλέψει αξιόπιστα το σχηματισμό λίθων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ζονισαμίδη. Επιπρόσθετα, ασθενείς που παίρνουν άλλα φάρμακα που σχετίζονται με νεφρολιθίαση μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο. Η αύξηση της πρόσληψης υγρών και της παραγωγής ούρων μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του κινδύνου σχηματισμού λίθων, ιδιαίτερα στους ασθενείς με προδιάθεση σε παράγοντες κινδύνου.

Μεταβολική οξέωση

Η θεραπεία με Zonéggran σχετίζεται με μεταβολική οξέωση συνοδεία υπερχλωραιμίας, χωρίς χάσμα ανιόντων, (δηλαδή με διττανθρακικά ορού μειωμένα κάτω από το φυσιολογικό εύρος αναφοράς, κατά την απουσία χρόνιας αναπνευστικής αλκάλωσης). Η μεταβολική αυτή οξέωση προκαλείται από απώλεια των νεφρικών διττανθρακικών λόγω της ανασταλτικής επίδρασης της ζονισαμίδης στην καρβονική ανυδράση. Οι ηλεκτρολυτικές αυτές διαταραχές, έχουν παρατηρηθεί κατά τη χρήση του Zonéggran σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Γενικά, η μεταβολική οξέωση που προκαλείται από τη ζονισαμίδη εμφανίζεται νωρίς στη θεραπεία, αν και σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να παρουσιαστεί ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκειά της. Η μείωση στην ποσότητα των διττανθρακικών είναι συνήθως μικρή έως μέτρια (μέση μείωση κατά περίπου 3,5 mEq/l σε ημερήσιες δόσεις των 300 mg σε ενήλικες). Σπανίως, σε ορισμένους ασθενείς ενδέχεται να παρατηρηθούν πιο σοβαρές μειώσεις. Παθήσεις ή θεραπείες που προδιαθέτουν για οξέωση (όπως νεφρική νόσος, σοβαρές αναπνευστικές διαταραχές, επιληπτική κατάσταση, διάρροια, χειρουργικές επεμβάσεις, κετογόνος διαίτα ή κάποια φαρμακευτικά προϊόντα) ενδέχεται να δράσουν συσσωρευτικά με τη μειωτική επίδραση της ζονισαμίδης στα διττανθρακικά.

Ο κίνδυνος μεταβολικής οξέωσης λόγω ζονισαμίδης φαίνεται να είναι πιο συχνός και σοβαρός σε νεότερους ασθενείς. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ζονισαμίδη και έχουν υποκείμενες παθήσεις που θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο οξέωσης, σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αρνητικών συνεπειών λόγω μεταβολικής οξέωσης και σε ασθενείς με συμπτώματα που υποδηλώνουν μεταβολική οξέωση θα πρέπει να πραγματοποιούνται κατάλληλη αξιολόγηση και παρακολούθηση των επιπέδων διττανθρακικών στον ορό. Αν η μεταβολική οξέωση προχωρήσει και επιμένει, θα πρέπει να μελετηθεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή διακοπής του Zonéggran (με προοδευτική διακοπή ή μείωση της θεραπευτικής δόσης) επειδή μπορεί να αναπτυχθεί οστεοπενία.

Αν αποφασιστεί να συνεχιστεί η χορήγηση Zonéggran σε ασθενείς που εμφανίζουν επίμονη οξέωση, θα πρέπει να μελετηθεί το ενδεχόμενο θεραπείας με αλκαλικά.

Η μεταβολική οξέωση ενδέχεται να οδηγήσει σε υπεραμμωναιμία, η οποία έχει αναφερθεί συνοδεία ή μη εγκεφαλοπάθειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ζονισαμίδη. Ο κίνδυνος υπεραμμωναιμίας ενδέχεται να είναι αυξημένος σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν υπεραμμωναιμία (π.χ. βαλπροϊκό οξύ), ή οι οποίοι εμφανίζουν διαταραχές του κύκλου ουρίας, ή μειωμένη μιτοχondριακή δραστηριότητα στο ήπαρ. Σε ασθενείς που εμφανίζουν ανεξήγητο λήθαργο ή μεταβολές της ψυχικής κατάστασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ζονισαμίδη, συνιστάται να εξετάζεται το ενδεχόμενο υπεραμμωνιακής εγκεφαλοπάθειας και να μετρώνται τα επίπεδα αμμωνίας.

Το Zonéggran θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ενήλικες ασθενείς στους οποίους συγχορηγείται θεραπεία με αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, όπως η τοπιραμάτη ή η ακεταζολαμίδη, καθότι υπάρχουν ανεπαρκή στοιχεία που να αποκλείουν οποιαδήποτε φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 Παιδιατρικός πληθυσμός και παράγραφο 4.5).

Θερμοπληξία

Αναφέρθηκαν περιστατικά μειωμένης εφίδρωσης και αυξημένης θερμοκρασίας σώματος κυρίως σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4 Παιδιατρικός πληθυσμός για πλήρη προειδοποίηση). Θα πρέπει να ασκείται προσοχή σε ενήλικες όταν το ZONEGRAN συνταγογραφείται μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία προδιαθέτουν τους ασθενείς για διαταραχές που σχετίζονται με τη θερμότητα: αυτά περιλαμβάνουν τους αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης και φαρμακευτικά προϊόντα με αντιχολινεργική δράση (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 Παιδιατρικός πληθυσμός).

Παγκρεατίτιδα

Σε ασθενείς που παίρνουν ZONEGRAN και που αναπτύσσουν κλινικά σημεία και συμπτώματα παγκρεατίτιδας, συνιστάται η παρακολούθηση των παγκρεατικών επιπέδων λιπάσης και αμυλάσης. Εάν είναι εμφανής η παρουσία παγκρεατίτιδας, και στην απουσία άλλης έκδηλης αιτίας, συνιστάται όπως μελετηθεί το ενδεχόμενο διακοπής του ZONEGRAN και έναρξης κατάλληλης αγωγής.

Ραβδομύλωση

Σε ασθενείς που παίρνουν ZONEGRAN, και οι οποίοι παρουσιάζουν σοβαρό μυϊκό πόνο ή/και αδυναμία με ή χωρίς πυρετό, συνιστάται η αξιολόγηση των δεικτών μυϊκής βλάβης, περιλαμβανομένων των επιπέδων κρεατινοφωσφοκινάσης και αλδολάσης ορού. Αν τα επίπεδα είναι αυξημένα, στην απουσία οποιασδήποτε άλλης εμφανούς αιτίας όπως τραύματος ή κρίσεις γενικευμένης επιληψίας, συνιστάται όπως μελετηθεί το ενδεχόμενο διακοπής του ZONEGRAN και έναρξης κατάλληλης αγωγής.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια θεραπείας με ZONEGRAN και για ένα μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6). Το ZONEGRAN δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο και μόνο εάν το δυνητικό όφελος θεωρείται ότι δικαιολογεί τον κίνδυνο στο έμβρυο. Θα πρέπει να παρέχονται ιατρικές συμβουλές από ειδικούς σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία με ζονισαμίδη και είναι σε αναπαραγωγική ηλικία. Η γυναίκα θα πρέπει να είναι πλήρως ενημερωμένη και να κατανοεί τις πιθανές επιδράσεις του ZONEGRAN στο έμβρυο και θα πρέπει να συζητηθεί με την ασθενή η σχέση αυτών των κινδύνων με τα οφέλη, πριν από την έναρξη της θεραπείας. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με ZONEGRAN σε μία γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ελέγχου εγκυμοσύνης. Οι γυναίκες που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να συναντηθούν με τους ειδικούς που τις παρακολουθούν για την επανεκτίμηση της θεραπείας με ZONEGRAN και την εξέταση του ενδεχόμενου χρήσης άλλων επιλογών θεραπείας πριν από τη σύλληψη και πριν από τη διακοπή της αντισύλληψης. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευθούν να επικοινωνήσουν αμέσως με το γιατρό τους εάν μείνουν έγκυες ή νομίζουν ότι μπορεί να είναι έγκυες και λαμβάνουν θεραπεία με ZONEGRAN. Γιατροί οι οποίοι χορηγούν θεραπεία με ZONEGRAN θα πρέπει να βεβαιωθούν ότι οι ασθενείς τους είναι πλήρως ενημερωμένες σχετικά με την ανάγκη χρήσης κατάλληλης αποτελεσματικής αντισύλληψης, και θα πρέπει να χρησιμοποιούν την κλινική τους κρίση όταν αξιολογούν κατά πόσο τα από του στόματος αντισυλληπτικά (oral contraceptives - OCs), ή οι δόσεις των συστατικών των από του στόματος αντισυλληπτικών είναι επαρκή με βάση την κλινική κατάσταση της κάθε μεμονωμένης ασθενούς.

Σωματικό βάρος

Το ZONEGRAN μπορεί να προκαλέσει απώλεια βάρους. Εάν ένας ασθενής χάνει βάρος ή είναι λιποβαρής ενώ παίρνει αυτό το φάρμακο, μπορεί να μελετηθεί το ενδεχόμενο χορήγησης διατροφικού συμπληρώματος ή αύξησης της πρόσληψης τροφής. Εάν επέλθει σημαντική ανεπιθύμητη απώλεια βάρους, θα πρέπει να μελετηθεί το ενδεχόμενο διακοπής του ZONEGRAN. Η απώλεια βάρους είναι ενδεχομένως πιο σοβαρή σε παιδιά (βλ. παράγραφο 4.4 Παιδιατρικός πληθυσμός).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι προειδοποιήσεις και οι προφυλάξεις που αναφέρονται παραπάνω ισχύουν επίσης για τους εφήβους και τους παιδιατρικούς ασθενείς. Οι προειδοποιήσεις και οι προφυλάξεις που αναφέρονται παρακάτω σχετίζονται περισσότερο με τους παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς.

Θερμοπληξία και αφυδάτωση

Πρόληψη υπερθέρμανσης και αφυδάτωσης σε παιδιά

Το Zonéggran μπορεί να προκαλέσει μείωση στην εφίδρωση και θερμοπληξία σε παιδιά, οι οποίες εάν δεν αντιμετωπισθούν μπορούν να οδηγήσουν σε εγκεφαλική βλάβη και θάνατο. Τα παιδιά διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο, ειδικά σε περίοδο ζέστης.

Όταν ένα παιδί παίρνει το Zonéggran:

- Το παιδί θα πρέπει να παραμένει δροσερό, ειδικά σε περίοδο ζέστης
- Το παιδί πρέπει να αποφεύγει τη βαριά άσκηση, ειδικά σε περίοδο ζέστης
- Το παιδί πρέπει να πίνει άφθονο κρύο νερό
- Το παιδί δεν πρέπει πάρει οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα:

αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης (όπως η τοπιραμάτη και η ακεταζολαμίδη) και αντιχολινεργικοί παράγοντες (όπως η κλομιπραμίνη, η υδροξυζίνη, η διφαινυδραμίνη, η αλοπεριδόλη, η ιμιπραμίνη και η οξυβουτυνίνη).

ΕΑΝ ΣΥΜΒΕΙ ΟΠΟΙΟΔΗΠΟΤΕ ΑΠΟ ΤΑ ΠΑΡΑΚΑΤΩ, ΤΟ ΠΑΙΔΙ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗ:

Το παιδί αισθάνεται το δέρμα πολύ ζεστό, με ελάχιστη ή καμία εφίδρωση, ή έχει σύγχυση ή μυϊκές κράμπες, ή ο καρδιακός παλμός ή η αναπνοή του παιδιού γίνεται γρήγορος/γρήγορη.

- Πηγαίνετε το παιδί σε ένα δροσερό, σκιερό μέρος
- Διατηρήστε το δέρμα του παιδιού δροσερό με νερό
- Δώστε στο παιδί να πει κρύο νερό

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις μειωμένης εφίδρωσης και αυξημένης θερμοκρασίας σώματος, κυρίως σε παιδιατρικούς ασθενείς. Σε ορισμένες περιπτώσεις διαγνώστηκε θερμοπληξία για την οποία απαιτήθηκε εισαγωγή και θεραπεία σε νοσοκομείο. Έχει αναφερθεί θερμοπληξία για την οποία απαιτήθηκε εισαγωγή και θεραπεία σε νοσοκομείο και η οποία οδήγησε σε θάνατο. Οι πλείστες αναφορές έγιναν κατά τη διάρκεια περιόδων θερμού καιρού. Οι γιατροί θα πρέπει να συζητήσουν με τους ασθενείς και τους φροντιστές τους σχετικά με την ενδεχόμενη σοβαρότητα της θερμοπληξίας, τις καταστάσεις στις οποίες μπορεί να οδηγήσει, καθώς και τις ενέργειες που πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση σημείων ή συμπτωμάτων. Οι ασθενείς ή οι φροντιστές τους πρέπει να προειδοποιούνται όπως φροντίζουν να παίρνουν υγρά και να αποφεύγουν την έκθεση σε υπερβολικές θερμοκρασίες και έντονη σωματική άσκηση, ανάλογα με την κατάσταση του ασθενούς. Οι συνταγογράφοντες γιατροί θα πρέπει να επιστήσουν την προσοχή των παιδιατρικών ασθενών και των γονέων/ φροντιστών τους στις συμβουλές στο Φύλλο Οδηγιών σχετικά με την πρόληψη της θερμοπληξίας και της υπερθέρμανσης σε παιδιά, όπως προβλέπεται. Σε περίπτωση σημείων ή συμπτωμάτων αφυδάτωσης, ολιγοϊδρωσης ή αυξημένης θερμοκρασίας σώματος, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του Zonéggran.

Το Zonéggran δεν θα πρέπει να συγχωρηγείται σε παιδιατρικούς ασθενείς με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία προδιαθέτουν τους ασθενείς για διαταραχές που σχετίζονται με τη θερμότητα: αυτά περιλαμβάνουν τους αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης και φαρμακευτικά προϊόντα με αντιχολινεργική δράση.

Σωματικό βάρος

Η απώλεια βάρους που οδηγεί σε επιδείνωση της γενικής κατάστασης και αποτυχία λήψης της αντιεπιληπτικής αγωγής έχει σχετιστεί με μοιραία έκβαση (βλ. παράγραφο 4.8). Το Zonéggran δεν

συνιστάται για παιδιατρικούς ασθενείς που είναι λιποβαρείς [ορισμός σύμφωνα με τις ηλικιακά προσαρμοσμένες κατηγορίες του ΔΜΣ του WHO (Π.Ο.Υ.)] ή έχουν μειωμένη όρεξη.

Η συχνότητα εμφάνισης μειωμένου σωματικού βάρους είναι σταθερή σε όλες τις ηλικιακές ομάδες (βλ. παράγραφο 4.8). Ωστόσο, δεδομένης της ενδεχόμενης σοβαρότητας της απώλειας βάρους στα παιδιά, το βάρος θα πρέπει να παρακολουθείται σε αυτό τον πληθυσμό. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο λήψης ενός συμπληρώματος διατροφής ή αυξημένης πρόσληψης τροφής εάν ο ασθενής αδυνατεί να πάρει βάρος σύμφωνα με τα διαγράμματα ανάπτυξης, διαφορετικά το Zonogran θα πρέπει να διακοπεί.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 20 kg. Ως εκ τούτου, παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω και με σωματικό βάρος κάτω των 20 kg, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή. Η μακροχρόνια επίδραση της απώλειας βάρους στην ανάπτυξη και εξέλιξη στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι άγνωστη.

Μεταβολική οξέωση

Ο κίνδυνος μεταβολικής οξέωσης λόγω ζονισαμίδης φαίνεται να είναι πιο συχνός και σοβαρός σε παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς. Θα πρέπει να πραγματοποιούνται κατάλληλη αξιολόγηση και παρακολούθηση των επιπέδων των διττανθρακικών στον ορό σε αυτό τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.4 – Μεταβολική οξέωση για πλήρη προειδοποίηση, βλ. παράγραφο 4.8 για τη συχνότητα εμφάνισης χαμηλών διττανθρακικών). Η μακροχρόνια επίδραση των χαμηλών επιπέδων διττανθρακικών στην ανάπτυξη και εξέλιξη είναι άγνωστη.

Το Zonogran δεν θα πρέπει να συγχωρηγείται σε παιδιατρικούς ασθενείς με άλλους αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, όπως η τοπιραμάτη και η ακεταζολαμίδα (βλ. παράγραφο 4.5).

Νεφρόλιθοι

Νεφρόλιθοι έχουν εμφανιστεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4 Νεφρόλιθοι για πλήρη προειδοποίηση). Μερικοί ασθενείς, ειδικά εκείνοι με προδιάθεση για νεφρολιθίαση, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού νεφρολίων και συναφών σημείων και συμπτωμάτων όπως κωλικό του νεφρού, άλγος στα νεφρά ή πόνο στα πλευρά. Η νεφρολιθίαση μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια νεφρική βλάβη. Στους παράγοντες κινδύνου για νεφρολιθίαση περιλαμβάνονται προηγούμενος σχηματισμός λίθων, ιατρικό ιστορικό νεφρολιθίασης και υπερασβεστιουρία. Κανένας από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου δεν μπορεί να προβλέψει αξιόπιστα το σχηματισμό λίθων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ζονισαμίδα.

Η αύξηση της πρόσληψης υγρών και της παραγωγής ούρων μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του κινδύνου σχηματισμού λίθων, ιδιαίτερα στους ασθενείς με προδιάθεση σε παράγοντες κινδύνου. Υπερηχογράφημα νεφρών θα πρέπει να πραγματοποιείται, κατά την κρίση του ιατρού. Σε περίπτωση που εντοπιστούν νεφρόλιθοι, το Zonogran θα πρέπει να διακοπεί.

Ηπατική δυσλειτουργία

Αυξημένα επίπεδα ηπατοχολικών παραμέτρων όπως η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), η ασπартική αμινοτρανσφεράση (AST), η γ-γλουταμυλοτρανσφεράση (GGT) και η χολερυθρίνη έχουν εμφανιστεί σε παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς, χωρίς οποιαδήποτε σταθερή ακολουθία στις παρατηρήσεις τιμών μεγαλύτερων του ανώτερου φυσιολογικού ορίου. Εν τούτοις, εάν ένα ηπατικό συμβάν είναι ύποπτο, θα πρέπει να αξιολογείται η ηπατική λειτουργία και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του Zonogran.

Νόσηση

Η νοσητή διαταραχή σε ασθενείς που πάσχουν από επιληψία έχει σχετιστεί με την υποκειμένη παθολογία ή/ και τη χορήγηση αντιεπιληπτικής θεραπείας. Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ζονισαμίδης που διεξήχθη σε παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς, το ποσοστό των ασθενών με νοσητή διαταραχή ήταν αριθμητικά μεγαλύτερο στην ομάδα της ζονισαμίδης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση του ZONEGRAN στα ένζυμα του κυτοχρώματος P450

Μελέτες *in vitro* με χρήση μικροσωμάτων ανθρώπινου ήπατος έδειξαν καθόλου ή μικρή (<25%) αναστολή των ισοενζύμων 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ή 3A4 του κυτοχρώματος P450 σε επίπεδα ζονισαμίδης περίπου διπλάσια ή μεγαλύτερα από τις κλινικώς συναφείς ελεύθερες συγκεντρώσεις ορού. Συνεπώς, το ZONEGRAN δεν αναμένεται να επηρεάσει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες άλλων φαρμακευτικών προϊόντων μέσω μηχανισμών με τη διαμεσολάβηση του κυτοχρώματος P450, όπως καταδείχθηκε για την καρβαμαζεπίνη, τη φαινυτοΐνη, την αιθυνολοιστραδιόλη και τη δεσιπραμίνη *in vivo*.

Πιθανότητα το ZONEGRAN να επηρεάσει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Σε επιληπτικούς ασθενείς, η χορήγηση του ZONEGRAN σε σταθερή κατάσταση δεν οδήγησε σε κλινικώς συναφείς φαρμακοκινητικές επιδράσεις στην καρβαμαζεπίνη, τη λαμοτριγίνη, τη φαινυτοΐνη ή το βαλπροϊκό νάτριο.

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Σε κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε υγιή άτομα, η χορήγηση του ZONEGRAN σε σταθερή κατάσταση δεν επηρέασε τις συγκεντρώσεις αιθυνολοιστραδιόλης ή νορεθιστερόνης στον ορό σε συνδυασμένο από του στόματος αντισυλληπτικό.

Αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης

Το ZONEGRAN θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, όπως είναι η τοπιραμάτη και η ακεταζολαμίδη, γιατί δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να αποκλειστεί μια πιθανή φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση (βλ. παράγραφο 4.4).

Το ZONEGRAN δεν θα πρέπει να συγχωρηγείται σε παιδιατρικούς ασθενείς με άλλους αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, όπως η τοπιραμάτη και η ακεταζολαμίδη (βλ. παράγραφο 4.4 Παιδιατρικός πληθυσμός).

Υπόστρωμα της P-gp

Μια μελέτη *in vitro* δείχνει ότι η ζονισαμίδη είναι ένας ασθενής αναστολέας της P-gp (MDR1) με IC₅₀ 267 μmol/l και υπάρχει η θεωρητική πιθανότητα ότι η ζονισαμίδη επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των ουσιών, οι οποίες είναι υποστρώματα της P-gp. Συνιστάται προσοχή όταν ξεκινά ή σταματά η χορήγηση θεραπείας με ζονισαμίδη ή όταν αλλάζει η δόση ζονισαμίδης σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα της P-gp (π.χ. διγοξίνη, κινιδίνη).

Δυνητικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το ZONEGRAN

Σε κλινικές μελέτες η συγχωρήγηση της λαμοτριγίνης δεν είχε εμφανή επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ζονισαμίδης. Ο συνδυασμός του ZONEGRAN με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε ουρολιθίαση ενδέχεται να ενισχύσει τον κίνδυνο ανάπτυξης νεφρολίων, συνεπώς η συγχωρήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να αποφεύγεται.

Η ζονισαμίδη μεταβολίζεται εν μέρει από το CYP3A4 (αναγωγική σχέση), καθώς και από τις N-ακετυλ-τρανσφεράσες σε συνδυασμό με το γλυκουρονικό οξύ. Συνεπώς, ουσίες οι οποίες επάγουν ή αναστέλλουν αυτά τα ένζυμα μπορεί να επηρεάσουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ζονισαμίδης:

- Επαγωγή ενζύμων: Η έκθεση στη ζονισαμίδη είναι χαμηλότερη σε επιληπτικούς ασθενείς που λαμβάνουν παράγοντες επαγωγής του ενζύμου CYP3A4 όπως είναι η φαινυτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη και η φαινοβαρβιτόνη. Αυτές οι επιδράσεις ενδεχομένως να μην έχουν κλινική

σημασία όταν το Zonéggran προστίθεται σε υφιστάμενη θεραπεία. Ωστόσο, μπορεί να επέλθουν αλλαγές στις συγκεντρώσεις της ζονισαμίδης εάν αποσυρθεί η συγχορήγηση αντιεπιληπτικών επαγωγέων του CYP3A4 ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων, ρυθμιστεί ή ξεκινήσει η χορήγηση δόσης, και πιθανό να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης του Zonéggran. Η ριφαμπικίνη είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του ενζύμου CYP3A4. Εάν είναι απαραίτητη η συγχορήγηση, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η δόση του Zonéggran και άλλων υποστρωμάτων του CYP3A4 να ρυθμίζεται αν είναι αναγκαίο.

- Αναστολή του CYP3A4: Με βάση τα κλινικά στοιχεία, γνωστοί ειδικοί και μη ειδικοί αναστολείς του CYP3A4 φαίνεται να μην έχουν οποιαδήποτε κλινικώς συναφή επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους έκθεσης στη ζονισαμίδα. Η χορήγηση δοσολογίας σε σταθερή κατάσταση είτε κετοконаζόλης (400 mg/ημέρα) είτε σιμετιδίνης (1200 mg/ημέρα) δεν είχε καμία κλινικώς συναφή επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες εφάπαξ δόσης ζονισαμίδης χορηγούμενης σε υγιή άτομα. Συνεπώς, η τροποποίηση της δοσολογίας του Zonéggran δεν θα πρέπει να είναι αναγκαία όταν συγχορηγείται με γνωστούς αναστολείς του ενζύμου CYP3A4.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zonéggran και για ένα μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Το Zonéggran δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο και μόνο εάν το δυνητικό όφελος θεωρείται ότι δικαιολογεί τον κίνδυνο στο έμβρυο. Θα πρέπει να παρέχονται συμβουλές από ειδικούς γιατρούς σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που λαμβάνουν θεραπεία με ζονισαμίδα. Η γυναίκα θα πρέπει να είναι πλήρως ενημερωμένη και να κατανοεί τις πιθανές επιδράσεις του Zonéggran στο έμβρυο και θα πρέπει να συζητηθεί η σχέση αυτών των κινδύνων με τα οφέλη, πριν από την έναρξη της θεραπείας. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ελέγχου εγκυμοσύνης σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πριν από την έναρξη της θεραπείας με ζονισαμίδα.

Οι γυναίκες που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να συναντηθούν με τους ειδικούς που τις παρακολουθούν για την επανεκτίμηση της θεραπείας με ζονισαμίδα και την εξέταση του ενδεχόμενου χρήσης άλλων επιλογών θεραπείας πριν από τη σύλληψη και πριν από τη διακοπή της αντισύλληψης.

Όπως συμβαίνει με όλα τα αντιεπιληπτικά φάρμακα, η ξαφνική διακοπή της ζονισαμίδης θα πρέπει να αποφεύγεται, καθότι αυτό μπορεί να οδηγήσει σε επανεμφανίσεις επιληπτικών σπασμών που θα μπορούσαν να έχουν σοβαρές επιπτώσεις τόσο για τη γυναίκα όσο και για το αγέννητο παιδί. Ο κίνδυνος συγγενών ανωμαλιών αυξάνεται κατά έναν παράγοντα 2 ή 3 στους απογόνους μητέρων στις οποίες χορηγήθηκε αντιεπιληπτικό φαρμακευτικό προϊόν. Οι πιο συχνά αναφερθείσες συγγενείς ανωμαλίες είναι λαγώχειλο, καρδιαγγειακές δυσμορφίες και ανώμαλη ανάπτυξη του νευρικού σωλήνα. Η χορήγηση θεραπείας με πολλαπλά αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να συσχετίζεται με πιο αυξημένο κίνδυνο συγγενών διαμαρτιών απ' ό,τι η μονοθεραπεία.

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Zonéggran σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Στον άνθρωπο, ο ενδεχόμενος κίνδυνος μείζονων συγγενών διαμαρτιών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών είναι άγνωστος.

Δεδομένα από μια μελέτη μητρώου καταγραφής υποδεικνύουν μια αύξηση στο ποσοστό των μωρών που γεννιούνται με χαμηλό σωματικό βάρος (LBW), πρόωρα ή μικρά για την ηλικία κύησης (SGA).

Αυτές οι αυξήσεις κυμαίνονται από περίπου 5% έως 8% για το LBW, από περίπου 8% έως 10% για τον πρόωρο τοκετό και από περίπου 7% έως 12% για SGA, όλα τα παραπάνω σε σύγκριση με μητέρες που έλαβαν μονοθεραπεία με λαμοτριγίνη.

Το Zonéggran δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο και μόνο εάν το δυνητικό όφελος θεωρείται ότι δικαιολογεί τον κίνδυνο στο έμβρυο. Εάν συνταγογραφηθεί το Zonéggran κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται πλήρως σχετικά με την ενδεχόμενη βλάβη που μπορεί να προκληθεί στο έμβρυο, ενώ συνιστάται η χρήση της ελάχιστης αποτελεσματικής δόσης, μαζί με προσεκτική παρακολούθηση.

Θηλασμός

Η ζονισαμίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα είναι παρόμοιες με το μητρικό πλάσμα. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με Zonéggran. Λόγω του μεγάλου χρόνου κατακράτησης της ζονισαμίδης στον οργανισμό, ο θηλασμός δεν πρέπει να επαναρχίσει εάν δεν περάσει ένας μήνας από τη συμπλήρωση της θεραπείας με Zonéggran.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τις επιδράσεις της ζονισαμίδης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αλλαγές στις παραμέτρους γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, δεδομένου ότι μερικοί ασθενείς μπορεί να αισθανθούν υπνηλία ή δυσκολία στη συγκέντρωση, ιδιαίτερα νωρίς στην αρχή της θεραπείας ή μετά από μια αύξηση της δόσης, πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς να δίνουν ιδιαίτερη προσοχή κατά τη διάρκεια δραστηριοτήτων που απαιτούν υψηλό βαθμό επαγρύπνησης, π.χ. οδήγηση ή χειρισμός μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το Zonéggran χορηγήθηκε σε πέραν των 1.200 ασθενών σε κλινικές μελέτες, από τους οποίους περισσότεροι από 400 έλαβαν Zonéggran για τουλάχιστον 1 χρόνο. Επιπρόσθετα, υπάρχει εκτεταμένη εμπειρία με τη χρήση της ζονισαμίδης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά στην Ιαπωνία από το 1989 και στις ΗΠΑ από το 2000.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το Zonéggran είναι ένα παράγωγο της βενζισοξαζόλης, το οποίο περιέχει μια ομάδα σουλφοναμίδης. Στις σοβαρές ανοσολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ομάδα σουλφοναμιδίων περιλαμβάνονται εξάνθημα, αλλεργική αντίδραση και μείζονες αιματολογικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένης της απλαστικής αναιμίας, που πολύ σπάνια μπορούν να είναι θανατηφόρες (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ελεγχόμενες μελέτες πρόσθετης θεραπείας ήταν υπνηλία, ζάλη και ανορεξία. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενης μονοθεραπείας δοκιμή που συνέκρινε τη ζονισαμίδη με την καρβαμαζεπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης ήταν μειωμένο διττανθρακικό, μειωμένη όρεξη και μειωμένο σωματικό βάρος. Η συχνότητα εμφάνισης σημαντικά μη φυσιολογικού χαμηλού διττανθρακικού στον ορό (μείωση σε λιγότερο από 17 mEq/l και κατά περισσότερο από 5 mEq/l) ήταν 3,8%. Η συχνότητα εμφάνισης έντονων μειώσεων στο σωματικό βάρος της τάξης του 20% ή περισσότερο ήταν 0,7%.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το Zonéggran και που προέρχονται από κλινικές μελέτες και την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών παρουσιάζεται σύμφωνα με τον ακόλουθο πίνακα:

Πολύ συχνές	$\geq 1/10$
Συχνές	$\geq 1/100$ έως $< 1/10$
Όχι συχνές	$\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$
Σπάνιες	$\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$
Πολύ σπάνιες	$< 1/10.000$
Μη γνωστές	δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

Πίνακας 4 Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το Zonéggran και που προέρχονται από κλινικές μελέτες πρόσθετης χρήσης και την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά

Κατηγορία /οργανικό σύστημα (ορολογία κατά MedDRA)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Πνευμονία Ουρολοίμωξη	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Εκχύμωση		Ακοκκιοκυτταραιμία Απλαστική αναιμία Λευκοκυττάρωση Λευκοπενία Λεμφαδενοπάθεια Πανκυτταροπενία Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία		Σύνδρομο υπερευαισθησίας προκληθέν από φάρμακα Φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία		Υποκαλιαιμία	Μεταβολική οξέωση Νεφρική σωληναριακή οξείδωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	Διέγερση Ευερεθιστότητα Συγχυτική κατάσταση Κατάθλιψη	Συναισθηματική αστάθεια Άγχος Αϋπνία Ψυχωσικές διαταραχές	Θυμός Επιθετικότητα Ιδεασμός αυτοκτονίας Απόπειρα αυτοκτονίας	Ψευδαίσθηση

Κατηγορία /οργανικό σύστημα (ορολογία κατά MedDRA)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Αταξία Ζάλη Επηρεασμένη μνήμη Υπνηλία	Βραδυφρενία Διαταραχή στην προσοχή Νυσταγμός Παραίσθησία Διαταραχή λόγου Τρόμος	Σπασμοί	Αμνησία Κώμα Κρίσεις γενικευμένης επιληψίας Μυασθενικό σύνδρομο Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο Status epilepticus
Οφθαλμικές διαταραχές	Διπλωπία			Γλαύκωμα κλειστής γωνίας Πόνος του οφθαλμού Μυωπία Όραση θαμπή Οπτική οξύτητα μειωμένη
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				Δύσπνοια Πνευμονία από εισρόφιση Διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος Πνευμονίτιδα από υπερευαισθησία
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Κοιλιακό άλγος Δυσκοιλιότητα Διάρροια Δυσπεψία Ναυτία	Έμετος	Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Χολοκυστίτιδα Χολολιθίαση	Ηπατοκυτταρική βλάβη
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα Κνησμός Αλωπεκία		Ανίδρωση Πολύμορφο ερύθημα Σύνδρομο Stevens-Johnson Τοξική επιδερμική νεκρόλυση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				Ραβδομυόλυση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Νεφρολιθίαση	Λίθος των ουροφόρων οδών	Υδρονέφρωση Νεφρική ανεπάρκεια Μη φυσιολογικά ούρα

Κατηγορία /οργανικό σύστημα (ορολογία κατά MedDRA)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση Ασθένεια τύπου γρίπης Πυρεξία Περιφερικό οίδημα		
Παρακλινικές εξετάσεις	Μειωμένο διττανθρακικό	Σωματικό βάρος μειωμένο		Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος Αυξημένη κρεατινίνη αίματος Αυξημένη ουρία αίματος Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών				Θερμοπληξία

Επιπλέον, έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά Αιφνίδιου Θανάτου Άγνωστης Αιτιολογίας σε Ασθενείς με Επιληψία (Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients (SUDEP)) που λάμβαναν Zonégren.

Πίνακας 5 Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενης μονοθεραπείας δοκιμή που συνέκρινε τη ζονισαμίδα με την καρβαμαζεπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κατηγορία /οργανικό σύστημα (ορολογία κατά MedDRA†)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Ουρολοίμωξη Πνευμονία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Λευκοπενία Θρομβοπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μειωμένη όρεξη	Υποκαλιαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές		Διέγερση Κατάθλιψη Αϋπνία Συναισθηματική αστάθεια Άγχος	Συγχυτική κατάσταση Οξεία ψύχωση Επιθετικότητα Ιδεασμός αυτοκτονίας Παραισθήσεις

Κατηγορία /οργανικό σύστημα (ορολογία κατά MedDRA†)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Αταξία Ζάλη Επηρεασμένη μνήμη Υπνηλία Βραδυφρενία Διαταραχή στην προσοχή Παραίσθησία	Νυσταγμός Διαταραχή λόγου Τρόμος Σπασμοί
Οφθαλμικές διαταραχές		Διπλωπία	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Δυσκοιλιότητα Διάρροια Δυσπεψία Ναυτία Έμετος	Κοιλιακό άλγος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Οξεία χολοκυστίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα	Κνησμός Εκχύμωση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση Πυρεξία Ευερεθιστότητα	
Παρακλινικές εξετάσεις	Μειωμένο διττανθρακικό	Σωματικό βάρος μειωμένο Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	Μη φυσιολογική ανάλυση ούρων

† MedDRA έκδοση 13.1

Επιπρόσθετες πληροφορίες για ειδικές ομάδες πληθυσμού:

Ηλικιωμένοι

Μια συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων ασφάλειας σε 95 ηλικιωμένα άτομα έδειξε μια σχετικά υψηλότερη συχνότητα αναφοράς περιφερικού οιδήματος και κνησμού σε σχέση με τον ενήλικο πληθυσμό.

Η ανασκόπηση των δεδομένων μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά υποδεικνύει ότι ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω ανέφεραν υψηλότερη συχνότητα των παρακάτω συμβαμάτων από το γενικό πληθυσμό: σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) και σύνδρομο υπερευαισθησίας προκληθέν από φάρμακα (DIHS).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών της ζονισαμίδης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες ήταν σύμφωνο με εκείνο των ενηλίκων.

Μεταξύ των 465 ατόμων στη βάση δεδομένων παιδιατρικής ασφάλειας (συμπεριλαμβανομένων 67 επιπλέον ατόμων από τη φάση επέκτασης της ελεγχόμενης κλινικής δοκιμής) υπήρξαν 7 θάνατοι (1,5%, 14,6/1.000 άτομο-χρόνια): 2 περιστατικά επιληπτικής κατάστασης, ένα εκ των οποίων σχετιζόταν με σοβαρή απώλεια βάρους (10% εντός 3 μηνών) σε ένα λιποβαρές άτομο και επακόλουθη αποτυχία λήψης φαρμακευτικής αγωγής. 1 περιστατικό κάκωσης της κεφαλής/αιματώματος και 4 θάνατοι σε άτομα με προϋπάρχουσα λειτουργική νευρολογική ανεπάρκεια για διάφορες αιτίες (2 περιστατικά σηψαιμίας που προκαλείται από πνευμονία/ανεπάρκειας οργάνων, 1 αιφνίδιου θανάτου άγνωστης αιτιολογίας σε ασθενείς με επιληψία (SUDEP) και 1 κάκωσης της κεφαλής). Συνολικά, το 70,4% των παιδιατρικών ατόμων που έλαβε ZNS στην ελεγχόμενη μελέτη ή την ανοικτή επέκτασή της είχε τουλάχιστον μία μέτρηση διττανθρακικών προκύπτουσα από τη θεραπεία κάτω από 22 mmol/L. Η διάρκεια των μετρήσεων χαμηλών διττανθρακικών ήταν επίσης μεγάλη (διάμεση 188 μέρες).

Μια συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων ασφάλειας σε 420 παιδιατρικά άτομα (183 άτομα ηλικίας 6 έως 11 ετών και 237 άτομα ηλικίας 12 έως 16 ετών με μέση διάρκεια έκθεσης περίπου 12 μήνες) έχει δείξει μια σχετικά υψηλότερη συχνότητα αναφοράς πνευμονίας, αφυδάτωσης, μειωμένης εφίδρωσης, μη φυσιολογικών δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας, μέσης ωτίτιδας, φαρυγγίτιδας, παραρρινοκολπίτιδας και λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, βήχα, επίσταξης και ρινίτιδας, κοιλιακού άλγους, εμέτου, εξανθήματος και εκζέματος, και πυρετού σε σύγκριση με τον πληθυσμό των ενηλίκων (ιδιαίτερα σε άτομα ηλικίας κάτω των 12 ετών) και, σε χαμηλή συχνότητα εμφάνισης, αμνησίας, αυξημένης κρεατινίνης, λεμφαδενοπάθειας και θρομβοπενίας. Η συχνότητα εμφάνισης μείωσης του σωματικού βάρους της τάξης του 10% ή παραπάνω ήταν 10,7% (βλ. παράγραφο 4.4). Σε ορισμένες περιπτώσεις μείωσης του βάρους υπήρξε καθυστέρηση στη μετάβαση στο επόμενο στάδιο κατά Tanner και την ωρίμανση των οστών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπήρξαν περιστατικά τυχαίας και εκ προθέσεως υπερδοσολογίας σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι υπερδοσολογίες ήταν ασυμπτωματικές, ιδιαίτερα εκεί όπου η έμεση ή η πλύση στομάχου ήταν άμεση. Σε άλλες περιπτώσεις, μετά την υπερδοσολογία ακολούθησαν συμπτώματα όπως υπνηλία, ναυτία, γαστρίτιδα, νυσταγμός, μυόκλωνος, κόμα, βραδυκαρδία, μειωμένη νεφρική λειτουργία, υπόταση και αναπνευστική καταστολή. Υψηλή συγκέντρωση ζονισαμίδης πλάσματος της τάξης του 100,1 mg/ml, καταγράφηκε περίπου 31 ώρες μετά τη λήψη υπερδοσολογίας Zonégan και κλοναζεπάμης από έναν ασθενή. Ο ασθενής ήταν σε κωματώδη κατάσταση και είχε αναπνευστική καταστολή, αλλά ανέκτησε τη συνείδησή του πέντε μέρες αργότερα και δεν παρουσίασε κανένα επακόλουθο.

Αγωγή

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ειδικά αντιδότα για την υπερδοσολογία με Zonégan. Κατόπιν πιθανολογούμενης πρόσφατης υπερδοσολογίας, μπορεί να ενδείκνυται κένωση του στομάχου με πλύση στομάχου ή με την πρόκληση εμέτου λαμβάνοντας τις συνήθεις προφυλάξεις προστασίας των αεραγωγών. Ενδείκνυται γενική υποστηρικτική φροντίδα, καθώς και συχνή παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και στενή παρακολούθηση. Η ζονισαμίδα έχει μακρά περίοδο ημιζωής αποβολής και έτσι οι επιδράσεις της πιθανό να εμμένουν. Μολονότι η αιμοδιύλιση δεν μελετήθηκε επίσημα για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας, μείωσε ωστόσο τις συγκεντρώσεις ζονισαμίδης πλάσματος σε ασθενή με μειωμένη νεφρική λειτουργία και μπορεί να εξετασθεί ως αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας εάν ενδείκνυται κλινικώς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεπιληπτικά, άλλα αντιεπιληπτικά, κωδικός ATC: N03AX15

Η ζονισαμίδη είναι ένα παράγωγο της βενζισοξαζόλης. Είναι ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο με ήπια *in-vitro* δραστηριότητα της καρβονικής ανυδράσης. Χημικώς δεν σχετίζεται με άλλους αντιεπιληπτικούς παράγοντες.

Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης της ζονισαμίδης δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, αλλά φαίνεται να δρα σε διαύλους νατρίου κι ασβεστίου ευαίσθητους στην τάση, και ως εκ τούτου να διακόπτει τη συγχρονισμένη νευρωνική πυροδότηση, μειώνοντας την έκταση των εξόδων των επιληπτικών σπασμών και διακόπτοντας την επακόλουθη επιληπτική δραστηριότητα. Η ζονισαμίδη έχει επίσης μια ρυθμιστική επίδραση στην νευρωνική αναστολή με τη διαμεσολάβηση του GABA.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η αντισπασμωδική δραστηριότητα της ζονισαμίδης έχει αξιολογηθεί σε διαφορετικά μοντέλα, σε αρκετά είδη με προκλητούς ή εγγενείς σπασμούς, και η ζονισαμίδη φαίνεται να δρα ως αντιεπιληπτικό ευρέως φάσματος σε αυτά τα μοντέλα. Η ζονισαμίδη αποτρέπει τους μέγιστους σπασμούς που προέρχονται από ηλεκτροσόκ και περιορίζει το εύρος τους, καθώς και τη διάδοσή τους από το φλοιό του εγκεφάλου σε υποφλοιώδεις δομές και καταστέλλει τη δραστηριότητα επιληπτογενών εστιών. Ωστόσο, σε αντίθεση με τη φαινυτοΐνη και την καρβαμαζεπίνη, η ζονισαμίδη δρα κατά προτίμηση σε σπασμούς που ξεκινούν από το φλοιό του εγκεφάλου.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μονοθεραπεία σε εστιακές επιληπτικές κρίσεις, με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση

Η αποτελεσματικότητα της ζονισαμίδης ως μονοθεραπεία τεκμηριώθηκε σε μια διπλά τυφλή, παράλληλων ομάδων, μη κατωτερότητας σύγκριση με καρβαμαζεπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης (PR) σε 583 ενήλικα άτομα με νεοδιαγνωσθείσες εστιακές επιληπτικές κρίσεις με ή χωρίς δευτερογενείς γενικευμένες τονικοκλονικές επιληπτικές κρίσεις. Τα άτομα τιτλοδοτήθηκαν σε καρβαμαζεπίνη και ζονισαμίδη και έλαβαν θεραπεία διάρκειας έως και 24 μήνες, ανάλογα με την απόκριση. Τα άτομα τιτλοδοτήθηκαν στην αρχική δόση στόχο των 600 mg καρβαμαζεπίνης ή 300 mg ζονισαμίδης. Τα άτομα που εμφάνισαν μια επιληπτική κρίση τιτλοδοτήθηκαν στην επόμενη δόση στόχο, δηλαδή 800 mg καρβαμαζεπίνης ή 400 mg ζονισαμίδης. Τα άτομα που εμφάνισαν μια ακόμη επιληπτική κρίση τιτλοδοτήθηκαν στη μέγιστη δόση στόχο των 1200 mg καρβαμαζεπίνης ή 500 mg ζονισαμίδης. Τα άτομα που παρουσίασαν πλήρη απαλλαγή των κρίσεων για 26 εβδομάδες σε ένα επίπεδο δόσης στόχο συνέχισαν σε αυτή τη δόση για άλλες 26 εβδομάδες. Τα κύρια αποτελέσματα αυτής της μελέτης παρουσιάζονται σε αυτό τον πίνακα:

Πίνακας 6 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη Μονοθεραπείας 310

	Ζονισαμίδη	Καρβαμαζεπίνη		
n (ITT πληθυσμός)	281	300		
Πλήρης έλεγχος των επιληπτικών κρίσεων για έξι μήνες			Διαφορά	CI _{95%}
PP-πληθυσμός*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% , 3,1%
ITT-πληθυσμός	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% , 1,4%
≤ 4 επιληπτικές κρίσεις κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου των 3 μηνών	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% , 3,7%
> 4 επιληπτικές κρίσεις κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου των 3 μηνών	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% , 5,6%
Πλήρης έλεγχος των επιληπτικών κρίσεων για δώδεκα μήνες				
PP-πληθυσμός	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2% , 1,5%
ITT-πληθυσμός	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1% , 0,7%
≤ 4 επιληπτικές κρίσεις κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου των 3 μηνών	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% , 1,3%
> 4 επιληπτικές κρίσεις κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου των 3 μηνών	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% , 17,4%
Υπότυπος επιληπτικών κρίσεων (πλήρης έλεγχος των επιληπτικών κρίσεων για έξι μήνες - PP πληθυσμός)				
Όλες εστιακές	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% , 0,0%
Απλές εστιακές	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% , 14,7%
Σύνθετες εστιακές	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% , -5,9%
Όλες γενικευμένες τονικοκλονικές	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% , 6,0%
Δευτερογενείς τονικοκλονικές	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% , 7,1%
Γενικευμένες τονικοκλονικές	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% , 10,5%

PP = Πληθυσμός ανά πρωτόκολλο, ITT = Πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία

*Πρωτεύον τελικό σημείο

Πρόσθετη θεραπεία στην αντιμετώπιση των εστιακών επιληπτικών κρίσεων, με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση, σε ενήλικες ασθενείς

Σε ενήλικες, έχει καταδειχθεί αποτελεσματικότητα με το Zonéggran σε 4 διπλά τυφλές, ελεγχόμενες έναντι εικονικού φαρμάκου (placebo) μελέτες για περίοδο μέχρι 24 εβδομάδες με χορήγηση είτε μια είτε δύο φορές ημερησίως. Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι η διάμεση μείωση της συχνότητας των εστιακών επιληπτικών σπασμών σχετίζεται με τη δόση του Zonéggran με σταθερή αποτελεσματικότητα σε δόσεις των 300-500 mg την ημέρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Πρόσθετη θεραπεία στην αντιμετώπιση των εστιακών επιληπτικών κρίσεων, με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση, σε εφήβους και παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 ετών και άνω)

Σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 ετών και άνω), έχει καταδειχθεί αποτελεσματικότητα με τη ζονισαμίδη σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη έναντι εικονικού φαρμάκου (placebo) μελέτη, η οποία περιλάμβανε 207 άτομα και είχε διάρκεια θεραπείας έως και 24 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε 50% μείωση ή μεγαλύτερη από την αρχική τιμή στη συχνότητα επιληπτικών κρίσεων κατά την περίοδο 12 εβδομάδων σταθερής δόσης στο 50% των ατόμων που έλαβε θεραπεία με ζονισαμίδη και το 31% των ασθενών που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Θέματα ειδικής ασφάλειας που παρουσιάστηκαν στις παιδιατρικές μελέτες ήταν: μειωμένη όρεξη και απώλεια βάρους, μειωμένα επίπεδα διττανθρακικών, αυξημένος κίνδυνος νεφρολίων και αφυδάτωση. Όλες αυτές οι επιδράσεις και ειδικά η απώλεια βάρους μπορεί να έχουν βλαβερές επιπτώσεις στην ανάπτυξη και την εξέλιξη και μπορεί να οδηγήσουν σε γενική επιδείνωση της υγείας. Συνολικά, τα δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις στη μακροχρόνια ανάπτυξη και εξέλιξη είναι περιορισμένα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ζονισαμίδη απορροφάται σχεδόν πλήρως μετά την από του στόματος χορήγηση, γενικά φθάνοντας σε μέγιστες συγκεντρώσεις ορού ή πλάσματος εντός 2 ή 5 ωρών μετά τη χορήγηση της δόσης. Ο μεταβολισμός πρώτης διόδου πιστεύεται ότι είναι αμελητέος. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα εκτιμάται γύρω στο 100%. Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα δεν επηρεάζεται από την πρόσληψη τροφής, μολονότι πιθανό να καθυστερήσουν οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος και ορού.

Οι τιμές AUC (περιοχής κάτω από την καμπύλη) και C_{max} ζονισαμίδης αυξήθηκαν σχεδόν γραμμικά μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης πάνω από το δοσολογικό εύρος των 100-800 mg και μετά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων πάνω από το δοσολογικό εύρος των 100-400 mg μία φορά ημερησίως. Η αύξηση σε σταθερή κατάσταση ήταν ελαφρώς μεγαλύτερη από την αναμενόμενη με βάση τη δόση, πιθανό λόγω του κορεσμού δέσμευσης της ζονισαμίδης στα ερυθροκύτταρα. Επιτεύχθηκε σταθερή κατάσταση εντός 13 ημερών. Εμφανίζεται ελαφρώς μεγαλύτερη από την αναμενόμενη συσσώρευση σχετικά με την εφάπαξ δοσολογία.

Κατανομή

Η ζονισαμίδη δεσμεύεται κατά 40 - 50% στις πρωτεΐνες ανθρώπινου πλάσματος, και οι μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι αυτό δεν επηρεάζεται από την παρουσία διαφόρων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων (δηλ. φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτόνη, καρβαμαζεπίνη και βαλπροϊκό νάτριο). Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι κάπου 1,1 - 1,7 l/kg στους ενήλικες που δείχνει ότι η ζονισαμίδη κατανέμεται ευρέως στους ιστούς. Οι αναλογίες ερυθροκυττάρων/πλάσματος είναι κάπου 15 σε χαμηλές συγκεντρώσεις και κάπου 3 σε υψηλότερες συγκεντρώσεις.

Βιομετασχηματισμός

Η ζονισαμίδη μεταβολίζεται κυρίως μέσω της αναγωγικής σχέσης του δακτυλίου βενζισοξαζόλης του μητρικού φαρμάκου από το ένζυμο CYP3A4 για να σχηματίσει 2-σουλφαμυλακετυλφαινόλη (SMAP) καθώς και από τη Ν-ακετυλίωση. Το μητρικό φάρμακο και η SMAP μπορούν επιπρόσθετα να υποστούν γλυκουρονιδίωση. Οι μεταβολίτες, οι οποίοι δεν ανιχνεύθηκαν στο πλάσμα, στερούνται αντισπασμωδικής δραστηριότητας. Δεν υπάρχει απόδειξη ότι η ζονισαμίδη επάγει το δικό της μεταβολισμό.

Αποβολή

Η φαινόμενη κάθαρση της ζονισαμίδης σε σταθερή κατάσταση μετά από χορήγηση από του στόματος είναι κάπου 0,70 l/h και η τελική ημιζωή αποβολής είναι περίπου 60 ώρες στην απουσία επαγωγέων του ενζύμου CYP3A4. Η ημιζωή αποβολής ήταν ανεξάρτητη της δόσης και δεν επηρεάστηκε από την επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Οι διακυμάνσεις στις συγκεντρώσεις ορού ή πλάσματος εντός του δοσολογικού διαστήματος είναι χαμηλές (< 30%). Η κύρια οδός απέκκρισης των μεταβολιτών της ζονισαμίδης και του αμετάβλητου φαρμάκου είναι μέσω των ούρων. Η νεφρική κάθαρση της αμετάβλητης ζονισαμίδης είναι σχετικά χαμηλή (περίπου 3,5 ml/min). Περίπου το 15 - 30% της δόσης απομακρύνεται αμετάβλητο.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η έκθεση σε ζονισαμίδη αυξάνει με το χρόνο μέχρι να επιτευχθεί η σταθερή κατάσταση σε περίπου 8 εβδομάδες. Κατά τη σύγκριση του ιδίου δοσολογικού επιπέδου, άτομα υψηλότερου συνολικού σωματικού βάρους φαίνεται να έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις ορού σε σταθερή κατάσταση, αλλά αυτή η επίδραση φαίνεται να είναι σχετικά μέτρια. Η ηλικία (≥ 12 ετών) και το φύλο, μετά από προσαρμογή ως προς τις επιδράσεις βάρους σώματος, δεν έχουν εμφανή επίδραση στην έκθεση της ζονισαμίδης σε επιληπτικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της χορήγησης της δόσης σε σταθερή κατάσταση. Δεν υπάρχει ανάγκη προσαρμογής της δόσης με οποιοδήποτε από τα αντιεπιληπτικά φάρμακα (AEDs) συμπεριλαμβανομένων των επαγωγέων του CYP3A4.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Η ζονισαμίδη ελαττώνει τη μέση συχνότητα επιληπτικών κρίσεων 28 ημερών και η μείωση είναι ανάλογη (λογαριθμογραμμική) με τη μέση συγκέντρωση ζονισαμίδης.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία, η νεφρική κάθαρση εφάπαξ δόσεων ζονισαμίδης συσχετίστηκε θετικά με την κάθαρση κρεατινίνης. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) πλάσματος της ζονισαμίδης αυξήθηκε κατά 35% σε άτομα με κάθαρση κρεατινίνης <20 ml/min (βλ. επίσης παράγραφο 4.2.).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία: Η φαρμακοκινητική της ζονισαμίδης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί επαρκώς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Δεν παρατηρήθηκαν κλινικώς σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες ανάμεσα στους νέους (ηλικίας 21-40 χρονών) και στους ηλικιωμένους (65-75 χρονών) ασθενείς.

Παιδιά και έφηβοι (5-18 χρονών): Περιορισμένα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε παιδιά και εφήβους στους οποίους χορηγείται δόση σε σταθερή κατάσταση 1, 7 ή 12 mg/kg ημερησίως, σε διαιρεμένες δόσεις, είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται σε ενήλικες, μετά την προσαρμογή ως προς το σωματικό βάρος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα ευρήματα που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν στο σκύλο σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με εκείνα κατά την κλινική χρήση, ήταν ηπατικές αλλαγές (διόγκωση, δυσχρωματισμός σε σκούρο καφέ χρώμα, ήπια ηπατοκυτταρική διόγκωση με ομόκεντρα πεταλοειδή σώματα στο κυτταρόπλασμα και διαδικασία σχηματισμού κυτταροπλασματικών κενοτοπίων) που σχετίζονται με αυξημένο μεταβολισμό.

Η ζονισαμίδη δεν ήταν γονοτοξική και δεν έχει ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση.

Η ζονισαμίδη προκάλεσε αναπτυξιακές ανωμαλίες σε ποντικούς, επίμυες και σκύλους και προκάλεσε το θάνατο εμβρύων σε πιθήκους όταν χορηγήθηκε κατά την περίοδο της οργανογένεσης σε δοσολογία ζονισαμίδης και επίπεδα στο πλάσμα της μητέρας παρόμοια ή χαμηλότερα από τα θεραπευτικά επίπεδα στον άνθρωπο.

Σε μια μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης από του στόματος σε νεαρούς επίμυες, σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς στη μέγιστη συνιστώμενη δόση, παρατηρήθηκαν μειώσεις στο σωματικό βάρος και αλλαγές στη νεφρική ιστοπαθολογία και τις παραμέτρους κλινικής παθολογίας και αλλαγές στη συμπεριφορά. Οι αλλαγές στη νεφρική ιστοπαθολογία και τις παραμέτρους κλινικής παθολογίας θεωρήθηκε ότι σχετίζονται με την αναστολή της καρβονικής ανυδράσης από τη ζονισαμίδη. Οι επιδράσεις σε αυτό το επίπεδο δόσης ήταν αναστρέψιμες κατά την περίοδο ανάνηψης. Σε υψηλότερο επίπεδο δόσης (2-3 φορές τη συστηματική έκθεση σε σύγκριση με τη θεραπευτική έκθεση), οι επιδράσεις στη νεφρική ιστοπαθολογία ήταν πιο σοβαρές και μόνο μερικώς αναστρέψιμες. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε νεαρούς επίμυες ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης της ζονισαμίδης σε ενήλικους επίμυες, αλλά υαλώδη σταγονίδια νεφρικών σωληναρίων και μεταβατική υπερπλασία παρατηρήθηκαν στη μελέτη των νεαρών μόνο. Σε αυτό το υψηλότερο επίπεδο δόσης, οι νεαροί επίμυες κατέδειξαν μείωση στην ανάπτυξη, τη μάθηση και τις παραμέτρους εξέλιξης. Οι επιδράσεις αυτές θεωρήθηκε πιθανό να σχετίζονται με το μειωμένο σωματικό βάρος και τις υπερβολικές φαρμακολογικές επιδράσεις της ζονισαμίδης στη μέγιστη ανεκτή δόση.

Σε επίμυες, παρατηρήθηκε μειωμένος αριθμός ωχρών σωματίων και σημείων εμφύτευσης σε επίπεδα έκθεσης ισοδύναμα με τη μέγιστη θεραπευτική δόση σε ανθρώπους. Σε επίπεδα έκθεσης τρεις φορές υψηλότερα παρατηρήθηκαν ακανόνιστοι οιστρικοί κύκλοι και μειωμένος αριθμός ζωντανών νεογνών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενα καψακίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Υδρογονωμένο φυτικό έλαιο (από σόγια)
Νάτριο λαουρυλοθειικό

Κέλυφος καψακίων

Ζελατίνη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Κόμμεα λάκκας
Προπυλενογλυκόλη
Υδροξείδιο του καλίου
Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φύλλα κυψέλης PVC/PVDC/αλουμινίου, συσκευασίες των 14, 28, 56 και 84 σκληρών καψακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Amdipharm Limited
3 Burlington Road,
Dublin 4, D04 RD68
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/307/010
EU/1/04/307/009
EU/1/04/307/003
EU/1/04/307/012

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτη έγκρισης: 10/03/2005
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21/12/2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zonegran 100 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg ζονισαμίδης.

Έκδοχα: 0,002 mg sunset yellow FCF (E110) και 0,147 mg allura red AC (E129).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 3 mg υδρογονωμένου φυτικού ελαίου (από σόγια).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Λευκό αδιαφανές κυρίως μέρος και κόκκινο αδιαφανές κάλυμμα με την επιγραφή «ZONEGRAN 100» με μαύρα γράμματα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zonegran ενδείκνυται ως:

- μονοθεραπεία στην αντιμετώπιση των εστιακών επιληπτικών κρίσεων, με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση, σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα επιληψία (βλ. παράγραφο 5.1),
- πρόσθετη θεραπεία στην αντιμετώπιση των εστιακών επιληπτικών κρίσεων, με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση, σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία - Ενήλικες

Δοσολογία κλιμάκωσης και συντήρησης

Το Zonegran μπορεί να λαμβάνεται ως μονοθεραπεία ή να προστίθεται σε υπάρχουσα θεραπεία σε ενήλικες. Η δόση θα πρέπει να τιτλοδοτείται με βάση την κλινική δράση. Οι συνιστώμενες δόσεις κλιμάκωσης και συντήρησης παρατίθενται στον Πίνακα 1. Μερικοί ασθενείς, ιδιαίτερα εκείνοι που δεν παίρνουν παράγοντες επαγωγής του CYP3A4, μπορεί να ανταποκριθούν σε χαμηλότερες δόσεις.

Απόσυρση

Εάν χρειάζεται να διακόψετε την αγωγή με Zonegran, τότε αυτό θα πρέπει να γίνει σταδιακά (βλ. παράγραφο 4.4). Σε κλινικές μελέτες ενηλίκων ασθενών, έγιναν μειώσεις της δόσης της τάξης των 100 mg ανά εβδομαδιαία διαστήματα ταυτόχρονα με τη ρύθμιση των δόσεων άλλων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων (όπου κρίνεται απαραίτητο).

Πίνακας 1 Ενήλικες – συνιστώμενη κλιμάκωση δοσολογίας και σχήμα συντήρησης

Σχήμα θεραπείας	Φάση Τιτλοδότησης			Συνήθης δόση συντήρησης
	Εβδομάδα 1 + 2	Εβδομάδα 3 + 4	Εβδομάδα 5 + 6	
Μονοθεραπεία – Νεοδιαγνωσθέντες ενήλικες ασθενείς	100 mg/ημέρα (εφάπαξ ημερησίως)	200 mg/ημέρα (εφάπαξ ημερησίως)	300 mg/ημέρα (εφάπαξ ημερησίως)	300 mg την ημέρα (εφάπαξ ημερησίως). Εάν απαιτείται υψηλότερη δόση: αύξηση ανά διαστήματα δύο εβδομάδων κατά 100 mg έως τη μέγιστη δόση των 500 mg.
Πρόσθετη θεραπεία - με παράγοντες επαγωγής του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5)	Εβδομάδα 1	Εβδομάδα 2	Εβδομάδα 3 έως 5	300 έως 500 mg την ημέρα (εφάπαξ ημερησίως ή δύο διαιρεμένες δόσεις).
	50 mg/ημέρα (σε δύο διαιρεμένες δόσεις)	100 mg/ημέρα (σε δύο διαιρεμένες δόσεις)	Αύξηση ανά εβδομαδιαία διαστήματα κατά 100 mg	
- χωρίς παράγοντες επαγωγής του CYP3A4, ή με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία	Εβδομάδα 1 + 2	Εβδομάδα 3 + 4	Εβδομάδα 5 έως 10	300 έως 500 mg την ημέρα (εφάπαξ ημερησίως ή δύο διαιρεμένες δόσεις). Μερικοί ασθενείς μπορεί να ανταποκριθούν σε χαμηλότερες δόσεις.
	50 mg/ημέρα (σε δύο διαιρεμένες δόσεις)	100 mg/ημέρα (σε δύο διαιρεμένες δόσεις)	Αύξηση ανά διαστήματα δύο εβδομάδων κατά έως και 100 mg	

Γενικές δοσολογικές συστάσεις για το Zonedran σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 6 ετών και άνω)

Δοσολογία κλιμάκωσης και συντήρησης

Το Zonedran πρέπει να προστίθεται σε υπάρχουσα θεραπεία για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω. Η δόση θα πρέπει να τιτλοδοτείται με βάση την κλινική δράση. Οι συνιστώμενες δόσεις κλιμάκωσης και συντήρησης παρατίθενται στον Πίνακα 2. Μερικοί ασθενείς, ιδιαίτερα εκείνοι που δεν παίρνουν παράγοντες επαγωγής του CYP3A4, μπορεί να ανταποκριθούν σε χαμηλότερες δόσεις.

Οι γιατροί θα πρέπει να επιστήσουν την προσοχή των παιδιατρικών ασθενών και των γονέων/φροντιστών τους στο Πλαίσιο Προειδοποίησης Ασθενούς (στο φύλλο οδηγιών) σχετικά με την πρόληψη της θερμοπληξίας (βλ. παράγραφο 4.4: Παιδιατρικός πληθυσμός).

Πίνακας 2 Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 6 ετών και άνω) – συνιστώμενη κλιμάκωση δοσολογίας και σχήμα συντήρησης

Σχήμα θεραπείας	Φάση Τιτλοδότησης		Συνήθης δόση συντήρησης	
	Εβδομάδα 1	Εβδομάδα 2 έως 8	Ασθενείς βάρους 20 έως 55 kg ^a	Ασθενείς βάρους > 55 kg
Πρόσθετη θεραπεία - με παράγοντες επαγωγής του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5)	1 mg/kg/ημέρα (εφάπαξ ημερησίως)	Αύξηση ανά εβδομαδιαία διαστήματα κατά 1 mg/kg	6 έως 8 mg/kg/ημέρα (εφάπαξ ημερησίως)	300 – 500 mg/ημέρα (εφάπαξ ημερησίως)
- χωρίς παράγοντες επαγωγής του CYP3A4	Εβδομάδα 1 + 2	Εβδομάδες ≥ 3	6 έως 8 mg/kg/ημέρα (εφάπαξ ημερησίως)	300 – 500 mg/ημέρα (εφάπαξ ημερησίως)
	1 mg/kg/ημέρα (εφάπαξ ημερησίως)	Αύξηση ανά διαστήματα δύο εβδομάδων κατά 1 mg/kg		

Σημείωση:

- α. Προκειμένου να διασφαλίζεται η θεραπευτική δόση θα πρέπει να παρακολουθείται το σωματικό βάρος του παιδιού και η δόση να αναπροσαρμόζεται όταν αυτό αλλάζει έως και τα 55 kg βάρους. Το δοσολογικό σχήμα είναι 6-8 mg/kg/ημέρα έως και μια μέγιστη δόση των 500 mg/ημέρα.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Zonéggran σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών ή σωματικού βάρους κάτω των 20 kg δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 20 kg. Ως εκ τούτου, παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω και με σωματικό βάρος κάτω των 20 kg, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

Δεν είναι πάντα δυνατό να επιτευχθεί ακριβώς η υπολογισμένη δόση με τις εμπορικές διαθέσιμες περιεκτικότητες των καψακίων Zonéggran. Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνεπώς, συνιστάται η στρογγυλοποίηση της συνολικής δόσης του Zonéggran προς τα επάνω ή προς τα κάτω στην πλησιέστερη διαθέσιμη δόση που μπορεί να επιτευχθεί με τις εμπορικές διαθέσιμες περιεκτικότητες των καψακίων Zonéggran (25 mg, 50 mg και 100 mg).

Απόσυρση

Εάν χρειάζεται να διακόψετε την αγωγή με Zonéggran, τότε αυτό θα πρέπει να γίνει σταδιακά (βλ. παράγραφο 4.4). Σε κλινικές μελέτες παιδιατρικών ασθενών, καθοδική τιτλοδότηση ολοκληρώθηκε με μειώσεις της δόσης ανά εβδομαδιαία διαστήματα κατά περίπου 2 mg/kg (δηλ. σύμφωνα με το σχήμα στον Πίνακα 3).

Πίνακας 3 Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 6 ετών και άνω) – συνιστώμενο σχήμα καθοδικής τιτλοδότησης

Βάρος	Μείωση ανά εβδομαδιαία διαστήματα κατά:
20 – 28 kg	25 έως 50 mg / ημέρα*
29 – 41 kg	50 έως 75 mg / ημέρα*
42 – 55 kg	100 mg / ημέρα*
> 55 kg	100 mg / ημέρα*

Σημείωση:

- * Όλες οι δόσεις είναι εφάπαξ ημερησίως.

Ηλικιωμένα άτομα

Προσοχή θα πρέπει να δίνεται κατά την έναρξη θεραπείας σε ηλικιωμένους ασθενείς καθότι οι πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Zonegran σε αυτούς τους ασθενείς είναι περιορισμένες. Οι συνταγογράφοντες γιατροί θα πρέπει επίσης να λαμβάνουν υπόψη το προφίλ ασφάλειας του Zonegran (βλ. παράγραφο 4.8).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Προσοχή πρέπει να δίνεται στη θεραπεία ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία, καθότι οι πληροφορίες σχετικά με τη χρήση σε αυτούς τους ασθενείς είναι περιορισμένες και ενδέχεται να απαιτηθεί βραδύτερη τιτλοδότηση του Zonegran. Επειδή η ζονισαμίδη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται από τα νεφρά, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγησή της σε ασθενείς που παρουσιάζουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή στους οποίους παρατηρείται κλινικώς σημαντική σταθερή αύξηση της κρεατινίνης ορού.

Σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία, η νεφρική κάθαρση εφάπαξ δόσεων ζονισαμίδης συσχετίστηκε θετικά με την κάθαρση κρεατινίνης. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) πλάσματος της ζονισαμίδης αυξήθηκε κατά 35% σε άτομα με κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η χρήση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί. Συνεπώς, η χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν συνιστάται. Προσοχή πρέπει να δίνεται κατά τη θεραπεία ασθενών με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, και ενδέχεται να απαιτηθεί βραδύτερη τιτλοδότηση του Zonegran.

Τρόπος χορήγησης

Τα σκληρά καψάκια Zonegran προορίζονται για από του στόματος χρήση.

Επίδραση της τροφής

Το Zonegran μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς φαγητό (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή στις σουλφοναμίδες.

Το Zonegran περιέχει υδρογονωμένο φυτικό έλαιο (από σόγια). Οι ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν εάν είναι αλλεργικοί στα φυστίκια ή τη σόγια.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ανεξήγητο εξάνθημα

Παρουσιάζονται σοβαρά εξανθήματα σε σχέση με τη θεραπεία με Zonegran, περιλαμβανομένων και περιστατικών συνδρόμου Stevens-Johnson.

Πρέπει να μελετηθεί το ενδεχόμενο διακοπής του Zonegran σε ασθενείς που αναπτύσσουν ένα ανεξήγητο εξάνθημα. Όλοι οι ασθενείς που αναπτύσσουν εξάνθημα ενώ παίρνουν Zonegran πρέπει να βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση, και να ασκείται επιπρόσθετη προσοχή σε εκείνους τους ασθενείς που παίρνουν ταυτόχρονα αντιεπιληπτικούς παράγοντες οι οποίοι μπορεί ανεξάρτητα να προκαλέσουν δερματικά εξανθήματα.

Επιληπτικοί σπασμοί κατά την απόσυρση

Σύμφωνα με την τρέχουσα κλινική πρακτική, η διακοπή της χορήγησης του Zonéggran σε ασθενείς με επιληψία πρέπει να επιτευχθεί με σταδιακή μείωση της δόσης, έτσι ώστε να μειωθεί η πιθανότητα επιληπτικών σπασμών κατά την απόσυρση. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με την απόσυρση συγχορηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων αφού επιτευχθεί έλεγχος των σπασμών με το Zonéggran ως πρόσθετη αγωγή, έτσι ώστε να επιτευχθεί μονοθεραπεία με το Zonéggran. Συνεπώς, η απόσυρση συγχορηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να γίνει με προσοχή.

Αντιδράσεις στις σουλφοναμίδες

Το Zonéggran είναι ένα παράγωγο της βενζισοξαζόλης, το οποίο περιέχει μια ομάδα σουλφοναμίδης. Στις σοβαρές ανοσολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ομάδα σουλφοναμιδών περιλαμβάνονται εξάνθημα, αλλεργική αντίδραση και μείζονες αιματολογικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της απλαστικής αναιμίας, που πολύ σπάνια μπορούν να είναι θανατηφόρες.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά ακοκκιοκυττάρωσης, θρομβοπενίας, λευκοπενίας, απλαστικής αναιμίας, πανκυτταροπενίας και λευκοκυττάρωσης. Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για την αξιολόγηση της σχέσης, εάν υπάρχει, μεταξύ δόσης και διάρκειας θεραπείας και αυτών των συμβαμάτων.

Οξεία μυωπία και δευτερογενές γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν ζονισαμίδη έχει αναφερθεί ένα σύνδρομο που αποτελείται από οξεία μυωπία σχετιζόμενη με δευτερογενές γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία έναρξη μείωσης της οπτικής οξύτητας ή/και οφθαλμικό πόνο. Τα οφθαλμολογικά ευρήματα μπορούν να περιλαμβάνουν μυωπία, μείωση του βάθους του πρόσθιου θαλάμου και οφθαλμική υπεραίμια (ερυθρότητα), και αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση. Το σύνδρομο αυτό μπορεί να σχετίζεται με συλλογή υγρού ύπερθεν του ακτινωτού σώματος που έχει σαν αποτέλεσμα την πρόσθια μετατόπιση του φακού και της ίριδας, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη δευτερογενούς γλαυκώματος κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν εντός ωρών έως εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Η θεραπεία περιλαμβάνει διακοπή της ζονισαμίδης, το συντομότερο δυνατό, σύμφωνα με την κρίση του θεράποντος ιατρού, και κατάλληλα μέτρα για τη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση οποιασδήποτε αιτιολογίας, αν δεν θεραπευτεί, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά επακόλουθα, συμπεριλαμβανομένης της μόνιμης απώλειας της όρασης. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη θεραπεία των ασθενών με ιστορικό οφθαλμικών διαταραχών με ζονισαμίδη.

Αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά

Σε αρκετές ενδείξεις έχουν αναφερθεί αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται αντιεπιληπτικοί παράγοντες. Μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων δοκιμών αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο (placebo) έχει επίσης δείξει μικρό αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς. Ο μηχανισμός αυτού του κινδύνου δεν είναι γνωστός και τα διαθέσιμα στοιχεία δεν αποκλείουν την πιθανότητα αυξημένου κινδύνου για το Zonéggran.

Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς και να μελετάται το ενδεχόμενο χορήγησης κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής. Θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή στους ασθενείς (και στα άτομα που τους φροντίζουν) να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς.

Νεφρόλιθοι

Μερικοί ασθενείς, ειδικά εκείνοι με προδιάθεση για νεφρολιθίαση, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού νεφρολιθίων και συναφών σημείων και συμπτωμάτων όπως κωλικό του νεφρού, άλγος στα νεφρά ή πόνο στα πλευρά. Η νεφρολιθίαση μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια νεφρική βλάβη. Στους παράγοντες κινδύνου για νεφρολιθίαση περιλαμβάνονται προηγούμενος σχηματισμός λίθων, ιατρικό ιστορικό νεφρολιθίασης και υπερασβεστιουρία. Κανένας από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου δεν μπορεί να προβλέψει αξιόπιστα το σχηματισμό λίθων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ζονισαμίδη. Επιπρόσθετα, ασθενείς που παίρνουν άλλα φάρμακα που σχετίζονται με νεφρολιθίαση μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο. Η αύξηση της πρόσληψης υγρών και της παραγωγής ούρων μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του κινδύνου σχηματισμού λίθων, ιδιαίτερα στους ασθενείς με προδιάθεση σε παράγοντες κινδύνου.

Μεταβολική οξέωση

Η θεραπεία με Zonéggran σχετίζεται με μεταβολική οξέωση συνοδεία υπερχλωραιμίας, χωρίς χάσμα ανιόντων, (δηλαδή με διττανθρακικά ορού μειωμένα κάτω από το φυσιολογικό εύρος αναφοράς, κατά την απουσία χρόνιας αναπνευστικής αλκάλωσης). Η μεταβολική αυτή οξέωση προκαλείται από απώλεια των νεφρικών διττανθρακικών λόγω της ανασταλτικής επίδρασης της ζονισαμίδης στην καρβονική ανυδράση. Οι ηλεκτρολυτικές αυτές διαταραχές, έχουν παρατηρηθεί κατά τη χρήση του Zonéggran σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Γενικά, η μεταβολική οξέωση που προκαλείται από τη ζονισαμίδη εμφανίζεται νωρίς στη θεραπεία, αν και σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να παρουσιαστεί ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκειά της. Η μείωση στην ποσότητα των διττανθρακικών είναι συνήθως μικρή έως μέτρια (μέση μείωση κατά περίπου 3,5 mEq/l σε ημερήσιες δόσεις των 300 mg σε ενήλικες). Σπανίως, σε ορισμένους ασθενείς ενδέχεται να παρατηρηθούν πιο σοβαρές μειώσεις. Παθήσεις ή θεραπείες που προδιαθέτουν για οξέωση (όπως νεφρική νόσος, σοβαρές αναπνευστικές διαταραχές, επιληπτική κατάσταση, διάρροια, χειρουργικές επεμβάσεις, κετογόνος διαίτα ή κάποια φαρμακευτικά προϊόντα) ενδέχεται να δράσουν συσσωρευτικά με τη μειωτική επίδραση της ζονισαμίδης στα διττανθρακικά.

Ο κίνδυνος μεταβολικής οξέωσης λόγω ζονισαμίδης φαίνεται να είναι πιο συχνός και σοβαρός σε νεότερους ασθενείς. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ζονισαμίδη και έχουν υποκείμενες παθήσεις που θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο οξέωσης, σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αρνητικών συνεπειών λόγω μεταβολικής οξέωσης και σε ασθενείς με συμπτώματα που υποδηλώνουν μεταβολική οξέωση θα πρέπει να πραγματοποιούνται κατάλληλη αξιολόγηση και παρακολούθηση των επιπέδων διττανθρακικών στον ορό. Αν η μεταβολική οξέωση προχωρήσει και επιμένει, θα πρέπει να μελετηθεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή διακοπής του Zonéggran (με προοδευτική διακοπή ή μείωση της θεραπευτικής δόσης) επειδή μπορεί να αναπτυχθεί οστεοπενία.

Αν αποφασιστεί να συνεχιστεί η χορήγηση Zonéggran σε ασθενείς που εμφανίζουν επίμονη οξέωση, θα πρέπει να μελετηθεί το ενδεχόμενο θεραπείας με αλκαλικά.

Η μεταβολική οξέωση ενδέχεται να οδηγήσει σε υπεραμμωνιαμία, η οποία έχει αναφερθεί συνοδεία ή μη εγκεφαλοπάθειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ζονισαμίδη. Ο κίνδυνος υπεραμμωνιαμίας ενδέχεται να είναι αυξημένος σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν υπεραμμωνιαμία (π.χ. βαλπροϊκό οξύ), ή οι οποίοι εμφανίζουν διαταραχές του κύκλου ουρίας, ή μειωμένη μιτοχondριακή δραστηριότητα στο ήπαρ. Σε ασθενείς που εμφανίζουν ανεξήγητο λήθαργο ή μεταβολές της ψυχικής κατάστασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ζονισαμίδη, συνιστάται να εξετάζεται το ενδεχόμενο υπεραμμωνιακής εγκεφαλοπάθειας και να μετρώνται τα επίπεδα αμμωνίας.

Το Zonéggran θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ενήλικες ασθενείς στους οποίους συγχορηγείται θεραπεία με αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, όπως η τοπιραμάτη ή η ακεταζολαμίδη, καθότι υπάρχουν ανεπαρκή στοιχεία που να αποκλείουν οποιαδήποτε φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 Παιδιατρικός πληθυσμός και παράγραφο 4.5).

Θερμοπληξία

Αναφέρθηκαν περιστατικά μειωμένης εφίδρωσης και αυξημένης θερμοκρασίας σώματος κυρίως σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4 Παιδιατρικός πληθυσμός για πλήρη προειδοποίηση). Θα πρέπει να ασκείται προσοχή σε ενήλικες όταν το ZONEGRAN συνταγογραφείται μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία προδιαθέτουν τους ασθενείς για διαταραχές που σχετίζονται με τη θερμότητα: αυτά περιλαμβάνουν τους αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης και φαρμακευτικά προϊόντα με αντιχολινεργική δράση (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 Παιδιατρικός πληθυσμός).

Παγκρεατίτιδα

Σε ασθενείς που παίρνουν ZONEGRAN και που αναπτύσσουν κλινικά σημεία και συμπτώματα παγκρεατίτιδας, συνιστάται η παρακολούθηση των παγκρεατικών επιπέδων λιπάσης και αμυλάσης. Εάν είναι εμφανής η παρουσία παγκρεατίτιδας, και στην απουσία άλλης έκδηλης αιτίας, συνιστάται όπως μελετηθεί το ενδεχόμενο διακοπής του ZONEGRAN και έναρξης κατάλληλης αγωγής.

Ραβδομύλυση

Σε ασθενείς που παίρνουν ZONEGRAN, και οι οποίοι παρουσιάζουν σοβαρό μυϊκό πόνο ή/και αδυναμία με ή χωρίς πυρετό, συνιστάται η αξιολόγηση των δεικτών μυϊκής βλάβης, περιλαμβανομένων των επιπέδων κρεατινοφωσφοκινάσης και αλδολάσης ορού. Αν τα επίπεδα είναι αυξημένα, στην απουσία οποιασδήποτε άλλης εμφανούς αιτίας όπως τραύματος ή κρίσεις γενικευμένης επιληψίας, συνιστάται όπως μελετηθεί το ενδεχόμενο διακοπής του ZONEGRAN και έναρξης κατάλληλης αγωγής.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια θεραπείας με ZONEGRAN και για ένα μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6). Το ZONEGRAN δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο και μόνο εάν το δυνητικό όφελος θεωρείται ότι δικαιολογεί τον κίνδυνο στο έμβρυο. Θα πρέπει να παρέχονται ιατρικές συμβουλές από ειδικούς σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία με ζονισαμίδη και είναι σε αναπαραγωγική ηλικία. Η γυναίκα θα πρέπει να είναι πλήρως ενημερωμένη και να κατανοεί τις πιθανές επιδράσεις του ZONEGRAN στο έμβρυο και θα πρέπει να συζητηθεί με την ασθενή η σχέση αυτών των κινδύνων με τα οφέλη, πριν από την έναρξη της θεραπείας. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με ZONEGRAN σε μία γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ελέγχου εγκυμοσύνης. Οι γυναίκες που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να συναντηθούν με τους ειδικούς που τις παρακολουθούν για την επανεκτίμηση της θεραπείας με ZONEGRAN και την εξέταση του ενδεχόμενου χρήσης άλλων επιλογών θεραπείας πριν από τη σύλληψη και πριν από τη διακοπή της αντισύλληψης. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευθούν να επικοινωνήσουν αμέσως με το γιατρό τους εάν μείνουν έγκυες ή νομίζουν ότι μπορεί να είναι έγκυες και λαμβάνουν θεραπεία με ZONEGRAN. Γιατροί οι οποίοι χορηγούν θεραπεία με ZONEGRAN θα πρέπει να βεβαιωθούν ότι οι ασθενείς τους είναι πλήρως ενημερωμένες σχετικά με την ανάγκη χρήσης κατάλληλης αποτελεσματικής αντισύλληψης, και θα πρέπει να χρησιμοποιούν την κλινική τους κρίση όταν αξιολογούν κατά πόσο τα από του στόματος αντισυλληπτικά (oral contraceptives - OCs), ή οι δόσεις των συστατικών των από του στόματος αντισυλληπτικών είναι επαρκή με βάση την κλινική κατάσταση της κάθε μεμονωμένης ασθενούς.

Σωματικό βάρος

Το ZONEGRAN μπορεί να προκαλέσει απώλεια βάρους. Εάν ένας ασθενής χάνει βάρος ή είναι λιποβαρής ενώ παίρνει αυτό το φάρμακο, μπορεί να μελετηθεί το ενδεχόμενο χορήγησης διατροφικού συμπληρώματος ή αύξησης της πρόσληψης τροφής. Εάν επέλθει σημαντική ανεπιθύμητη απώλεια βάρους, θα πρέπει να μελετηθεί το ενδεχόμενο διακοπής του ZONEGRAN. Η απώλεια βάρους είναι ενδεχομένως πιο σοβαρή σε παιδιά (βλ. παράγραφο 4.4 Παιδιατρικός πληθυσμός).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι προειδοποιήσεις και οι προφυλάξεις που αναφέρονται παραπάνω ισχύουν επίσης για τους εφήβους και τους παιδιατρικούς ασθενείς. Οι προειδοποιήσεις και οι προφυλάξεις που αναφέρονται παρακάτω σχετίζονται περισσότερο με τους παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς.

Θερμοπληξία και αφυδάτωση

Πρόληψη υπερθέρμανσης και αφυδάτωσης σε παιδιά

Το Zonéggran μπορεί να προκαλέσει μείωση στην εφίδρωση και θερμοπληξία σε παιδιά, οι οποίες εάν δεν αντιμετωπισθούν μπορούν να οδηγήσουν σε εγκεφαλική βλάβη και θάνατο. Τα παιδιά διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο, ειδικά σε περίοδο ζέστης.

Όταν ένα παιδί παίρνει το Zonéggran:

- Το παιδί θα πρέπει να παραμένει δροσερό, ειδικά σε περίοδο ζέστης
- Το παιδί πρέπει να αποφεύγει τη βαριά άσκηση, ειδικά σε περίοδο ζέστης
- Το παιδί πρέπει να πίνει άφθονο κρύο νερό
- Το παιδί δεν πρέπει πάρει οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα:

αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης (όπως η τοπιραμάτη και η ακεταζολαμίδη) και αντιχολινεργικοί παράγοντες (όπως η κλομιπραμίνη, η υδροξυζίνη, η διφαινυδραμίνη, η αλοπεριδόλη, η ιμιπραμίνη και η οξυβουτυνίνη).

ΕΑΝ ΣΥΜΒΕΙ ΟΠΟΙΟΔΗΠΟΤΕ ΑΠΟ ΤΑ ΠΑΡΑΚΑΤΩ, ΤΟ ΠΑΙΔΙ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗ:

Το παιδί αισθάνεται το δέρμα πολύ ζεστό, με ελάχιστη ή καμία εφίδρωση, ή έχει σύγχυση ή μυϊκές κράμπες, ή ο καρδιακός παλμός ή η αναπνοή του παιδιού γίνεται γρήγορος/γρήγορη.

- Πηγαίνετε το παιδί σε ένα δροσερό, σκιερό μέρος
- Διατηρήστε το δέρμα του παιδιού δροσερό με νερό
- Δώστε στο παιδί να πει κρύο νερό

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις μειωμένης εφίδρωσης και αυξημένης θερμοκρασίας σώματος, κυρίως σε παιδιατρικούς ασθενείς. Σε ορισμένες περιπτώσεις διαγνώστηκε θερμοπληξία για την οποία απαιτήθηκε εισαγωγή και θεραπεία σε νοσοκομείο. Έχει αναφερθεί θερμοπληξία για την οποία απαιτήθηκε εισαγωγή και θεραπεία σε νοσοκομείο και η οποία οδήγησε σε θάνατο. Οι πλείστες αναφορές έγιναν κατά τη διάρκεια περιόδων θερμού καιρού. Οι γιατροί θα πρέπει να συζητήσουν με τους ασθενείς και τους φροντιστές τους σχετικά με την ενδεχόμενη σοβαρότητα της θερμοπληξίας, τις καταστάσεις στις οποίες μπορεί να οδηγήσει, καθώς και τις ενέργειες που πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση σημείων ή συμπτωμάτων. Οι ασθενείς ή οι φροντιστές τους πρέπει να προειδοποιούνται όπως φροντίζουν να παίρνουν υγρά και να αποφεύγουν την έκθεση σε υπερβολικές θερμοκρασίες και έντονη σωματική άσκηση, ανάλογα με την κατάσταση του ασθενούς. Οι συνταγογράφοντες γιατροί θα πρέπει να επιστήσουν την προσοχή των παιδιατρικών ασθενών και των γονέων/ φροντιστών τους στις συμβουλές στο Φύλλο Οδηγιών σχετικά με την πρόληψη της θερμοπληξίας και της υπερθέρμανσης σε παιδιά, όπως προβλέπεται. Σε περίπτωση σημείων ή συμπτωμάτων αφυδάτωσης, ολιγοΐδρωσης ή αυξημένης θερμοκρασίας σώματος, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του Zonéggran.

Το Zonéggran δεν θα πρέπει να συγχωρηγείται σε παιδιατρικούς ασθενείς με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία προδιαθέτουν τους ασθενείς για διαταραχές που σχετίζονται με τη θερμότητα: αυτά περιλαμβάνουν τους αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης και φαρμακευτικά προϊόντα με αντιχολινεργική δράση.

Σωματικό βάρος

Η απώλεια βάρους που οδηγεί σε επιδείνωση της γενικής κατάστασης και αποτυχία λήψης της αντιεπιληπτικής αγωγής έχει σχετιστεί με μοιραία έκβαση (βλ. παράγραφο 4.8). Το Zonéggran δεν

συνιστάται για παιδιατρικούς ασθενείς που είναι λιποβαρείς [ορισμός σύμφωνα με τις ηλικιακά προσαρμοσμένες κατηγορίες του ΔΜΣ του WHO (Π.Ο.Υ.)] ή έχουν μειωμένη όρεξη.

Η συχνότητα εμφάνισης μειωμένου σωματικού βάρους είναι σταθερή σε όλες τις ηλικιακές ομάδες (βλ. παράγραφο 4.8). Ωστόσο, δεδομένης της ενδεχόμενης σοβαρότητας της απώλειας βάρους στα παιδιά, το βάρος θα πρέπει να παρακολουθείται σε αυτό τον πληθυσμό. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο λήψης ενός συμπληρώματος διατροφής ή αυξημένης πρόσληψης τροφής εάν ο ασθενής αδυνατεί να πάρει βάρος σύμφωνα με τα διαγράμματα ανάπτυξης, διαφορετικά το Zonogran θα πρέπει να διακοπεί.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 20 kg. Ως εκ τούτου, παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω και με σωματικό βάρος κάτω των 20 kg, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή. Η μακροχρόνια επίδραση της απώλειας βάρους στην ανάπτυξη και εξέλιξη στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι άγνωστη.

Μεταβολική οξέωση

Ο κίνδυνος μεταβολικής οξέωσης λόγω ζονισαμίδης φαίνεται να είναι πιο συχνός και σοβαρός σε παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς. Θα πρέπει να πραγματοποιούνται κατάλληλη αξιολόγηση και παρακολούθηση των επιπέδων των διττανθρακικών στον ορό σε αυτό τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.4 – Μεταβολική οξέωση για πλήρη προειδοποίηση, βλ. παράγραφο 4.8 για τη συχνότητα εμφάνισης χαμηλών διττανθρακικών). Η μακροχρόνια επίδραση των χαμηλών επιπέδων διττανθρακικών στην ανάπτυξη και εξέλιξη είναι άγνωστη.

Το Zonogran δεν θα πρέπει να συγχωρηγείται σε παιδιατρικούς ασθενείς με άλλους αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, όπως η τοπιραμάτη και η ακεταζολαμίδα (βλ. παράγραφο 4.5).

Νεφρόλιθοι

Νεφρόλιθοι έχουν εμφανιστεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4 Νεφρόλιθοι για πλήρη προειδοποίηση). Μερικοί ασθενείς, ειδικά εκείνοι με προδιάθεση για νεφρολιθίαση, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού νεφρολίων και συναφών σημείων και συμπτωμάτων όπως κωλικό του νεφρού, άλγος στα νεφρά ή πόνο στα πλευρά. Η νεφρολιθίαση μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια νεφρική βλάβη. Στους παράγοντες κινδύνου για νεφρολιθίαση περιλαμβάνονται προηγούμενος σχηματισμός λίθων, ιατρικό ιστορικό νεφρολιθίασης και υπερασβεστιουρία. Κανένας από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου δεν μπορεί να προβλέψει αξιόπιστα το σχηματισμό λίθων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ζονισαμίδα.

Η αύξηση της πρόσληψης υγρών και της παραγωγής ούρων μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του κινδύνου σχηματισμού λίθων, ιδιαίτερα στους ασθενείς με προδιάθεση σε παράγοντες κινδύνου. Υπερηχογράφημα νεφρών θα πρέπει να πραγματοποιείται, κατά την κρίση του ιατρού. Σε περίπτωση που εντοπιστούν νεφρόλιθοι, το Zonogran θα πρέπει να διακοπεί.

Ηπατική δυσλειτουργία

Αυξημένα επίπεδα ηπατοχολικών παραμέτρων όπως η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST), η γ-γλουταμυλοτρανσφεράση (GGT) και η χολερυθρίνη έχουν εμφανιστεί σε παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς, χωρίς οποιαδήποτε σταθερή ακολουθία στις παρατηρήσεις τιμών μεγαλύτερων του ανώτερου φυσιολογικού ορίου. Εν τούτοις, εάν ένα ηπατικό συμβάν είναι ύποπτο, θα πρέπει να αξιολογείται η ηπατική λειτουργία και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του Zonogran.

Νόσηση

Η νοητική διαταραχή σε ασθενείς που πάσχουν από επιληψία έχει σχετιστεί με την υποκείμενη παθολογία ή/ και τη χορήγηση αντιεπιληπτικής θεραπείας. Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ζονισαμίδης που διεξήχθη σε παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς, το ποσοστό των ασθενών με νοητική διαταραχή ήταν αριθμητικά μεγαλύτερο στην ομάδα της ζονισαμίδης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Έκδοχα

Τα σκληρά καψάκια Zonegran 100 mg περιέχουν μια κίτρινη χρωστική ουσία που ονομάζεται sunset yellow FCF (E110) και μια κόκκινη χρωστική ουσία που ονομάζεται allura red AC (E129), οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση του Zonegran στα ένζυμα του κυτοχρώματος P450

Μελέτες *in vitro* με χρήση μικροσωμάτων ανθρώπινου ήπατος έδειξαν καθόλου ή μικρή (<25%) αναστολή των ισοενζύμων 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ή 3A4 του κυτοχρώματος P450 σε επίπεδα ζονισαμίδης περίπου διπλάσια ή μεγαλύτερα από τις κλινικώς συναφείς ελεύθερες συγκεντρώσεις ορού. Συνεπώς, το Zonegran δεν αναμένεται να επηρεάσει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες άλλων φαρμακευτικών προϊόντων μέσω μηχανισμών με τη διαμεσολάβηση του κυτοχρώματος P450, όπως καταδείχθηκε για την καρβαμαζεπίνη, τη φαινυτοΐνη, την αιθυνυλοιστραδιόλη και τη δεσιπραμίνη *in vivo*.

Πιθανότητα το Zonegran να επηρεάσει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Σε επιληπτικούς ασθενείς, η χορήγηση του Zonegran σε σταθερή κατάσταση δεν οδήγησε σε κλινικώς συναφείς φαρμακοκινητικές επιδράσεις στην καρβαμαζεπίνη, τη λαμοτριγίνη, τη φαινυτοΐνη ή το βαλπροϊκό νάτριο.

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Σε κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε υγιή άτομα, η χορήγηση του Zonegran σε σταθερή κατάσταση δεν επηρέασε τις συγκεντρώσεις αιθυνυλοιστραδιόλης ή νορεθιστερόνης στον ορό σε συνδυασμένο από του στόματος αντισυλληπτικό.

Αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης

Το Zonegran θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, όπως είναι η τοπιραμάτη και η ακεταζολαμίδα, γιατί δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να αποκλειστεί μια πιθανή φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση (βλ. παράγραφο 4.4).

Το Zonegran δεν θα πρέπει να συγχρηγείται σε παιδιατρικούς ασθενείς με άλλους αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, όπως η τοπιραμάτη και η ακεταζολαμίδα (βλ. παράγραφο 4.4 Παιδιατρικός πληθυσμός).

Υπόστρωμα της P-gp

Μια μελέτη *in vitro* δείχνει ότι η ζονισαμίδα είναι ένας ασθενής αναστολέας της P-gp (MDR1) με IC₅₀ 267 μmol/l και υπάρχει η θεωρητική πιθανότητα ότι η ζονισαμίδα επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των ουσιών, οι οποίες είναι υποστρώματα της P-gp. Συνιστάται προσοχή όταν ξεκινά ή σταματά η χορήγηση θεραπείας με ζονισαμίδα ή όταν αλλάζει η δόση ζονισαμίδης σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα της P-gp (π.χ. διγοξίνη, κινιδίνη).

Δυννητικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το Zonegran

Σε κλινικές μελέτες η συγχρηγήση της λαμοτριγίνης δεν είχε εμφανή επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ζονισαμίδης. Ο συνδυασμός του Zonegran με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε ουρολιθίαση ενδέχεται να ενισχύσει τον κίνδυνο ανάπτυξης νεφρολιθών, συνεπώς η συγχρηγήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να αποφεύγεται.

Η ζονισαμίδη μεταβολίζεται εν μέρει από το CYP3A4 (αναγωγική σχέση), καθώς και από τις N-ακετυλ-τρανσφεράσες σε συνδυασμό με το γλυκουρονικό οξύ. Συνεπώς, ουσίες οι οποίες επάγουν ή αναστέλλουν αυτά τα ένζυμα μπορεί να επηρεάσουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ζονισαμίδης:

- Επαγωγή ενζύμων: Η έκθεση στη ζονισαμίδη είναι χαμηλότερη σε επιληπτικούς ασθενείς που λαμβάνουν παράγοντες επαγωγής του ενζύμου CYP3A4 όπως είναι η φαινυτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη και η φαινοβαρβιτόνη. Αυτές οι επιδράσεις ενδεχομένως να μην έχουν κλινική σημασία όταν το Zonéggran προστίθεται σε υφιστάμενη θεραπεία. Ωστόσο, μπορεί να επέλθουν αλλαγές στις συγκεντρώσεις της ζονισαμίδης εάν αποσυρθεί η συγχορήγηση αντιεπιληπτικών επαγωγέων του CYP3A4 ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων, ρυθμιστεί ή ξεκινήσει η χορήγηση δόσης, και πιθανό να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης του Zonéggran. Η ριφαμπικίνη είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του ενζύμου CYP3A4. Εάν είναι απαραίτητη η συγχορήγηση, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η δόση του Zonéggran και άλλων υποστρωμάτων του CYP3A4 να ρυθμίζεται αν είναι αναγκαίο.
- Αναστολή του CYP3A4: Με βάση τα κλινικά στοιχεία, γνωστοί ειδικοί και μη ειδικοί αναστολείς του CYP3A4 φαίνεται να μην έχουν οποιαδήποτε κλινικώς συναφή επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους έκθεσης στη ζονισαμίδη. Η χορήγηση δοσολογίας σε σταθερή κατάσταση είτε κετοκοναζόλης (400 mg/ημέρα) είτε σιμετιδίνης (1200 mg/ημέρα) δεν είχε καμία κλινικώς συναφή επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες εφάπαξ δόσης ζονισαμίδης χορηγούμενης σε υγιή άτομα. Συνεπώς, η τροποποίηση της δοσολογίας του Zonéggran δεν θα πρέπει να είναι αναγκαία όταν συγχορηγείται με γνωστούς αναστολείς του ενζύμου CYP3A4.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zonéggran και για ένα μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Το Zonéggran δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο και μόνο εάν το δυνητικό όφελος θεωρείται ότι δικαιολογεί τον κίνδυνο στο έμβryo. Θα πρέπει να παρέχονται συμβουλές από ειδικούς γιατρούς σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που λαμβάνουν θεραπεία με ζονισαμίδη. Η γυναίκα θα πρέπει να είναι πλήρως ενημερωμένη και να κατανοεί τις πιθανές επιδράσεις του Zonéggran στο έμβryo και θα πρέπει να συζητηθεί η σχέση αυτών των κινδύνων με τα οφέλη, πριν από την έναρξη της θεραπείας. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ελέγχου εγκυμοσύνης σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πριν από την έναρξη της θεραπείας με ζονισαμίδη.

Οι γυναίκες που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να συναντηθούν με τους ειδικούς που τις παρακολουθούν για την επανεκτίμηση της θεραπείας με ζονισαμίδη και την εξέταση του ενδεχόμενου χρήσης άλλων επιλογών θεραπείας πριν από τη σύλληψη και πριν από τη διακοπή της αντισύλληψης.

Όπως συμβαίνει με όλα τα αντιεπιληπτικά φάρμακα, η ξαφνική διακοπή της ζονισαμίδης θα πρέπει να αποφεύγεται, καθότι αυτό μπορεί να οδηγήσει σε επανεμφανίσεις επιληπτικών σπασμών που θα μπορούσαν να έχουν σοβαρές επιπτώσεις τόσο για τη γυναίκα όσο και για το αγέννητο παιδί. Ο κίνδυνος συγγενών ανωμαλιών αυξάνεται κατά έναν παράγοντα 2 ή 3 στους απογόνους μητέρων στις οποίες χορηγήθηκε αντιεπιληπτικό φαρμακευτικό προϊόν. Οι πιο συχνά αναφερθείσες συγγενείς ανωμαλίες είναι λαγώχειλο, καρδιαγγειακές δυσμορφίες και ανώμαλη ανάπτυξη του νευρικού σωλήνα. Η χορήγηση θεραπείας με πολλαπλά αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να συσχετίζεται με πιο αυξημένο κίνδυνο συγγενών διαμαρτιών απ' ό,τι η μονοθεραπεία.

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Zonegran σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Στον άνθρωπο, ο ενδεχόμενος κίνδυνος μείζονων συγγενών διαμαρτιών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών είναι άγνωστος.

Δεδομένα από μια μελέτη μητρώου καταγραφής υποδεικνύουν μια αύξηση στο ποσοστό των μωρών που γεννιούνται με χαμηλό σωματικό βάρος (LBW), πρόωρα ή μικρά για την ηλικία κύησης (SGA). Αυτές οι αυξήσεις κυμαίνονται από περίπου 5% έως 8% για το LBW, από περίπου 8% έως 10% για τον πρόωρο τοκετό και από περίπου 7% έως 12% για SGA, όλα τα παραπάνω σε σύγκριση με μητέρες που έλαβαν μονοθεραπεία με λαμοτριγίνη.

Το Zonegran δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο και μόνο εάν το δυνητικό όφελος θεωρείται ότι δικαιολογεί τον κίνδυνο στο έμβρυο. Εάν συνταγογραφηθεί το Zonegran κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται πλήρως σχετικά με την ενδεχόμενη βλάβη που μπορεί να προκληθεί στο έμβρυο, ενώ συνιστάται η χρήση της ελάχιστης αποτελεσματικής δόσης, μαζί με προσεκτική παρακολούθηση.

Θηλασμός

Η ζονισαμίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα είναι παρόμοιες με το μητρικό πλάσμα. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με Zonegran. Λόγω του μεγάλου χρόνου κατακράτησης της ζονισαμίδης στον οργανισμό, ο θηλασμός δεν πρέπει να επαναρχίσει εάν δεν περάσει ένας μήνας από τη συμπλήρωση της θεραπείας με Zonegran.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τις επιδράσεις της ζονισαμίδης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αλλαγές στις παραμέτρους γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, δεδομένου ότι μερικοί ασθενείς μπορεί να αισθανθούν υπνηλία ή δυσκολία στη συγκέντρωση, ιδιαίτερα νωρίς στην αρχή της θεραπείας ή μετά από μια αύξηση της δόσης, πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς να δίνουν ιδιαίτερη προσοχή κατά τη διάρκεια δραστηριοτήτων που απαιτούν υψηλό βαθμό επαγρύπνησης, π.χ. οδήγηση ή χειρισμός μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το Zonegran χορηγήθηκε σε πέραν των 1.200 ασθενών σε κλινικές μελέτες, από τους οποίους περισσότεροι από 400 έλαβαν Zonegran για τουλάχιστον 1 χρόνο. Επιπρόσθετα, υπάρχει εκτεταμένη εμπειρία με τη χρήση της ζονισαμίδης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά στην Ιαπωνία από το 1989 και στις ΗΠΑ από το 2000.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το Zonegran είναι ένα παράγωγο της βενζισοξαζόλης, το οποίο περιέχει μια ομάδα σουλφοναμίδης. Στις σοβαρές ανοσολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ομάδα σουλφοναμιδών περιλαμβάνονται εξάνθημα, αλλεργική αντίδραση και μείζονες αιματολογικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένης της απλαστικής αναιμίας, που πολύ σπάνια μπορούν να είναι θανατηφόρες (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ελεγχόμενες μελέτες πρόσθετης θεραπείας ήταν υπνηλία, ζάλη και ανορεξία. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενης μονοθεραπείας δοκιμή που συνέκρινε τη ζονισαμίδα με την καρβαμαζεπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης ήταν μειωμένο διττανθρακικό, μειωμένη όρεξη και μειωμένο σωματικό βάρος. Η συχνότητα εμφάνισης σημαντικά μη φυσιολογικού χαμηλού διττανθρακικού στον ορό (μείωση σε λιγότερο από 17 mEq/l και κατά περισσότερο από 5 mEq/l) ήταν 3,8%. Η συχνότητα εμφάνισης έντονων μειώσεων στο σωματικό βάρος της τάξης του 20% ή περισσότερο ήταν 0,7%.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το Zonéggran και που προέρχονται από κλινικές μελέτες και την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών παρουσιάζεται σύμφωνα με τον ακόλουθο πίνακα:

Πολύ συχνές	≥ 1/10
Συχνές	≥ 1/100 έως < 1/10
Όχι συχνές	≥ 1/1.000 έως < 1/100
Σπάνιες	≥ 1/10.000 έως < 1/1.000
Πολύ σπάνιες	< 1/10.000
Μη γνωστές	δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

Πίνακας 4 Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το Zonéggran και που προέρχονται από κλινικές μελέτες πρόσθετης χρήσης και την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά

Κατηγορία /οργανικό σύστημα (ορολογία κατά MedDRA)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Πνευμονία Ουρολοίμωξη	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Εκχύμωση		Ακοκκιοκυτταραιμία Απλαστική αναιμία Λευκοκυττάρωση Λευκοπενία Λεμφαδενοπάθεια Πανκυτταροπενία Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία		Σύνδρομο υπερευαισθησίας προκληθέν από φάρμακα Φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία		Υποκαλιαιμία	Μεταβολική οξέωση Νεφρική σωληναριακή οξείδωση

Κατηγορία /οργανικό σύστημα (ορολογία κατά MedDRA)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες
Ψυχιατρικές διαταραχές	Διέγερση Ευερεθιστότητα Συγχυτική κατάσταση Κατάθλιψη	Συναισθηματική αστάθεια Άγχος Αϋπνία Ψυχωσικές διαταραχές	Θυμός Επιθετικότητα Ιδεασμός αυτοκτονίας Απόπειρα αυτοκτονίας	Ψευδαίσθηση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Αταξία Ζάλη Επηρεασμένη μνήμη Υπνηλία	Βραδυφρενία Διαταραχή στην προσοχή Νυσταγμός Παραίσθησία Διαταραχή λόγου Τρόμος	Σπασμοί	Αμνησία Κώμα Κρίσεις γενικευμένης επιληψίας Μυασθενικό σύνδρομο Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο Status epilepticus
Οφθαλμικές διαταραχές	Διπλωπία			Γλαύκωμα κλειστής γωνίας Πόνος του οφθαλμού Μυωπία Όραση θαμπή Οπτική οξύτητα μειωμένη
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				Δύσπνοια Πνευμονία από εισρόφιση Διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος Πνευμονίτιδα από υπερευαισθησία
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Κοιλιακό άλγος Δυσκοιλιότητα Διάρροια Δυσπεψία Ναυτία	Έμετος	Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Χολοκυστίτιδα Χολολιθίαση	Ηπατοκυτταρική βλάβη
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα Κνησμός Αλωπεκία		Ανίδρωση Πολύμορφο ερύθημα Σύνδρομο Stevens-Johnson Τοξική επιδερμική νεκρόλυση

Κατηγορία /οργανικό σύστημα (ορολογία κατά MedDRA)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				Ραβδομύλωση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Νεφρολιθίαση	Λίθος των ουροφόρων οδών	Υδρονέφρωση Νεφρική ανεπάρκεια Μη φυσιολογικά ούρα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση Ασθένεια τύπου γρίπης Πυρεξία Περιφερικό οίδημα		
Παρακλινικές εξετάσεις	Μειωμένο διττανθρακικό	Σωματικό βάρος μειωμένο		Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος Αυξημένη κρεατινίνη αίματος Αυξημένη ουρία αίματος Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών				Θερμοπληξία

Επιπλέον, έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά Αιφνίδιου Θανάτου Άγνωστης Αιτιολογίας σε Ασθενείς με Επιληψία (Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients (SUDEP)) που λάμβαναν Zonogran.

Πίνακας 5 Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενης μονοθεραπείας δοκιμή που συνέκρινε τη ζονισαμίδη με την καρβαμαζεπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κατηγορία /οργανικό σύστημα (ορολογία κατά MedDRA†)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Ουρολοίμωξη Πνευμονία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Λευκοπενία Θρομβοπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μειωμένη όρεξη	Υποκαλιαιμία

Κατηγορία /οργανικό σύστημα (ορολογία κατά MedDRA†)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές		Διέγερση Κατάθλιψη Αϋπνία Συναισθηματική αστάθεια Άγχος	Συγχυτική κατάσταση Οξεία ψύχωση Επιθετικότητα Ιδεασμός αυτοκτονίας Παραισθήσεις
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Αταξία Ζάλη Επηρεασμένη μνήμη Υπνηλία Βραδυφρενία Διαταραχή στην προσοχή Παραισθησία	Νυσταγμός Διαταραχή λόγου Τρόμος Σπασμοί
Οφθαλμικές διαταραχές		Διπλωπία	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Δυσκοιλιότητα Διάρροια Δυσπεψία Ναυτία Έμετος	Κοιλιακό άλγος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Οξεία χολοκυστίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα	Κνησμός Εκχύμωση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση Πυρεξία Ευερεθιστότητα	
Παρακλινικές εξετάσεις	Μειωμένο διττανθρακικό	Σωματικό βάρος μειωμένο Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	Μη φυσιολογική ανάλυση ούρων

† MedDRA έκδοση 13.1

Επιπρόσθετες πληροφορίες για ειδικές ομάδες πληθυσμού:

Ηλικιωμένοι

Μια συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων ασφάλειας σε 95 ηλικιωμένα άτομα έδειξε μια σχετικά υψηλότερη συχνότητα αναφοράς περιφερικού οιδήματος και κνησμού σε σχέση με τον ενήλικο πληθυσμό.

Η ανασκόπηση των δεδομένων μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά υποδεικνύει ότι ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω ανέφεραν υψηλότερη συχνότητα των παρακάτω συμβαμάτων από το γενικό πληθυσμό: σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) και σύνδρομο υπερευαισθησίας προκληθέν από φάρμακα (DIHS).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών της ζονισαμίδης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες ήταν σύμφωνο με εκείνο των ενηλίκων. Μεταξύ των 465 ατόμων στη βάση δεδομένων παιδιατρικής ασφάλειας (συμπεριλαμβανομένων 67 επιπλέον ατόμων από τη φάση επέκτασης της ελεγχόμενης κλινικής δοκιμής) υπήρξαν 7 θάνατοι (1,5%, 14,6/1.000 άτομο-χρόνια): 2 περιστατικά επιληπτικής κατάστασης, ένα εκ των οποίων σχετιζόταν με σοβαρή απώλεια βάρους (10% εντός 3 μηνών) σε ένα λιποβαρές άτομο και επακόλουθη αποτυχία λήψης φαρμακευτικής αγωγής. 1 περιστατικό κάκωσης της κεφαλής/αιματώματος και 4 θάνατοι σε άτομα με προϋπάρχουσα λειτουργική νευρολογική ανεπάρκεια για διάφορες αιτίες (2 περιστατικά σηψαιμίας που προκαλείται από πνευμονία/ανεπάρκειας οργάνων, 1 αιφνίδιο θάνατο άγνωστης αιτιολογίας σε ασθενείς με επιληψία (SUDEP) και 1 κάκωσης της κεφαλής). Συνολικά, το 70,4% των παιδιατρικών ατόμων που έλαβε ZNS στην ελεγχόμενη μελέτη ή την ανοικτή επέκτασή της είχε τουλάχιστον μία μέτρηση διττανθρακικών προκύπτουσα από τη θεραπεία κάτω από 22 mmol/L. Η διάρκεια των μετρήσεων χαμηλών διττανθρακικών ήταν επίσης μεγάλη (διάμεση 188 μέρες).

Μια συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων ασφάλειας σε 420 παιδιατρικά άτομα (183 άτομα ηλικίας 6 έως 11 ετών και 237 άτομα ηλικίας 12 έως 16 ετών με μέση διάρκεια έκθεσης περίπου 12 μήνες) έχει δείξει μια σχετικά υψηλότερη συχνότητα αναφοράς πνευμονίας, αφυδάτωσης, μειωμένης εφίδρωσης, μη φυσιολογικών δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας, μέσης ωτίτιδας, φαρυγγίτιδας, παραρρινοκολπίτιδας και λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, βήχα, επίσταξης και ρινίτιδας, κοιλιακού άλγους, εμέτου, εξανθήματος και εκζέματος, και πυρετού σε σύγκριση με τον πληθυσμό των ενηλίκων (ιδιαίτερα σε άτομα ηλικίας κάτω των 12 ετών) και, σε χαμηλή συχνότητα εμφάνισης, αμνησίας, αυξημένης κρεατινίνης, λεμφαδενοπάθειας και θρομβοπενίας. Η συχνότητα εμφάνισης μείωσης του σωματικού βάρους της τάξης του 10% ή παραπάνω ήταν 10,7% (βλ. παράγραφο 4.4). Σε ορισμένες περιπτώσεις μείωσης του βάρους υπήρξε καθυστέρηση στη μετάβαση στο επόμενο στάδιο κατά Tanner και την ωρίμανση των οστών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπήρξαν περιστατικά τυχαίας και εκ προθέσεως υπερδοσολογίας σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι υπερδοσολογίες ήταν ασυμπτωματικές, ιδιαίτερα εκεί όπου η έμεση ή η πλύση στομάχου ήταν άμεση. Σε άλλες περιπτώσεις, μετά την υπερδοσολογία ακολούθησαν συμπτώματα όπως υπνηλία, ναυτία, γαστρίτιδα, νυσταγμός, μυόκλωνος, κώμα, βραδυκαρδία, μειωμένη νεφρική λειτουργία, υπόταση και αναπνευστική καταστολή. Υψηλή συγκέντρωση ζονισαμίδης πλάσματος της τάξης του 100,1 µg/ml, καταγράφηκε περίπου 31 ώρες μετά τη λήψη υπερδοσολογίας Zonéggran και κλοναζεπάμης από έναν ασθενή. Ο ασθενής ήταν σε κωματώδη κατάσταση και είχε αναπνευστική καταστολή, αλλά ανέκτησε τη συνείδησή του πέντε μέρες αργότερα και δεν παρουσίασε κανένα επακόλουθο.

Αγωγή

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ειδικά αντίδοτα για την υπερδοσολογία με Zonéggran. Κατόπιν πιθανολογούμενης πρόσφατης υπερδοσολογίας, μπορεί να ενδείκνυται κένωση του στομάχου με πλύση στομάχου ή με την πρόκληση εμέτου λαμβάνοντας τις συνήθεις προφυλάξεις προστασίας των

αεραγωγών. Ενδείκνυται γενική υποστηρικτική φροντίδα, καθώς και συχνή παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και στενή παρακολούθηση. Η ζονισαμίδη έχει μακρά περίοδο ημιζωής αποβολής και έτσι οι επιδράσεις της πιθανό να εμμένουν. Μολονότι η αιμοδιύλιση δεν μελετήθηκε επίσημα για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας, μείωσε ωστόσο τις συγκεντρώσεις ζονισαμίδης πλάσματος σε ασθενή με μειωμένη νεφρική λειτουργία και μπορεί να εξετασθεί ως αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας εάν ενδείκνυται κλινικώς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεπιληπτικά, άλλα αντιεπιληπτικά, κωδικός ATC: N03AX15

Η ζονισαμίδη είναι ένα παράγωγο της βενζισοξαζόλης. Είναι ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο με ήπια *in-vitro* δραστηριότητα της καρβονικής ανυδράσης. Χημικώς δεν σχετίζεται με άλλους αντιεπιληπτικούς παράγοντες.

Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης της ζονισαμίδης δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, αλλά φαίνεται να δρα σε διαύλους νατρίου κι ασβεστίου ευαίσθητους στην τάση, και ως εκ τούτου να διακόπτει τη συγχρονισμένη νευρωνική πυροδότηση, μειώνοντας την έκταση των εξόδων των επιληπτικών σπασμών και διακόπτοντας την επακόλουθη επιληπτική δραστηριότητα. Η ζονισαμίδη έχει επίσης μια ρυθμιστική επίδραση στην νευρωνική αναστολή με τη διαμεσολάβηση του GABA.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η αντισπασμωδική δραστηριότητα της ζονισαμίδης έχει αξιολογηθεί σε διαφορετικά μοντέλα, σε αρκετά είδη με προκλητούς ή εγγενείς σπασμούς, και η ζονισαμίδη φαίνεται να δρα ως αντιεπιληπτικό ευρέως φάσματος σε αυτά τα μοντέλα. Η ζονισαμίδη αποτρέπει τους μέγιστους σπασμούς που προέρχονται από ηλεκτροσόκ και περιορίζει το εύρος τους, καθώς και τη διάδοσή τους από το φλοιό του εγκεφάλου σε υποφλοιώδεις δομές και καταστέλλει τη δραστηριότητα επιληπτογενών εστιών. Ωστόσο, σε αντίθεση με τη φαινυτοΐνη και την καρβαμαζεπίνη, η ζονισαμίδη δρα κατά προτίμηση σε σπασμούς που ξεκινούν από το φλοιό του εγκεφάλου.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μονοθεραπεία σε εστιακές επιληπτικές κρίσεις, με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση

Η αποτελεσματικότητα της ζονισαμίδης ως μονοθεραπεία τεκμηριώθηκε σε μια διπλά τυφλή, παράλληλων ομάδων, μη κατωτερότητας σύγκριση με καρβαμαζεπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης (PR) σε 583 ενήλικα άτομα με νεοδιαγνωσθείσες εστιακές επιληπτικές κρίσεις με ή χωρίς δευτερογενείς γενικευμένες τονικοκλονικές επιληπτικές κρίσεις. Τα άτομα τιτλοδοτήθηκαν σε καρβαμαζεπίνη και ζονισαμίδη και έλαβαν θεραπεία διάρκειας έως και 24 μήνες, ανάλογα με την απόκριση. Τα άτομα τιτλοδοτήθηκαν στην αρχική δόση στόχο των 600 mg καρβαμαζεπίνης ή 300 mg ζονισαμίδης. Τα άτομα που εμφάνισαν μια επιληπτική κρίση τιτλοδοτήθηκαν στην επόμενη δόση στόχο, δηλαδή 800 mg καρβαμαζεπίνης ή 400 mg ζονισαμίδης. Τα άτομα που εμφάνισαν μια ακόμη επιληπτική κρίση τιτλοδοτήθηκαν στη μέγιστη δόση στόχο των 1200 mg καρβαμαζεπίνης ή 500 mg ζονισαμίδης. Τα άτομα που παρουσίασαν πλήρη απαλλαγή των κρίσεων για 26 εβδομάδες σε ένα επίπεδο δόσης στόχο συνέχισαν σε αυτή τη δόση για άλλες 26 εβδομάδες. Τα κύρια αποτελέσματα αυτής της μελέτης παρουσιάζονται σε αυτό τον πίνακα:

Πίνακας 6 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη Μονοθεραπείας 310

	Ζονισαμίδη	Καρβαμαζεπίνη		
n (ITT πληθυσμός)	281	300		
Πλήρης έλεγχος των επιληπτικών κρίσεων για έξι μήνες			Διαφορά	CI _{95%}
PP-πληθυσμός*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% , 3,1%
ITT-πληθυσμός	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% , 1,4%
≤ 4 επιληπτικές κρίσεις κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου των 3 μηνών	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% , 3,7%
> 4 επιληπτικές κρίσεις κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου των 3 μηνών	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% , 5,6%
Πλήρης έλεγχος των επιληπτικών κρίσεων για δώδεκα μήνες				
PP-πληθυσμός	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2% , 1,5%
ITT-πληθυσμός	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1% , 0,7%
≤ 4 επιληπτικές κρίσεις κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου των 3 μηνών	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% , 1,3%
> 4 επιληπτικές κρίσεις κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου των 3 μηνών	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% , 17,4%
Υπότυπος επιληπτικών κρίσεων (πλήρης έλεγχος των επιληπτικών κρίσεων για έξι μήνες - PP πληθυσμός)				
Όλες εστιακές	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% , 0,0%
Απλές εστιακές	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% , 14,7%
Σύνθετες εστιακές	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% , -5,9%
Όλες γενικευμένες τονικοκλονικές	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% , 6,0%
Δευτερογενείς τονικοκλονικές	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% , 7,1%
Γενικευμένες τονικοκλονικές	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% , 10,5%

PP = Πληθυσμός ανά πρωτόκολλο, ITT = Πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία

*Πρωτεύον τελικό σημείο

Πρόσθετη θεραπεία στην αντιμετώπιση των εστιακών επιληπτικών κρίσεων, με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση, σε ενήλικες ασθενείς

Σε ενήλικες, έχει καταδειχθεί αποτελεσματικότητα με το Zonéggran σε 4 διπλά τυφλές, ελεγχόμενες έναντι εικονικού φαρμάκου (placebo) μελέτες για περίοδο μέχρι 24 εβδομάδες με χορήγηση είτε μια είτε δύο φορές ημερησίως. Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι η διάμεση μείωση της συχνότητας των εστιακών επιληπτικών σπασμών σχετίζεται με τη δόση του Zonéggran με σταθερή αποτελεσματικότητα σε δόσεις των 300-500 mg την ημέρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Πρόσθετη θεραπεία στην αντιμετώπιση των εστιακών επιληπτικών κρίσεων, με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση, σε εφήβους και παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 ετών και άνω)

Σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 ετών και άνω), έχει καταδειχθεί αποτελεσματικότητα με τη ζονισαμίδη σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη έναντι εικονικού φαρμάκου (placebo) μελέτη, η οποία περιλάμβανε 207 άτομα και είχε διάρκεια θεραπείας έως και 24 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε 50% μείωση ή μεγαλύτερη από την αρχική τιμή στη συχνότητα επιληπτικών κρίσεων κατά την περίοδο 12 εβδομάδων σταθερής δόσης στο 50% των ατόμων που έλαβε θεραπεία με ζονισαμίδη και το 31% των ασθενών που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Θέματα ειδικής ασφάλειας που παρουσιάστηκαν στις παιδιατρικές μελέτες ήταν: μειωμένη όρεξη και απώλεια βάρους, μειωμένα επίπεδα διττανθρακικών, αυξημένος κίνδυνος νεφρολίων και αφυδάτωση. Όλες αυτές οι επιδράσεις και ειδικά η απώλεια βάρους μπορεί να έχουν βλαβερές επιπτώσεις στην ανάπτυξη και την εξέλιξη και μπορεί να οδηγήσουν σε γενική επιδείνωση της υγείας. Συνολικά, τα δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις στη μακροχρόνια ανάπτυξη και εξέλιξη είναι περιορισμένα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ζονισαμίδη απορροφάται σχεδόν πλήρως μετά την από του στόματος χορήγηση, γενικά φθάνοντας σε μέγιστες συγκεντρώσεις ορού ή πλάσματος εντός 2 ή 5 ωρών μετά τη χορήγηση της δόσης. Ο μεταβολισμός πρώτης διόδου πιστεύεται ότι είναι αμελητέος. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα εκτιμάται γύρω στο 100%. Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα δεν επηρεάζεται από την πρόσληψη τροφής, μολονότι πιθανό να καθυστερήσουν οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος και ορού.

Οι τιμές AUC (περιοχής κάτω από την καμπύλη) και C_{max} ζονισαμίδης αυξήθηκαν σχεδόν γραμμικά μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης πάνω από το δοσολογικό εύρος των 100-800 mg και μετά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων πάνω από το δοσολογικό εύρος των 100-400 mg μία φορά ημερησίως. Η αύξηση σε σταθερή κατάσταση ήταν ελαφρώς μεγαλύτερη από την αναμενόμενη με βάση τη δόση, πιθανό λόγω του κορεσμού δέσμευσης της ζονισαμίδης στα ερυθροκύτταρα. Επιτεύχθηκε σταθερή κατάσταση εντός 13 ημερών. Εμφανίζεται ελαφρώς μεγαλύτερη από την αναμενόμενη συσσώρευση σχετικά με την εφάπαξ δοσολογία.

Κατανομή

Η ζονισαμίδη δεσμεύεται κατά 40 - 50% στις πρωτεΐνες ανθρώπινου πλάσματος, και οι μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι αυτό δεν επηρεάζεται από την παρουσία διαφόρων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων (δηλ. φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτόνη, καρβαμαζεπίνη και βαλπροϊκό νάτριο). Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι κάπου 1,1 – 1,7 l/kg στους ενήλικες που δείχνει ότι η ζονισαμίδη κατανέμεται ευρέως στους ιστούς. Οι αναλογίες ερυθροκυττάρων/πλάσματος είναι κάπου 15 σε χαμηλές συγκεντρώσεις και κάπου 3 σε υψηλότερες συγκεντρώσεις.

Βιομετασχηματισμός

Η ζονισαμίδη μεταβολίζεται κυρίως μέσω της αναγωγικήςσχάσης του δακτυλίου βενζισοξαζόλης του μητρικού φαρμάκου από το ένζυμο CYP3A4 για να σχηματίσει 2-σουλφαμυλακετυλφαινόλη (SMAP) καθώς και από τη Ν-ακετυλίωση. Το μητρικό φάρμακο και η SMAP μπορούν επιπρόσθετα να υποστούν γλυκουρονιδίωση. Οι μεταβολίτες, οι οποίοι δεν ανιχνεύθηκαν στο πλάσμα, στερούνται αντισπασμωδικής δραστηριότητας. Δεν υπάρχει απόδειξη ότι η ζονισαμίδη επάγει το δικό της μεταβολισμό.

Αποβολή

Η φαινόμενη κάθαρση της ζονισαμίδης σε σταθερή κατάσταση μετά από χορήγηση από του στόματος είναι κάπου 0,70 l/h και η τελική ημιζωή αποβολής είναι περίπου 60 ώρες στην απουσία επαγωγέων του ενζύμου CYP3A4. Η ημιζωή αποβολής ήταν ανεξάρτητη της δόσης και δεν επηρεάστηκε από την επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Οι διακυμάνσεις στις συγκεντρώσεις ορού ή πλάσματος εντός του δοσολογικού διαστήματος είναι χαμηλές (<30%). Η κύρια οδός απέκκρισης των μεταβολιτών της ζονισαμίδης και του αμετάβλητου φαρμάκου είναι μέσω των ούρων. Η νεφρική κάθαρση της αμετάβλητης ζονισαμίδης είναι σχετικά χαμηλή (περίπου 3,5 ml/min). Περίπου το 15 - 30% της δόσης απομακρύνεται αμετάβλητο.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η έκθεση σε ζονισαμίδη αυξάνει με το χρόνο μέχρι να επιτευχθεί η σταθερή κατάσταση σε περίπου 8 εβδομάδες. Κατά τη σύγκριση του ιδίου δοσολογικού επιπέδου, άτομα υψηλότερου συνολικού σωματικού βάρους φαίνεται να έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις ορού σε σταθερή κατάσταση, αλλά αυτή η επίδραση φαίνεται να είναι σχετικά μέτρια. Η ηλικία (≥ 12 ετών) και το φύλο, μετά από προσαρμογή ως προς τις επιδράσεις βάρους σώματος, δεν έχουν εμφανή επίδραση στην έκθεση της ζονισαμίδης σε επιληπτικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της χορήγησης της δόσης σε σταθερή κατάσταση. Δεν υπάρχει ανάγκη προσαρμογής της δόσης με οποιοδήποτε από τα αντιεπιληπτικά φάρμακα (AEDs) συμπεριλαμβανομένων των επαγωγέων του CYP3A4.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Η ζονισαμίδη ελαττώνει τη μέση συχνότητα επιληπτικών κρίσεων 28 ημερών και η μείωση είναι ανάλογη (λογαριθμογραμμική) με τη μέση συγκέντρωση ζονισαμίδης.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία, η νεφρική κάθαρση εφάπαξ δόσεων ζονισαμίδης συσχετίστηκε θετικά με την κάθαρση κρεατινίνης. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) πλάσματος της ζονισαμίδης αυξήθηκε κατά 35% σε άτομα με κάθαρση κρεατινίνης <20 ml/min (βλ. επίσης παράγραφο 4.2.).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία: Η φαρμακοκινητική της ζονισαμίδης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί επαρκώς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Δεν παρατηρήθηκαν κλινικώς σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες ανάμεσα στους νέους (ηλικίας 21-40 χρονών) και στους ηλικιωμένους (65-75 χρονών) ασθενείς.

Παιδιά και έφηβοι (5-18 χρονών): Περιορισμένα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε παιδιά και εφήβους στους οποίους χορηγείται δόση σε σταθερή κατάσταση 1, 7 ή 12 mg/kg ημερησίως, σε διαιρεμένες δόσεις, είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται σε ενήλικες, μετά την προσαρμογή ως προς το σωματικό βάρος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα ευρήματα που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν στο σκύλο σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με εκείνα κατά την κλινική χρήση, ήταν ηπατικές αλλαγές (διόγκωση, δυσχρωματισμός σε σκούρο καφέ χρώμα, ήπια ηπατοκυτταρική διόγκωση με ομόκεντρα πεταλοειδή σώματα στο κυτταρόπλασμα και διαδικασία σχηματισμού κυτταροπλασματικών κενοτοπίων) που σχετίζονται με αυξημένο μεταβολισμό.

Η ζονισαμίδη δεν ήταν γονοτοξική και δεν έχει ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση.

Η ζονισαμίδη προκάλεσε αναπτυξιακές ανωμαλίες σε ποντικούς, επίμυες και σκύλους και προκάλεσε το θάνατο εμβρύων σε πιθήκους όταν χορηγήθηκε κατά την περίοδο της οργανογένεσης σε δοσολογία ζονισαμίδης και επίπεδα στο πλάσμα της μητέρας παρόμοια ή χαμηλότερα από τα θεραπευτικά επίπεδα στον άνθρωπο.

Σε μια μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης από του στόματος σε νεαρούς επίμυες, σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς στη μέγιστη συνιστώμενη δόση, παρατηρήθηκαν μειώσεις στο σωματικό βάρος και αλλαγές στη νεφρική ιστοπαθολογία και τις παραμέτρους κλινικής παθολογίας και αλλαγές στη συμπεριφορά. Οι αλλαγές στη νεφρική ιστοπαθολογία και τις παραμέτρους κλινικής παθολογίας θεωρήθηκε ότι σχετίζονται με την αναστολή της καρβονικής ανυδράσης από τη ζονισαμίδη. Οι επιδράσεις σε αυτό το επίπεδο δόσης ήταν αναστρέψιμες κατά την περίοδο ανάνηψης. Σε υψηλότερο επίπεδο δόσης (2-3 φορές τη συστηματική έκθεση σε σύγκριση με τη θεραπευτική έκθεση), οι επιδράσεις στη νεφρική ιστοπαθολογία ήταν πιο σοβαρές και μόνο μερικώς αναστρέψιμες. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε νεαρούς επίμυες ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης της ζονισαμίδης σε ενήλικους επίμυες, αλλά υαλώδη σταγονίδια νεφρικών σωληναρίων και μεταβατική υπερπλασία παρατηρήθηκαν στη μελέτη των νεαρών μόνο. Σε αυτό το υψηλότερο επίπεδο δόσης, οι νεαροί επίμυες κατέδειξαν μείωση στην ανάπτυξη, τη μάθηση και τις παραμέτρους εξέλιξης. Οι επιδράσεις αυτές θεωρήθηκε πιθανό να σχετίζονται με το μειωμένο σωματικό βάρος και τις υπερβολικές φαρμακολογικές επιδράσεις της ζονισαμίδης στη μέγιστη ανεκτή δόση.

Σε επίμυες, παρατηρήθηκε μειωμένος αριθμός ωχρών σωματίων και σημείων εμφύτευσης σε επίπεδα έκθεσης ισοδύναμα με τη μέγιστη θεραπευτική δόση σε ανθρώπους. Σε επίπεδα έκθεσης τρεις φορές υψηλότερα παρατηρήθηκαν ακανόνιστοι οιστρικοί κύκλοι και μειωμένος αριθμός ζωντανών νεογνών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενα καψακίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Υδρογονωμένο φυτικό έλαιο (από σόγια)
Νάτριο λαουρυλοθειικό

Κέλυφος καψακίων

Ζελατίνη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Allura red AC (E129)
Sunset yellow FCF (E110)
Κόμμεα λάκκας
Προπυλενογλυκόλη
Υδροξείδιο του καλίου
Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φύλλα κυψέλης PVC/PVDC/αλουμινίου, συσκευασίες των 28, 56, 84, 98 και 196 σκληρών καψακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Amdipharm Limited
3 Burlington Road,
Dublin 4, D04 RD68
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/307/006
EU/1/04/307/004
EU/1/04/307/011
EU/1/04/307/007
EU/1/04/307/008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 10/03/2005
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21/12/2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Γερμανία

SKYEPHARMA PRODUCTION S.A.S.
Zone Industrielle Chesnes Ouest,
55 rue du Montmurier,
SAINT QUENTIN FALLAVIER,
38070, Γαλλία

<Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.>

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zonegran 25 mg σκληρά καψάκια
ζονισαμίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 25 mg ζονισαμίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Υδρογονωμένο φυτικό έλαιο (από σόγια)

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 σκληρά καψάκια
28 σκληρά καψάκια
56 σκληρά καψάκια
84 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Amdipharm Limited
3 Burlington Road,
Dublin 4, D04 RD68
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/307/001	14 καψάκια
EU/1/04/307/005	28 καψάκια
EU/1/04/307/002	56 καψάκια
EU/1/04/307/013	84 καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Zonegran 25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

Συσκευασία κυψέλης (blister)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zonegran 25 mg σκληρά καψάκια
ζονισαμίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Amdipharm

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zonegran 50 mg σκληρά καψάκια
ζονισαμίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 50 mg ζονισαμίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Υδρογονωμένο φυτικό έλαιο (από σόγια)

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 σκληρά καψάκια
28 σκληρά καψάκια
56 σκληρά καψάκια
84 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Amdipharm Limited
3 Burlington Road,
Dublin 4, D04 RD68
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/307/010 14 καψάκια
EU/1/04/307/009 28 καψάκια
EU/1/04/307/003 56 καψάκια
EU/1/04/307/012 84 καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Zonegran 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

Συσκευασία κυψέλης (blister)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zonegran 50 mg σκληρά καψάκια
ζονισαμίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Amdipharm

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zonegran 100 mg σκληρά καψάκια
ζονισαμίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg ζονισαμίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: υδρογονωμένο φυτικό έλαιο (από σόγια), sunset yellow FCF (E110) και allura red AC (E129). Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 σκληρά καψάκια
56 σκληρά καψάκια
84 σκληρά καψάκια
98 σκληρά καψάκια
196 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Amdipharm Limited
3 Burlington Road,
Dublin 4, D04 RD68
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/307/006 28 καψάκια
EU/1/04/307/004 56 καψάκια
EU/1/04/307/011 84 καψάκια
EU/1/04/307/007 98 καψάκια
EU/1/04/307/008 196 καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Zonegran 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

Συσκευασία κυψέλης (blister)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zonegran 100 mg σκληρά καψάκια
ζονισαμίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Amdipharm

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Zonegran 25 mg, 50 mg και 100 mg σκληρά καψάκια ζονισαμίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Zonegran και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zonegran
3. Πώς να πάρετε το Zonegran
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Zonegran
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Zonegran και ποια είναι η χρήση του

Το Zonegran περιέχει τη δραστική ουσία ζονισαμίδη και χρησιμοποιείται ως αντιεπιληπτικό φάρμακο.

Το Zonegran χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων που επηρεάζουν ένα μέρος του εγκεφάλου (εστιακές επιληπτικές κρίσεις) που μπορεί ή δεν μπορεί να ακολουθηθούν από μια επιληπτική κρίση που να επηρεάσει ολόκληρο τον εγκέφαλο (δευτερογενής γενίκευση).

Το Zonegran μπορεί να χρησιμοποιηθεί:

- μόνο του για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων σε ενήλικες.
- με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zonegran

Μην πάρετε το Zonegran:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη ζονισαμίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6),
- σε περίπτωση αλλεργίας σε άλλα φάρμακα της ομάδας των σουλφοναμιδών. Ως παράδειγμα αναφέρουμε τα εξής: σουλφοναμιδικά αντιβιοτικά, θειαζιδικά διουρητικά και αντιδιαβητικά φάρμακα σουλφονυλουρίας,
- σε περίπτωση αλλεργίας στα φυστίκια ή τη σόγια, μη χρησιμοποιήσετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Το Zonegran ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων (σουλφοναμίδες) που μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, σοβαρά δερματικά εξανθήματα και αιματολογικές διαταραχές που πολύ σπάνια μπορεί να είναι θανατηφόρες (βλ. παράγραφο 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).

Παρουσιάζονται σοβαρά εξανθήματα σε σχέση με τη θεραπεία με ZONEGRAN, περιλαμβανομένων και περιστατικών συνδρόμου Stevens-Johnson.

Η χρήση του ZONEGRAN ενδέχεται να οδηγήσει σε υψηλά επίπεδα αμμωνίας στο αίμα, γεγονός που θα μπορούσε να προκαλέσει μεταβολή στην εγκεφαλική λειτουργία, ειδικά εάν λαμβάνετε και άλλα φάρμακα που μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα αμμωνίας (για παράδειγμα, βαλπροϊκό οξύ), έχετε μια γενετική διαταραχή που προκαλεί τη συσσώρευση υπερβολικής ποσότητας αμμωνίας στον οργανισμό (διαταραχή του κύκλου ουρίας), ή έχετε προβλήματα με το ήπαρ. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε ασυνήθιστη υπνηλία ή σύγχυση.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το ZONEGRAN αν:

- είστε κάτω των 12 ετών, επειδή μπορεί να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο μειωμένης εφίδρωσης, θερμοπληξίας, πνευμονίας και ηπατικών προβλημάτων. Εάν είστε κάτω των 6 ετών, το ZONEGRAN δεν συνιστάται στην περίπτωσή σας.
- είστε ηλικιωμένο άτομο, επειδή μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση της δόσης του ZONEGRAN και μπορεί να είναι πιθανότερο να αναπτύξετε αλλεργική αντίδραση, σοβαρό δερματικό εξάνθημα, πρήξιμο των ποδιών και των κάτω άκρων, και φαγούρα όταν λαμβάνετε ZONEGRAN (βλ. παράγραφο 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).
- υποφέρετε από προβλήματα ήπατος, επειδή μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση της δόσης του ZONEGRAN.
- έχετε οφθαλμικά προβλήματα όπως γλαύκωμα.
- υποφέρετε από νεφρικά προβλήματα, επειδή μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση της δόσης του ZONEGRAN.
- είχατε προηγουμένως υποφέρει από νεφρόλιθους, καθότι μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης περαιτέρω νεφρολίθων. **Μειώστε τον κίνδυνο νεφρολίθων πίνοντας επαρκείς ποσότητες νερού.**
- ζείτε σε περιοχή ή βρίσκεστε σε διακοπές σε μέρος στο οποίο ο καιρός είναι θερμός. Το ZONEGRAN μπορεί να μειώσει την εφίδρωση, πράγμα που μπορεί να προκαλέσει αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος. **Μειώστε τον κίνδυνο αύξησης της θερμοκρασίας πίνοντας επαρκείς ποσότητες νερού και προσπαθώντας να δροσίζεστε.**
- είστε λιποβαρείς ή εάν έχετε χάσει πολύ βάρος, καθότι το ZONEGRAN μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω απώλεια βάρους. Ενημερώστε τον γιατρό σας καθότι μπορεί να χρειαστεί να το παρακολουθήσει.
- είστε έγκυος ή θα μπορούσατε να μείνετε έγκυος (βλ. παράγραφο «Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα» για περισσότερες πληροφορίες).

Εάν οποιοδήποτε από τα πιο πάνω ισχύουν στην περίπτωσή σας, ενημερώστε τον γιατρό σας προτού πάρετε το ZONEGRAN.

Παιδιά και έφηβοι

Ενημερώστε τον γιατρό σας σχετικά με τους ακόλουθους κινδύνους:

Πρόληψη υπερθέρμανσης και αφυδάτωσης σε παιδιά

Το ZONEGRAN μπορεί να προκαλέσει μείωση στην εφίδρωση και θερμοπληξία στο παιδί σας, οι οποίες εάν δεν αντιμετωπισθούν μπορούν να οδηγήσουν σε εγκεφαλική βλάβη και θάνατο. Τα παιδιά διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο, ειδικά σε περίοδο ζέστης.

Όταν το παιδί σας παίρνει το ZONEGRAN:

- Διατηρήστε το παιδί σας δροσερό, ειδικά σε περίοδο ζέστης
- Το παιδί σας πρέπει να αποφεύγει τη βαριά άσκηση, ειδικά σε περίοδο ζέστης
- Δώστε στο παιδί σας να πει άφθονο κρύο νερό
- Το παιδί σας δεν πρέπει να πάρει οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα: αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης (όπως η τοπιραμάτη και η ακεταζολαμίδα) και αντιχολινεργικοί παράγοντες (όπως η κλομιπραμίνη, η υδροξυζίνη, η διφαινυδραμίνη, η αλοπεριδόλη, η ιμιπραμίνη και η οξυβουτυνίνη).

Εάν το παιδί σας αισθάνεται το δέρμα του πολύ ζεστό, με ελάχιστη ή καμία εφίδρωση, έχει σύγχυση, μυϊκές κράμπες, ή ο καρδιακός παλμός ή η αναπνοή του παιδιού σας γίνεται γρήγορος/γρήγορη:

- Πηγαίνετε το παιδί σας σε ένα δροσερό, σκιερό μέρος
- Σφουγγίστε το δέρμα του παιδιού σας με δροσερό (όχι κρύο) νερό
- Δώστε στο παιδί σας να πει κρύο νερό
- Αναζητήστε άμεση ιατρική βοήθεια.

- Σωματικό βάρος: Θα πρέπει να παρακολουθείτε το βάρος του παιδιού σας κάθε μήνα και να επισκεφθείτε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν εάν το παιδί σας δεν παίρνει αρκετό βάρος. Το Zonéggran δεν συνιστάται σε παιδιά που είναι λιποβαρή ή δεν έχουν πολλή όρεξη και θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε εκείνα με βάρος κάτω των 20 kg.
- Αυξημένα επίπεδα οξέων στο αίμα και νεφρόλιθοι: Μειώστε αυτούς τους κινδύνους εξασφαλίζοντας ότι το παιδί σας πίνει αρκετό νερό και δεν λαμβάνει οποιοδήποτε άλλο φάρμακο το οποίο θα μπορούσε να προκαλέσει νεφρόλιθους (βλ. Άλλα φάρμακα). Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τα επίπεδα διττανθρακικών στο αίμα του παιδιού σας και τα νεφρά (βλ. επίσης παράγραφο 4).

Μη δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών διότι δεν είναι γνωστό εάν τα πιθανά οφέλη είναι μεγαλύτερα από τους κινδύνους για αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Zonéggran

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

- Το Zonéggran θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ενήλικες προσεκτικά όταν λαμβάνεται με φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν πέτρες στα νεφρά, όπως η τοπιραμάτη ή η ακεταζολαμίδη. Σε παιδιά, αυτός ο συνδυασμός δεν συνιστάται.
- Το Zonéggran θα μπορούσε δυνητικά να αυξήσει τα επίπεδα φαρμάκων όπως η διγοξίνη και η κινιδίνη στο αίμα και επομένως ενδέχεται να απαιτείται μείωση της δόσης αυτών.
- Άλλα φάρμακα όπως η φαινυτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτόνη και η ριφαμπικίνη μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα του Zonéggran στο αίμα σας. Γι' αυτό μπορεί να απαιτηθεί ρύθμιση της δόσης του Zonéggran.

Το Zonéggran με τροφή και ποτό

Το Zonéggran μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς φαγητό.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιείτε επαρκή μέσα αντισύλληψης ενώ παίρνετε Zonéggran καθώς και για ένα μήνα αφού σταματήσετε τη λήψη του Zonéggran.

Εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος, μιλήστε με το γιατρό σας πριν διακόψετε την αντισύλληψη και πριν μείνετε έγκυος για τη δυνατότητα μετάβασης σε άλλες κατάλληλες θεραπείες. Εάν είστε ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας. Δεν θα πρέπει να σταματήσετε τη θεραπεία σας χωρίς να το συζητήσετε με τον γιατρό σας.

Πρέπει να παίρνετε Zonéggran κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας μόνο εάν σας συμβουλέψει ο γιατρός σας. Έρευνες έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών σε παιδιά γυναικών που έπαιρναν αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Ο κίνδυνος γενετικών ανωμαλιών ή νευροαναπτυξιακών διαταραχών (προβλήματα με την ανάπτυξη του εγκεφάλου) για το παιδί σας μετά τη λήψη του Zonéggran κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας είναι άγνωστος. Μια μελέτη κατέδειξε ότι τα μωρά που γεννήθηκαν από μητέρες που χρησιμοποιούσαν ζονισαμίδη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ήταν μικρότερα από το αναμενόμενο με βάση την ηλικία κύησης κατά τη γέννηση, συγκριτικά με τα μωρά που γεννήθηκαν από μητέρες που λάμβαναν μονοθεραπεία με λαμοτριγίνη. Φροντίστε να ενημερωθείτε πλήρως σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη της χρήσης ζονισαμίδης για την επιληψία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Μη θηλάζετε ενώ παίρνετε Zonéggran ή για ένα μήνα αφού σταματήσετε τη λήψη του Zonéggran.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τις επιδράσεις της ζονισαμίδης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αλλαγές στις παραμέτρους γονιμότητας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το ZONEGRAN μπορεί να επηρεάσει τη συγκέντρωσή σας και την ικανότητά σας να αντιδράτε/ανταποκρίνεστε, και ενδέχεται να σας κάνει να αισθανθείτε υπνηλία, ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας ή μετά την αύξηση της δόσης. Προσέξτε ιδιαίτερα όταν οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εάν το ZONEGRAN σας επηρεάζει κατ' αυτό τον τρόπο.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του ZONEGRAN

Το ZONEGRAN περιέχει sunset yellow FCF (E110) και allura red AC (E129)

Τα σκληρά καψάκια ZONEGRAN 100 mg περιέχουν μια κίτρινη χρωστική ουσία που ονομάζεται sunset yellow FCF (E110) και μια κόκκινη χρωστική ουσία που ονομάζεται allura red AC (E129), οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

Το ZONEGRAN περιέχει έλαιο σόγιας. Εάν είστε αλλεργικοί στα φυστίκια ή τη σόγια, μη χρησιμοποιήσετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

3. Πώς να πάρετε το ZONEGRAN

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες

Όταν λαμβάνετε ZONEGRAN μόνο του:

- Η αρχική δόση είναι 100 mg που λαμβάνεται εφάπαξ ημερησίως.
- Αυτή η δόση μπορεί να αυξηθεί κατά μέχρι και 100 mg ανά διαστήματα δύο εβδομάδων.
- Η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg εφάπαξ ημερησίως.

Όταν λαμβάνετε ZONEGRAN με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα:

- Η αρχική δόση είναι 50 mg ημερησίως που λαμβάνεται σε δύο ίσες δόσεις των 25 mg.
- Αυτή η δόση μπορεί να αυξηθεί κατά μέχρι και 100 mg ανά διαστήματα μίας έως δύο εβδομάδων.
- Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι μεταξύ 300 mg και 500 mg.
- Ορισμένοι άνθρωποι ανταποκρίνονται σε χαμηλότερες δόσεις. Η δόση μπορεί να αυξηθεί πιο αργά εάν εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, είστε ηλικιωμένος, ή εάν ήδη υποφέρετε από νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα.

Χρήση σε παιδιά (ηλικίας 6 έως 11 ετών) και εφήβους (ηλικίας 12 έως 17 ετών) που ζυγίζουν τουλάχιστον 20 kg:

- Η αρχική δόση είναι 1 mg ανά kg σωματικού βάρους που λαμβάνεται εφάπαξ ημερησίως.
- Αυτή η δόση μπορεί να αυξηθεί κατά 1 mg ανά kg σωματικού βάρους ανά διαστήματα μίας έως δύο εβδομάδων.
- Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 6 έως 8 mg ανά kg για ένα παιδί με σωματικό βάρος έως και 55 kg ή 300 έως 500 mg για ένα παιδί με σωματικό βάρος πάνω από 55 kg (οποιαδήποτε δόση είναι μικρότερη) που λαμβάνεται εφάπαξ ημερησίως.

Παράδειγμα: Ένα παιδί που ζυγίζει 25 kg θα πρέπει να παίρνει 25 mg εφάπαξ ημερησίως για την πρώτη εβδομάδα και στη συνέχεια η ημερήσια δόση αυξάνεται κατά 25 mg κατά την έναρξη κάθε εβδομάδας μέχρι να επιτευχθεί ημερήσια δόση μεταξύ των 150 έως 200 mg.

Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του ZONEGRAN είναι είτε υπερβολικά ισχυρή, είτε υπερβολικά ασθενής, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

- Τα καψάκια ZONEGRAN πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό.

- Μη μασάτε τα καψάκια.
- Το ZONEGRAN μπορεί να λαμβάνεται μία ή δύο φορές την ημέρα, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.
- Εάν παίρνετε το ZONEGRAN δύο φορές ημερησίως, η μισή ημερήσια δόση πρέπει να λαμβάνεται το πρωί και η άλλη μισή το βράδυ.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση ZONEGRAN από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση ZONEGRAN από την κανονική, ενημερώστε αμέσως έναν φροντιστή (συγγενή ή φίλο), τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας, ή επισκεφθείτε το πλησιέστερο τμήμα πρώτων βοηθειών του νοσοκομείου, παίρνοντας μαζί σας το φάρμακό σας. Ίσως να αισθανθείτε υπνηλία και θα μπορούσατε να χάσετε τις αισθήσεις σας. Μπορεί επίσης να αισθανθείτε αδιαθεσία, πόνο στο στομάχι, μυϊκές συσπάσεις, κίνηση των ματιών, αίσθηση λιποθυμίας, βραδύ καρδιακό ρυθμό και μείωση της αναπνευστικής και νεφρικής λειτουργίας. Μην επιχειρήσετε να οδηγήσετε.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το ZONEGRAN

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση, μην ανησυχείτε, πάρτε την επόμενη δόση στην ώρα της.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το ZONEGRAN

- Το ZONEGRAN προορίζεται να λαμβάνεται ως μακροχρόνια θεραπεία. Μη μειώσετε τη δόση ή μη σταματήσετε τη λήψη του φαρμάκου εκτός εάν σας συμβουλέψει ο γιατρός σας να το κάνετε.
- Εάν ο γιατρός σας συμβουλέψει να σταματήσετε τη λήψη του ZONEGRAN, η δόση σας θα μειωθεί σταδιακά έτσι ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος περισσότερων κρίσεων.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Το ZONEGRAN ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων (σουλφοναμίδες) που μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, σοβαρά δερματικά εξανθήματα και αιματολογικές διαταραχές που πολύ σπάνια μπορεί να είναι θανατηφόρες.

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν:

- έχετε δυσκολία στην αναπνοή, πρήξιμο του προσώπου, των χειλέων ή της γλώσσας, ή σοβαρό δερματικό εξάνθημα καθότι αυτά τα συμπτώματα ίσως να υποδεικνύουν ότι έχετε κάποια σοβαρή αλλεργική αντίδραση.
- έχετε σημεία θερμοπληξίας – υψηλή θερμοκρασία σώματος αλλά ελάχιστη ή καθόλου εφίδρωση, γρήγορος καρδιακός παλμός και γρήγορη αναπνοή, μυϊκές κράμπες και σύγχυση.
- κάνετε σκέψεις να προκαλέσετε βλάβη στον εαυτό σας ή να αυτοκτονήσετε. Ένας μικρός αριθμός ανθρώπων στους οποίους χορηγούνται αντιεπιληπτικά όπως είναι το ZONEGRAN έχουν κάνει σκέψεις να βλάψουν τον εαυτό τους ή να αυτοκτονήσουν.
- έχετε πόνους στους μύες ή ένα αίσθημα αδυναμίας, καθότι αυτό μπορεί να είναι σημείο μη φυσιολογικής αποδόμησης των μυών που μπορεί να οδηγήσει σε νεφρικά προβλήματα.
- εκδηλώσετε αιφνίδιο πόνο στην πλάτη ή στο στομάχι, έχετε πόνο στην ενούρηση ή παρατηρήσετε αίμα στα ούρα σας καθότι αυτό μπορεί να είναι σημείο νεφρολίων.
- αναπτύξετε προβλήματα στην όραση, όπως πόνο στα μάτια ή θολή όραση, ενώ παίρνετε ZONEGRAN.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν εάν:

- έχετε ανεξήγητο δερματικό εξάνθημα, καθότι αυτό μπορεί να εξελιχθεί σε σοβαρότερο δερματικό εξάνθημα ή απολέπιση του δέρματος.

- αισθάνεστε ασυνήθιστη κούραση ή πυρετό, έχετε πονόλαιμο, φουσκωμένους αδένες ή παρατηρήσετε ότι σχηματίζετε μώλωπες πιο εύκολα, καθώς αυτό μπορεί να σημαίνει ότι έχετε μια αιματολογική διαταραχή.
- έχετε σημεία αυξημένων επιπέδων οξέων στο αίμα - κεφαλαλγίες, υπνηλία, δύσπνοια και απώλεια της όρεξης. Μπορεί να χρειαστεί παρακολούθηση ή αντιμετώπιση από τον γιατρό σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι θα πρέπει να σταματήσετε τη χρήση του Zonegran.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του Zonegran είναι ήπιες. Εμφανίζονται κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα θεραπευτικής αγωγής και συνήθως μειώνονται με τη συνεχή αγωγή. Σε παιδιά ηλικίας 6 – 17 ετών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σύμφωνες με εκείνες που περιγράφονται παρακάτω με τις ακόλουθες εξαιρέσεις: πνευμονία, αφυδάτωση, μειωμένη εφίδρωση (συχνή) και μη φυσιολογικά ηπατικά ένζυμα (όχι συχνή).

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- ανησυχία, ευερεθιστότητα, σύγχυση, κατάθλιψη
- κακός μυϊκός συντονισμός, ζάλη, κακή μνήμη, υπνηλία, διπλωπία
- απώλεια της όρεξης, μειωμένα επίπεδα διττανθρακικού στο αίμα (μιας ουσίας που αποτρέπει την οξύτητα του αίματος)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- δυσκολία στον ύπνο, περίεργες ή ασυνήθιστες σκέψεις, αίσθημα άγχους ή συναισθηματικής φόρτισης.
- επιβράδυνση της σκέψης, απώλεια συγκέντρωσης, ανωμαλίες στην ομιλία, μη φυσιολογική αίσθηση του δέρματος (μούδιασμα), τρόμος, ακούσιες κινήσεις των ματιών.
- νεφρόλιθοι.
- δερματικά εξανθήματα, κνησμός, αλλεργικές αντιδράσεις, πυρετός, κούραση, συμπτώματα τύπου γρίπης, απώλεια μαλλιών.
- εκχύμωση (ένας μικρός μώλωπας που προκαλείται από διαρροή αίματος λόγω σπασμένων αιμοφόρων αγγείων στο δέρμα).
- απώλεια βάρους, ναυτία, δυσπεψία, στομαχικοί πόνοι, διάρροια (μαλακά κόπρανα), δυσκοιλιότητα.
- πρήξιμο των ποδιών και των κάτω άκρων.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα):

- θυμός, επιθετικότητα, σκέψεις αυτοκτονίας, απόπειρα αυτοκτονίας.
- έμετος.
- φλεγμονή της χοληδόχου κύστης, χολόλιθοι.
- λίθοι της ουροδόχου κύστης.
- πνευμονική λοίμωξη / φλεγμονή και λοιμώξεις του ουροποιητικού.
- χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα, σπασμοί/κρίσεις.

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10.000 άτομα):

- ψευδαισθήσεις, απώλεια της μνήμης, κόμα, νευροληπτικό κακοήθες σύνδρομο (ανικανότητα κίνησης, εφίδρωση, πυρετός, ακράτεια), status epilepticus (παρατεταμένοι ή επαναλαμβανόμενοι σπασμοί).
- αναπνευστικές διαταραχές, δύσπνοια, φλεγμονή των πνευμόνων.
- φλεγμονή του παγκρέατος (σοβαρός πόνος στο στομάχι ή στην πλάτη).
- ηπατικά προβλήματα, νεφρική ανεπάρκεια, αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης αίματος (υποπροϊόν το οποίο κανονικά πρέπει να αποβληθεί από τα νεφρά).
- σοβαρά εξανθήματα ή απολέπιση του δέρματος (ταυτόχρονα μπορεί αν αισθάνεστε αδιαθεσία ή να ανεβάσετε πυρετό).
- μη φυσιολογική αποδόμηση των μυών (μπορεί να αισθάνεστε μυϊκό πόνο ή μυϊκή αδυναμία) που μπορεί να οδηγήσει σε νεφρικά προβλήματα.

- διογκωμένοι αδένες, αιματολογικές διαταραχές (μείωση του αριθμού των αιμοσφαιρίων που μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα λοιμώξεων, μπορεί να σας κάνει να φαίνεστε χλωμός, να αισθάνεστε κούραση και πυρετό και να δημιουργείτε μώλωπες πιο εύκολα).
- μειωμένη εφίδρωση, υπερθέρμανση.
- γλαύκωμα, το οποίο αποτελεί απόφραξη του υγρού στο μάτι που προκαλεί αυξημένη πίεση στο μάτι. Πόνος στα μάτια, θολή όραση ή μειωμένη όραση μπορεί να εμφανιστούν και μπορούν να είναι σημεία γλαυκώματος.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Zonegran

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και το κουτί μετά τη συντομογραφία EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε βλάβη στα καψάκια, στη συσκευασία κυψέλης (blister) ή στο κουτί ή οποιαδήποτε ορατά σημεία αλλοίωσης του φαρμάκου. Επιστρέψτε τη συσκευασία στον φαρμακοποιό σας.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Zonegran

Η δραστική ουσία που περιέχει το Zonegran είναι η ζονισαμίδη.

Τα σκληρά καψάκια Zonegran 25 mg περιέχουν 25 mg ζονισαμίδης. Τα σκληρά καψάκια Zonegran 50 mg περιέχουν 50 mg ζονισαμίδης. Τα σκληρά καψάκια Zonegran 100 mg περιέχουν 100 mg ζονισαμίδης.

- Τα άλλα συστατικά που περιλαμβάνει το καψάκιο είναι: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υδρογονωμένο φυτικό έλαιο (από σόγια) και νάτριο λαουρυλοθειικό.
- Το κέλυφος του καψακίου περιέχει: ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), κόμμεα λάκκας, προπυλενογλυκόλη, υδροξείδιο του καλίου, οξείδιο του σιδήρου (μαύρο) (E172). Επιπρόσθετα, το κέλυφος του καψακίου των 100 mg περιέχει sunset yellow FCF (E110) και allura red (E129).

Βλ. παράγραφο 2 για σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τα συστατικά, sunset yellow FCF (E110) και allura red AC (E129) και υδρογονωμένο φυτικό έλαιο (από σόγια).

Εμφάνιση του Zonegran και περιεχόμενα της συσκευασίας

- Τα σκληρά καψάκια Zonegran 25 mg αποτελούνται από λευκό αδιαφανές κυρίως μέρος και λευκό αδιαφανές κάλυμμα και φέρουν την επιγραφή «ZONEGRAN 25» με μαύρα γράμματα.
- Τα σκληρά καψάκια Zonegran 50 mg αποτελούνται από λευκό αδιαφανές κυρίως μέρος και γκρίζο αδιαφανές κάλυμμα και φέρουν την επιγραφή «ZONEGRAN 50» με μαύρα γράμματα.
- Τα σκληρά καψάκια Zonegran 100 mg αποτελούνται από λευκό αδιαφανές κυρίως μέρος και κόκκινο αδιαφανές κάλυμμα και φέρουν την επιγραφή «ZONEGRAN 100» με μαύρα γράμματα.

Τα καψάκια Zonegran συσκευάζονται σε φύλλα τύπου κυψέλης σε κουτιά που περιέχουν:

- 25 mg: 14, 28, 56 και 84 καψάκια
- 50 mg: 14, 28, 56 και 84 καψάκια
- 100 mg: 28, 56, 84, 98 και 196 καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Amdipharm Limited
3 Burlington Road,
Dublin 4, D04 RD68
Ιρλανδία
E-mail: medicalinformation@advanzpharma.com

Παρασκευαστής

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Γερμανία

SKYEPHARMA PRODUCTION S.A.S.

Zone Industrielle Chesnes Ouest,
55 rue du Montmurier,
SAINT QUENTIN FALLAVIER,
38070, Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Amdipharm Limited
Tél/Tel: +32 (0)28 088 620

България

Amdipharm Limited
Тел.: +44 (0) 208 588 9131

Česká republika

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Danmark

Amdipharm Limited
Tlf: +44 (0) 208 588 9131

Deutschland

Amdipharm Limited
Tel: +49 (0) 800 1840 212

Lietuva

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Luxembourg/Luxemburg

Amdipharm Limited
Tél/Tel: +44 (0) 208 588 9131

Magyarország

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Malta

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Nederland

Amdipharm Limited
Tel: +31 (0) 208 08 3206

Eesti

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Ελλάδα

Amdipharm Limited
Τηλ: +44 (0) 208 588 9131

España

Ferrer Internacional, S.A.
Tel: +34 93 600 37 00

France

CENTRE SPECIALITES
PHARMACEUTIQUES
Tél: 01.47.04.80.46

Hrvatska

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Ireland

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Ísland

Amdipharm Limited
Sími: +44 (0) 208 588 9131

Italia

Amdipharm Limited
Tel: +39 02 600 630 37

Κύπρος

Amdipharm Limited
Τηλ: +44 (0) 208 588 9131

Latvija

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Norge

Amdipharm Limited
Tlf: +44 (0) 208 588 9131

Österreich

Amdipharm Limited
Tel: +43 (0) 800 298 022

Polska

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Portugal

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

România

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Slovenija

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Slovenská republika

Amdipharm Limited
Tel.: +44 (0) 208 588 9131

Suomi/Finland

Amdipharm Limited
Puh/Tel: +44 (0) 208 588 9131

Sverige

Amdipharm Limited
Tel: +46 (0)8 408 38 440

United Kingdom (Northern Ireland)

Amdipharm Limited
Tel+44 (0) 208 588 9131

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την ζονισαμίδη, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Η "Χρήση κατά την εγκυμοσύνη" αποτελεί σημαντικό δυνητικό κίνδυνο για τη ζονισαμίδη. Η ζονισαμίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο και μόνο εάν το δυνητικό όφελος θεωρείται ότι δικαιολογεί τον κίνδυνο για το έμβρυο. Τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τους δυνητικούς κινδύνους συγγενών διαμαρτιών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών που σχετίζονται με τη χρήση της ζονισαμίδης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, είναι πολύ περιορισμένα και οι κίνδυνοι αυτοί παραμένουν άγνωστοι. Οι ισχύουσες πληροφορίες του προϊόντος υποδυνκνείουν ότι ο δυνητικός κίνδυνος από τη χρήση της ζονισαμίδης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στον άνθρωπο είναι άγνωστος, ωστόσο, δεν αναφέρονται συγκεκριμένα στους κινδύνους συγγενών διαμαρτιών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών. Θεωρείται ότι οι πληροφορίες του προϊόντος θα πρέπει να αντικατοπτρίζουν σαφώς τις τρέχουσες διαθέσιμες επιστημονικές γνώσεις σε σχέση με αυτούς τους δυνητικούς κινδύνους, ώστε να διασφαλίζεται ότι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς είναι επαρκώς ενημερωμένοι για τα όσα είναι γνωστά σχετικά με τους κινδύνους που συνδέονται με τη χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επιπλέον, τα μέτρα ελαχιστοποίησης των κινδύνων σε σχέση με τη χρήση σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και κατά την εγκυμοσύνη που καθορίζονται στις πληροφορίες του προϊόντος απαιτούν τροποποίηση. Λαμβάνοντας υπόψη την απαίτηση για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και τις αβεβαιότητες σχετικά με τους κινδύνους για το έμβρυο που συνδέονται με τη χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ελέγχου εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας για τον αποκλεισμό της εγκυμοσύνης, όπως συνιστάται για άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Επιπλέον, στις πληροφορίες του προϊόντος θα πρέπει να αποτυπώνεται σαφώς ότι η επανεκτίμηση της αντιεπιληπτικής θεραπείας θα πρέπει να πραγματοποιείται πριν από τη σύλληψη και πριν από τη διακοπή της αντισύλληψης, ενώ η ανάγκη για επείγουσα επανεξέταση από τον θεράποντα ιατρό της ασθενούς σε περίπτωση υποψίας ή επιβεβαιωμένης εγκυμοσύνης θα πρέπει να αποτυπώνεται σαφώς στις πληροφορίες του προϊόντος. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν ζονισαμίδη θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(ων) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την ζονισαμίδη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) ζονισαμίδη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(ών) κυκλοφορίας.