

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zonegran 25 mg твърди капсули

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка твърда капсула съдържа 25 mg зонизамид (zonisamide).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка твърда капсула съдържа 0,75 mg хидрогенирано растително масло (от соя).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърда капсула.

Бяло непрозрачно тяло и бяла непрозрачна капачка с отпечатани лого и “ZONEGRAN 25” в черно.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Zonegran е показан като:

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

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка – възрастни

##### *Покачване и поддържане на дозата*

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

##### *Спиране*

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

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

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

Общи препоръки за дозиране на Zonegran при специални групи пациентиПедиатрична популация (на възраст 6 и повече години)*Покачване и поддържане на дозата*

Zonegran трябва да се добави към съществуваща терапия за педиатрични пациенти на възраст 6 и повече години. Дозата трябва да бъде титрирана въз основа на клиничния ефект.

Препоръчителните дози за покачване и поддържане са дадени в Таблица 2. Някои пациенти, особено тези, неприемащи СУРЗА4-индуциращи средства, могат да отговорят на по-ниски дози.

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

**Таблица 2 Педиатрична популация (на възраст 6 и повече години) – препоръчителна схема за покачване и поддържане на дозата**

Схема на лечение	Фаза на титриране		Обичайна поддържаща доза	
	Седмица 1	Седмица 2 до 8	Пациенти с тегло 20 до 55 kg <sup>a</sup>	Пациенти с тегло > 55 kg
Допълнителна терапия - с СУРЗА4 индуциращи средства (вж. точка 4.5)	1 mg/kg/ден (веднъж дневно)	Увеличаване на седмични интервали на стъпки от по 1 mg/kg	6 до 8 mg/kg/ден (веднъж дневно)	300 - 500 mg/ден (веднъж дневно)
- без СУРЗА4 индуциращи средства	Седмица 1 + 2	Седмици ≥ 3	6 до 8 mg/kg/ден (веднъж дневно)	300 - 500 mg/ден (веднъж дневно)
	1 mg/kg/ден (веднъж дневно)	Увеличаване на двуседмични интервали на стъпки от по 1 mg/kg		

**Бележка:**

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

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

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

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

*Спиране*

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

**Таблица 3 Педиатрична популация (на възраст 6 и повече години) – препоръчителен график за редуциране на дозата**

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

**Бележка:**

- \* Всички дози са веднъж дневно.

### Старческа възраст

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

### Пациенти с бъбречно увреждане

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

При лицата с бъбречно увреждане бъбречният клирънс на еднократните дози зонизамид е положително свързан с креатининовия клирънс. Плазмената AUC на зонизамид се повишава с 35% при лицата с креатининов клирънс < 20 ml/min.

### Пациенти с чернодробно увреждане

Употребата при пациентите с чернодробно увреждане не е проучвана. Затова не се препоръчва употребата при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Трябва да се подхожда с повишено внимание при лечението на пациентите с леко до умерено тежко чернодробно увреждане и може да се наложи по-бавно титриране на ZONEGRAN.

### Начин на приложение

ZONEGRAN твърди капсули са за перорално приложение.

### Ефект на храната

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

## **4.3 Противопоказания**

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

ZONEGRAN съдържа хидрогенирано растително масло (от соя). Пациентите не трябва да приемат този лекарствен продукт, ако са алергични към фъстъци или соя.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Неизяснен обрив

<b>Поява на сериозни обриви във връзка с терапията със ZONEGRAN, включително случаи на синдрома на Stevens-Johnson.</b>
---

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

### Гърчове при спиране

В съответствие с настоящата клинична практика спирането на ZONEGRAN при пациенти с епилепсия трябва да се извърши чрез постепенно понижаване на дозата, за да се намали възможността за гърчове при спирането. Няма достатъчно данни за спирането на съпътстващите антиепилептични лекарства, за да се стигне до монотерапия със ZONEGRAN, след като вече е постигнат контрол на гърчовете със ZONEGRAN при комбинираната терапия. Затова при спирането на съпътстващите антиепилептични лекарствени продукти трябва да се подхожда с повишено внимание.

### Реакции към сулфонамиди

ZONEGRAN е производно на бензизоксазол, което съдържа сулфонамидна група. Сериозните нежелани реакции от страна на имунната система, които се свързват с лекарствените продукти, съдържащи сулфонамидна група, включват обрив, алергична реакция и значими хематологични нарушения, включително апластична анемия, които много рядко могат да са с фатален изход.

Съобщават се отделни случаи на агранулоцитоза, тромбоцитопения, левкопения, апластична анемия, панцитопения и левкоцитоза. Тази информация е недостатъчна, за да се оцени връзката, ако има такава, между дозата и продължителността на лечението и тези събития.

### Остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

При възрастни и педиатрични пациенти, получаващи зонизамид, се съобщава за синдром, състоящ се от остра миопия, асоциирана с вторична закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапна поява на намалена зрителна острота и/или болка в окото. Офталмологичните находки могат да включват миопия, плитка предна очна камера, очна хиперемия (зачервяване) и повишено вътреочно налягане. Този синдром може да бъде свързан със супрацилиарен излив, което води до предна дислокация на лещата и ириса с вторична закритоъгълна глаукома. Симптомите могат да се появят в рамките на часове до седмици след началото на терапията. Лечението включва прекъсване на зонизамид колкото е възможно по-бързо според преценката на лекуващия лекар и подходящи мерки за намаляване на вътреочното налягане. Ако бъде оставено без лечение, повишеното вътреочно налягане с всякаква етиология може да доведе до сериозни усложнения, включително постоянна загуба на зрението. Необходимо е повишено внимание при лечение със зонизамид на пациенти с анамнеза за нарушения на очите.

### Суицидна идеация и поведение

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

По тази причина пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарски съвет в случай, че се появят признаци на суицидна идеация и поведение.

### Камъни в бъбреците

Някои пациенти, особено онези с предразположение към нефролитиаза, може да са с повишен риск от образуване на бъбречни камъни и свързани признаци и симптоми като бъбречна колика, бъбречна болка или болка в хълбока. Нефролитиазата може да доведе до хронично увреждане на бъбреците. Рисковите фактори за нефролитиаза включват предишно образуване на камъни, фамилна анамнеза за нефролитиаза и хиперкалциурия. Чрез никой от тези рискови

фактори не може надеждно да се прогнозира образуване на камъни по време на лечение със зонизамид. Освен това пациентите, приемащи други лекарства, свързани с нефролитиазата, могат да са в повишен риск. Увеличаването на приема на течности и на диурезата могат да помогнат за намаляването на риска за образуване на камъни, особено при лица с предразполагащи рискови фактори.

### Метаболитна ацидоза

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

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

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

### Топлинен удар

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

### Панкреатит

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

## Рабдомиолиза

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

## Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението със Zonegran и за един месец след спирането му (вж. точка 4.6). Zonegran не трябва да се прилага при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция, освен ако е крайно необходимо и само когато се счита, че потенциалната полза оправдава риска за фетуса. Специалистите трябва да съветват жените с детероден потенциал относно възможните ефекти на Zonegran върху фетуса, а преди започване на лечението, с пациентката трябва да се обсъдят тези рискове по отношение на ползите. Жените, които планират да забременеят, трябва да посетят специалиста си и той отново да прецени лечението със Zonegran и да обмисли други терапевтични възможности. Лекарите, лекуващи пациентите със Zonegran, трябва да са сигурни, че пациентите напълно разбират необходимостта от използване на подходяща ефективна контрацепция, и трябва да правят клинична оценка въз основа на клиничното състояние на отделния пациент, когато преценяват дали пероралните контрацептиви или дозите на компонентите на пероралната контрацепция са достатъчни.

## Телесно тегло

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

## Педиатрична популация

Споменатите по-горе предупреждения и предпазни мерки са в сила също за юноши и педиатрични пациенти. Споменатите по-долу предупреждения и предпазни мерки се отнасят повече за педиатрични пациенти и юноши.

## Топлинен удар и дехидратация

### Предотвратяване на прегряване и дехидратация при деца

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

Когато детето приема Zonegran:

- детето трябва да се държи на хладно, особено в горещо време
- детето трябва да избягва интензивни упражнения, особено в горещо време
- детето трябва да пие голямо количество студена вода
- детето не трябва да приема никое от следните лекарства:

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

### **ПРИ ПОЯВА НА НЯКОЯ ОТ СЛЕДНИТЕ ПРОЯВИ, ДЕТЕТО ИМА НУЖДА ОТ СПЕШНО МЕДИЦИНСКО ВНИМАНИЕ:**

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



- отведете детето на хладно, сенчесто място
- поддържайте кожата на детето хладна с вода
- дайте на детето да пие студена вода.

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

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

#### *Телесно тегло*

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

Честотата на загуба на телесно тегло е в съответствие с възрастовите групи (вж. точка 4.8); но като се има предвид потенциалната сериозност на загубата на тегло при деца, теглото трябва да се следи при тази популация. Ако пациентът не наддава на тегло в съответствие с таблиците на растежа, трябва да се помисли за хранителна добавка или повишен прием на храна, в противен случай Zonegran трябва да се прекрати.

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

#### *Метаболитна ацидоза*

Рискът от индуцирана от зонизамид метаболитна ацидоза изглежда е по-висок и тя е по-тежка при педиатрични пациенти и юноши. При тази популация трябва да се извършва подходяща оценка и наблюдение на нивата на серумния бикарбонат (вж. точка 4.4 – Метаболитна ацидоза за цялото предупреждение; вж. точка 4.8 за честотата на понижен бикарбонат). Дългосрочният ефект на понижените нива на бикарбонат върху растежа и развитието не е известен.

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

### *Бъбречни камъни*

Бъбречни камъни се появяват при педиатричните пациенти (вж. точка 4.4 Бъбречни камъни за цялото предупреждение).

Някои пациенти, особено онези с предразположение към нефролитиаза, може да са с повишен риск от образуване на бъбречни камъни и свързани признаци и симптоми като бъбречна колика, бъбречна болка или болка в хълбока. Нефролитиазата може да доведе до хронично увреждане на бъбреците. Рисковите фактори за нефролитиаза включват предишно образуване на камъни, фамилна анамнеза за нефролитиаза и хиперкалциурия. Чрез никой от тези рискови фактори не може надеждно да се прогнозира образуване на камъни по време на лечение със зонизамид.

Увеличаването на приема на течности и на диурезата могат да помогнат за намаляването на риска за образуване на камъни, особено при лица с предразполагащи рискови фактори. По преценка на лекаря може да се направи ултразвук на бъбреците. В случай че се открият бъбречни камъни, ZONEGRAN трябва да се прекрати.

### *Чернодробна дисфункция*

Повишени нива на хепатобилиарните параметри като аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST), гама глутамилтрансфераза (GGT) и билирубин се проявяват при педиатричните пациенти и при юношите, без някакъв определен модел при наблюденията на стойностите над горната граница на нормата. Независимо от това, ако се подозира чернодробно събитие, трябва да се оцени чернодробната функция и да се помисли за спиране на ZONEGRAN.

### *Когнитивна функция*

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

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### *Ефект на ZONEGRAN върху цитохром P450 ензимите*

*In vitro* проучванията, използващи човешка чернодробна микрозомална фракция, не показват никакво или само слабо (< 25%) инхибиране на цитохром P450 изоензимите 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4 при нива на зонизамид по-високи приблизително два пъти или повече от клинично значимите серумни концентрации на свободното вещество. Затова не се очаква ZONEGRAN да повлияе фармакокинетиката на други лекарствени продукти чрез цитохром P450-медиран механизми, както е доказано за карбамазепин, фенитоин, етинилестрадиол и дезипрамин *in vivo*.

### *Възможност ZONEGRAN да повлияе други лекарствени продукти*

#### *Антиепилептични лекарствени продукти*

При пациенти с епилепсия дозирането на ZONEGRAN в стационарно състояние не води до никакви клинично значими фармакокинетични ефекти върху карбамазепин, ламотрижин, фенитоин или натриев валпроат.

#### *Перорални контрацептиви*

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

#### *Инхибитори на карбоанхидразата*

ZONEGRAN трябва да се използва с повишено внимание при възрастни пациенти, лекувани едновременно с инхибитори на карбоанхидразата като топирамат и ацетазоламид, тъй като

данните са недостатъчни, за да се изключи възможно фармакодинамично взаимодействие (вж. точка 4.4).

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

#### *Субстрат на P-гр*

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

#### Възможни взаимодействия с лекарствени продукти, повлияващи Zonegran

При клиничните проучвания съвместното приложение на ламотрижин няма явен ефект върху фармакокинетиката на зонизамид. Комбинацията на Zonegran с други лекарствени продукти, които могат да доведат до уролитиаза, може да повиши риска от развитие на камъни в бъбреците. Затова трябва да се избягва едновременното приложение на такива лекарствени продукти.

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

- Ензимна индукция: Експозицията на зонизамид е по-ниска при пациенти с епилепсия, получаващи CYP3A4-индуциращи вещества като фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал. Малко е вероятно тези ефекти да имат клинична значимост, когато Zonegran се прибавя към съществуваща терапия. Могат обаче да възникнат промени в концентрациите на зонизамид, ако се спрат съпътстващите CYP3A4-индуциращи антиепилептични или други лекарствени средства, ако се промени дозата или се започне лечение, и така може да се наложи адаптиране на дозата на Zonegran. Рифампицин е мощен индуктор на CYP3A4. Ако е необходимо едновременно приложение, пациентът трябва да се проследява внимателно и дозите на Zonegran и останалите субстрати на CYP3A4 да се коригират, ако е необходимо.
- Инхибиране на CYP3A4: Въз основа на клиничните данни известните специфични и неспецифични CYP3A4 инхибитори изглежда нямат никакъв клинично значим ефект върху фармакокинетичните параметри за експозиция на зонизамид. Дозирането в стационарно състояние или на кетоназол (400 mg/ден), или на циметидин (1 200 mg/ден) няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на еднократна доза зонизамид, давана на здрави доброволци. Затова не е необходима промяна в дозата на Zonegran, когато той се прилага съвместно с известни инхибитори на CYP3A4.

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал

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

Zonegran не трябва да се прилага при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция, освен ако е крайно необходимо и само когато се счита, че потенциалната полза оправдава риска за фетуса. Медицинските специалисти трябва да съветват

жените с детороден потенциал, които се лекуват със зонизамид. Жените, които планират да забременеят, трябва да посетят специалиста си и той отново да прецени лечението със зонизамид и да обмисли други терапевтични възможности.

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

### Бременност

Има ограничени данни от употребата на ZONEGRAN при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

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

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

### Кърмене

Зонизамид се екскретира в кърмата. Концентрацията в кърмата е сходна с тази в плазмата на майката. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията със ZONEGRAN. Поради продължителното задържане на зонизамид в организма, кърменето не трябва да се възобновява до изтичането на един месец след завършване на терапията със ZONEGRAN.

### Фертилитет

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

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

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

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

Най-честите нежелани реакции при контролираните проучвания с допълнителна терапия са сомнолентност, замайване и анорексия. Най-честите нежелани реакции при едно рандомизирано, контролирано проучване на монотерапия за сравняване на зонизамид с карбамазепин с удължено освобождаване са понижена концентрация на бикарбонати, понижен апетит и намалено тегло. Честотата на забележимо абнормно нисък серумен бикарбонат (намаление до по-малко от 17 mEq/l и с повече от 5 mEq/l) е 3,8%. Честотата на забележимо намаляване на теглото с 20% или повече е 0,7%.

### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, свързани със Zonegran, получени от клиничните проучвания и постмаркетинговия опит, са посочени в таблицата по-долу. Честотите са определени съгласно следната схема:

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

**Таблица 4** Нежелани реакции, свързвани със Zonegran, получени от употреба при клинични проучвания като допълнителна терапия и постмаркетинговото наблюдение

Системо-органен клас (MedDRA терминология)	Много чести	Чести	Нечести	Много редки
<b>Инфекции и инфестации</b>			Пневмония Инфекция на пикочните пътища	
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>		Екхимоза		Агранулоцитоза Апластична анемия Левкоцитоза Левкопения Лимфаденопатия Панцитопения Тромбоцитопения

<b>Системо-органен клас (MedDRA терминология)</b>	<b>Много чести</b>	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>Много редки</b>
<b>Нарушения на имунната система</b>		Свръх-чувствителност		Синдром на лекарство-индуцирана свръхчувствителност Лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	Анорексия		Хипокалиемия	Метаболитна ацидоза Бъбречна тубулна ацидоза
<b>Психични нарушения</b>	Възбуда Раздразнимост Състояние на обърканост Депресия	Емоционална лабилност Тревожност Безсъние Психотично нарушение	Гняв Агресия Суицидна идеация Опит за самоубийство	Халюцинации
<b>Нарушения на нервната система</b>	Атаксия Замайване Нарушение на паметта Сомнолентност	Брадикардия Нарушение на вниманието Нистагъм Парестезия Нарушение на говора Тремор	Гърчове	Амнезия Кома Гранд мал гърчове Миастенен синдром Малигнен невролептичен синдром Епилептичен статус
<b>Нарушения на очите</b>	Диплопия			Закритоъгълна глаукома Болка в окото Миопия Замъглено зрение Намалена зрителна острота
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>				Задух Аспирационна пневмония Респираторно нарушение Хиперсензитивен пневмонит
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>		Коремна болка Запек Диария Диспепсия Гадене	Повръщане	Панкреатит
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>			Холецистит Холелитиаза	Хепатоцелуларно увреждане

Системо-органен клас (MedDRA терминология)	Много чести	Чести	Нечести	Много редки
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>		Обрив Пруритус Алопеция		Липса на потоотделяне Еритема мултиформе Синдром на Stevens-Johnson Токсична епидермална некролиза
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>				Рабдомиолиза
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>		Нефролитиаза	Калкулоза на пикочните пътища	Хидронефроза Бъбречна недостатъчност Уринарни нарушения
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>		Умора Грипоподобно заболяване Повишена телесна температура Периферен едем		
<b>Изследвания</b>	Понижена концентрация на бикарбонати	Намалено тегло		Повишена креатин фосфокиназа в кръвта Повишен креатинин в кръвта Повишена урея в кръвта Отклонения във функционалните чернодробни показатели
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>				Топлинен удар

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

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

Системо-органен клас (MedDRA терминология†)	Много чести	Чести	Нечести
---	-------------	-------	---------

Системо-органен клас (MedDRA терминология†)	Много чести	Чести	Нечести
<b>Инфекции и инфестации</b>			Инфекция на пикочните пътища Пневмония
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			Левкопения Тромбоцитопения
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>		Понижен апетит	Хипокалиемия
<b>Психични нарушения</b>		Възбуда Депресия Безсъние Променливо настроение Тревожност	Състояние на обърканост Остра психоза Агресия Суицидна идеация Халюцинации
<b>Нарушения на нервната система</b>		Атаксия Замайване Нарушение на паметта Сомнолентност Брадикардия Нарушение на вниманието Парестезия	Нистагъм Нарушение на говора Тремор Гърчове
<b>Нарушения на очите</b>		Диплопия	
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>			Респираторно нарушение
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>		Запек Диария Диспепсия Гадене Повръщане	Коремна болка
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>			Остър холецистит
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>		Обрив	Пруритус Екхимоза
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>		Умора Повишена телесна температура Раздразнимост	
<b>Изследвания</b>	Понижена концентрация на бикарбонати	Намалено тегло Повишена креатин фосфокиназа в кръвта Повишена аланин аминотрансфераза Повишена аспаргат аминотрансфераза	Отклонения при анализа на урината

† MedDRA версия 13.1

#### Допълнителна информация относно специални популации

##### *Старческа възраст*

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



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

#### *Педиатрична популация*

Профилът на нежелани събития за зонизамид при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години в плацебо-контролирани клинични проучвания е съвместим с този при възрастни. Сред 465 пациенти в базата данни за педиатричната безопасност (включваща още 67 пациенти от фазата на продължение на контролираното клинично изпитване) има 7 смъртни случая (1,5%; 14,6/1000 човеко-години): 2 случая на епилептичен статус, от които един е свързан с голяма загуба на тегло (10% в рамките на 3 месеца) при един пациент с тегло под нормата и последваща неспособност да приема лекарства; 1 случай на нараняване на главата/хематом и 4 смъртни случая при пациенти с предшестващ функционален неврологичен дефицит по различни причини (2 случая на индуциран от пневмония сепсис/органична недостатъчност, 1 внезапна необяснима смърт при епилепсия (SUDEP) и 1 нараняване на главата). Общо 70,4% от педиатричните пациенти, които получават ZNS в контролираното проучване или неговото открито продължение, имат поне едно възникнало при лечението измерване на бикарбоната под 22 mmol/l. Продължителността на измерванията на понижения бикарбонат също е голяма (медиана 188 дни).

Обобщен анализ на данните за безопасност от 420 педиатрични пациенти (183 пациенти на възраст от 6 до 11 години и 237 пациенти на възраст от 12 до 16 години със средна продължителност на експозицията приблизително 12 месеца) показва относително по-висока честота на съобщаване на пневмония, дехидратация, намалено потене, абнормни чернодробни функционални тестове, otitis media, фарингит, синусит и инфекция на горните дихателни пътища, кашлица, епистаксис и ринит, коремна болка, повръщане, обрив и екзема и фебрилитет в сравнение с популацията от възрастни (особено при пациентите на възраст под 12 години) и, с ниска честота, амнезия, повишен креатинин, лимфаденопатия и тромбоцитопения. Честотата на понижаване на телесното тегло от 10% или повече е 10,7% (вж. точка 4.4). В някои случаи на понижаване на теглото има забавяне в прехода към следващия етап на Танър и при съзряването на костите.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

#### **4.9 Предозиране**

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

#### Лечение

Липсват специални антидоти за предозирането със Zonegran. След подозирано скорошно предозиране може да е показано изпразване на стомаха чрез стомашна промивка или чрез предизвикване на повръщане с обичайните предпазни мерки за защита на дихателните пътища.

Показани са общи поддържащи грижи, включително често проследяване на жизнените признаци и внимателно наблюдение. Зонизамид има дълъг елиминационен полуживот, така че ефектите му могат да персистират. Въпреки че не е официално проучвана за лечение на предозирането, хемодиализата е понижила плазмените концентрации на зонизамид при един пациент с намалена бъбречна функция и може да се счита като лечение за предозиране, ако е клинично показана.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

Зонизамид е бензизоксазолово производно. Той е антиепилептично лекарство със слабо карбоанхидразно действие *in vitro*. Той не е химически сходен с останалите антиепилептични средства.

#### Механизъм на действие

Механизмът на действие на зонизамид не е напълно изяснен, но той изглежда действа на волтаж-зависимите натриеви и калциеви канали, като така прекъсва синхронизираното невронално възбуждане, намалявайки разпространението на гърчовите разряди и прекъсвайки последващото епилептично действие. Зонизамид също има модулиращ ефект върху ГАМК-медираното невронално инхибиране.

#### Фармакодинамични ефекти

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

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Монотерапия при парциални гърчове, със или без вторична генерализация

Ефикасността на зонизамид като монотерапия е установена в едно двойно-сляпо, паралелно-групово, със сравнима ефикасност (non-inferiority) проучване за сравнение с карбамазепин с удължено освобождаване (PR) при 583 възрастни пациенти с новодиагностицирани парциални гърчове със или без вторични генерализирани тонично-клонични гърчове. Пациентите са рандомизирани на карбамазепин и зонизамид и получават лечение в продължение на максимум 24 месеца в зависимост от отговора. Пациентите са титрирани до първоначалната таргетна доза от 600 mg карбамазепин или 300 mg зонизамид. Пациенти, получили гърч, са титрирани до следващата таргетна доза, т.е. 800 mg карбамазепин или 400 mg зонизамид. Пациенти, получили отново гърч, са титрирани до максималната таргетна доза от 1200 mg карбамазепин или 500 mg зонизамид. Пациенти, които са без гърчове в продължение на 26 седмици при таргетното дозово ниво, продължават при тази доза за още 26 седмици. Основните резултати от това проучване са представени в тази таблица:

**Таблица 6      Резултати за ефикасност от проучването на монотерапия 310**

	<b>Зонизамид</b>	<b>Карбамазепин</b>		
n (ITT популация)	281	300		
<b>Шест месеца липса на гърчове</b>			Разл	ДИ <sub>95%</sub>
PP популация*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% ; 3,1%
ITT популация	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% ; 1,4%
≤ 4 гърча през 3-месечния базисен период	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% ; 3,7%
> 4 гърча през 3-месечния базисен период	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% ; 5,6%
<b>Дванадесет месеца липса на гърчове</b>				
PP популация	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2% ; 1,5%
ITT популация	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1% ; 0,7%
≤ 4 гърча през 3-месечния базисен период	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% ; 1,3%
> 4 гърча през 3-месечния базисен период	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% ; 17,4%
<b>Подвид на гърчовете (6 месеца липса на гърчове-PP популация)</b>				
Всички парциални	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% ; 0,0%
Прости парциални	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% ; 14,7%
Комплексни парциални	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% ; -5,9%
Всички генерализирани тонично-клонични	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% ; 6,0%
Вторични тонично-клонични	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% ; 7,1%
Генерализирани тонично-клонични	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% ; 10,5%

PP = Популация според протокола (Per Protocol); ITT = Популация с намерение за лечение (Intent To Treat)

\*Първична крайна точка

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

При възрастни е доказана ефикасност със Zonегran при 4 двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания за периоди до 24 седмици при дозиране веднъж или два пъти дневно. Тези проучвания показват, че медианата на намаляването на честотата на парциалните гърчове е свързана с дозата на Zonегran, с продължителна ефикасност при дози от 300-500 mg на ден.

## Педиатрична популация

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

При педиатрични пациенти (на възраст 6 и повече години) ефикасност е доказана със зонизамид в едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо 207 пациенти, с продължителност на лечението до 24 седмици. Намаление от 50% или повече спрямо изходното ниво на честотата на припадъците по време на 12-седмичния период на стабилна доза се наблюдава при 50% от лекуваните със зонизамид пациенти и 31% от пациентите на плацебо.

Специфичните проблеми с безопасността, срещани в педиатричните проучвания, са: понижен апетит и загуба на тегло, понижени нива на бикарбонати, повишен риск от бъбречни камъни и дехидратация. Всички тези ефекти и особено загубата на тегло могат да имат вредни последици за растежа и развитието и могат да доведат до общо влошаване на здравето. Общо взето данните за ефектите върху дългосрочния растеж и развитието са ограничени.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Зонизамид се абсорбира почти напълно след перорално приложение, достигайки обикновено пикови серумни или плазмени концентрации в рамките на 2 до 5 часа след дозата. Счита се, че метаболизмът при първо преминаване е пренебрежим. Абсолютната бионаличност се изчислява на приблизително 100%. Пероралната бионаличност не се повлиява от храната, въпреки че пиковите плазмени и серумни концентрации могат да са забавени.

Стойностите на AUC и  $C_{max}$  на зонизамид се повишават почти линейно след еднократна доза в дозовия интервал от 100-800 mg и след многократно прилагане за дозовия интервал от 100-400 mg веднъж дневно. Повишението в стационарно състояние е било малко по-високо от очакваното въз основа на дозата вероятно поради насищането свързване на зонизамид към еритроцитите. Стационарно състояние се достига в рамките на 13 дни. В сравнение с еднократната доза настъпва малко по-високо от очакваното кумулиране.

### Разпределение

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

### Биотрансформация

Зонизамид се метаболизира основно чрез редуktivно разцепване на бензизоксазоловия пръстен на изходното лекарство от CYP3A4, за да се образува 2-сулфамоилацетилфенол (SMAP) и също чрез N-ацетилиране. Изходното лекарство и SMAP могат допълнително да се глюкуронидират. Метаболитите, които не могат да се открият в плазмата, са лишени от антиконвулсивно действие. Липсват доказателства, че зонизамид индуцира собствения си метаболизъм.

### Елиминиране

Привидният клирънс на зонизамид в стационарно състояние след перорално приложение е около 0,70 l/час и терминалният елиминационен полуживот е около 60 часа при липсата на CYP3A4 индуктори. Елиминационният полуживот е независим от дозата и не се повлиява от повторно приложение. Флукуациите в серумните или плазмените концентрации за дозовия

интервал са малки (< 30%). Главният път на екскреция на метаболитите на зонизамид и непромененото лекарство е чрез урината. Бъбречният клирънс на непроменения зонизамид е относително нисък (приблизително 3,5 ml/min). Около 15 – 30% от дозата се елиминира непроменена.

#### Линейност/нелинейност

Експозицията на зонизамид нараства с времето, докато се достигне стабилно състояние след приблизително 8 седмици. При сравнение на едно и също дозово ниво лицата с по-голямо общо телесно тегло изглежда имат по-ниски стационарни серумни концентрации, но този ефект изглежда е сравнително малък. Възрастта ( $\geq 12$  години) и полът, след преизчисляване за ефектите на телесното тегло, нямат явен ефект върху експозицията на зонизамид при пациенти с епилепсия при дозиране в стационарно състояние. Няма нужда от коригиране на дозата на никое антиепилептично лекарство (АЕЛ), включително СУРЗА4 индукторите.

#### Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

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

#### *Специални групи пациенти*

*При лица с бъбречно увреждане* бъбречният клирънс на еднократните дози зонизамид е положително свързан с креатининовия клирънс. Плазмената АUC на зонизамид се повишава с 35% при лицата с креатининов клирънс <20 ml/min (вж. също точка 4.2).

*Пациенти с увредена чернодробна функция:* Фармакокинетиката на зонизамид при пациентите с увредена чернодробна функция не е достатъчно проучена.

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

*Деца и юноши (5-18 години):* Ограничените данни показват, че фармакокинетиката при деца и юноши с дози в стационарно състояние от 1, 7 или 12 mg/kg дневно в разделени приеми е сходна с тази, наблюдавана при възрастни, след преизчисляване за телесното тегло.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

Зонизамид не е генотоксичен и няма никакъв карциногенен потенциал.

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

В едно проучване за перорална токсичност с многократни дози при ювенилни плъхове при нива на експозиция, подобни на наблюдаваните при педиатрични пациенти с максималната препоръчителна доза, се наблюдават понижение на телесното тегло и промени в параметрите на бъбречната хистопатология и клиничната патология и промени в поведението. Смята се, че промените в параметрите на бъбречната хистопатология и клиничната патология са свързани с инхибирането на карбоанхидразата от зонизамид. Ефектите при това дозово ниво са обратими в периода на възстановяване. При по-високо дозово ниво (2-3 пъти системна експозиция в сравнение с лечебната експозиция) бъбречните хистопатологични ефекти са по-тежки и само

отчасти обратими. Повечето нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при ювенилни плъхове, са подобни на констатираните при проучвания за токсичност с многократни дози на зонизамид при възрастни плъхове, но хиалинни капки в бъбречните канали и преходна хиперплазия се наблюдават единствено в ювенилното проучване. При това по-високо дозово ниво ювенилните плъхове показват понижени в параметрите на растежа, обучението и развитието. Смята се, че тези ефекти вероятно са свързани с пониженото телесно тегло и засилените фармакологични ефекти на зонизамид в максималната поносима доза.

При плъхове се наблюдават намален брой жълти тела и имплантационни места при нива на експозиция, еквивалентни на максималните лечебни дози при хората; нередовни еструсни цикли и намален брой живи фетуси се наблюдават при три пъти по-високи нива на експозиции.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

Микрокристална целулоза  
Хидрогенирано растително масло (от соя)  
Натриев лаурилсулфат

#### Състав на капсулата

Желатин  
Титанов диоксид (E171)  
Шеллак  
Пропиленгликол  
Калиев хидроксид  
Железен оксид, черен (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 30°C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от PVC/PVDC/алуминий, опаковки от 14, 28, 56 и 84 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

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

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eisai GmbH  
Lyoner Straße 36  
60528 Frankfurt am Main  
Германия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

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

Дата на първо разрешаване: 10/03/2005 г.  
Дата на последно подновяване: 21/12/2009 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

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

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zonegran 50 mg твърди капсули

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка твърда капсула съдържа 50 mg зонизамид (zonisamide).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка твърда капсула съдържа 1,5 mg хидрогенирано растително масло (от соя).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърда капсула.

Бяло непрозрачно тяло и сива непрозрачна капачка с отпечатани лого и “ZONEGRAN 50” в черно.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Zonegran е показан като:

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

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка – възрастни

##### *Покачване и поддържане на дозата*

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

##### *Спиране*

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



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

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

Общи препоръки за дозиране на Zonegran при специални групи пациентиПедиатрична популация (на възраст 6 и повече години)*Покачване и поддържане на дозата*

Zonegran трябва да се добави към съществуваща терапия за педиатрични пациенти на възраст 6 и повече години. Дозата трябва да бъде титрирана въз основа на клиничния ефект.

Препоръчителните дози за покачване и поддържане са дадени в Таблица 2. Някои пациенти, особено тези, неприемащи СУРЗА4-индуциращи средства, могат да отговорят на по-ниски дози.

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

**Таблица 2 Педиатрична популация (на възраст 6 и повече години) – препоръчителна схема за покачване и поддържане на дозата**

Схема на лечение	Фаза на титриране		Обичайна поддържаща доза	
	Седмица 1	Седмица 2 до 8	Пациенти с тегло 20 до 55 kg <sup>a</sup>	Пациенти с тегло > 55 kg
Допълнителна терапия - с СУРЗА4 индуциращи средства (вж. точка 4.5)	1 mg/kg/ден (веднъж дневно)	Увеличаване на седмични интервали на стъпки от по 1 mg/kg	6 до 8 mg/kg/ден (веднъж дневно)	300 – 500 mg/ден (веднъж дневно)
- без СУРЗА4 индуциращи средства	Седмица 1 + 2	Седмици ≥ 3	6 до 8 mg/kg/ден (веднъж дневно)	300 – 500 mg/ден (веднъж дневно)
	1 mg/kg/ден (веднъж дневно)	Увеличаване на двуседмични интервали на стъпки от по 1 mg/kg		

**Бележка:**

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

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

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

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

*Спиране*

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

**Таблица 3 Педиатрична популация (на възраст 6 и повече години) – препоръчителен график за редуциране на дозата**

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

**Бележка:**

- \* Всички дози са веднъж дневно.

### Старческа възраст

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

### Пациенти с бъбречно увреждане

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

При лицата с бъбречно увреждане бъбречният клирънс на еднократните дози зонизамид е положително свързан с креатининовия клирънс. Плазмената AUC на зонизамид се повишава с 35% при лицата с креатининов клирънс < 20 ml/min.

### Пациенти с чернодробно увреждане

Употребата при пациентите с чернодробно увреждане не е проучвана. Затова не се препоръчва употребата при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Трябва да се подхожда с повишено внимание при лечението на пациентите с леко до умерено тежко чернодробно увреждане и може да се наложи по-бавно титриране на ZONEGRAN.

### Начин на приложение

ZONEGRAN твърди капсули са за перорално приложение.

### Ефект на храната

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

## **4.3 Противопоказания**

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

ZONEGRAN съдържа хидрогенирано растително масло (от соя). Пациентите не трябва да приемат този лекарствен продукт, ако са алергични към фъстъци или соя.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Неизяснен обрив

**Поява на сериозни обриви във връзка с терапията със ZONEGRAN, включително случаи на синдрома на Stevens-Johnson.**

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

### Гърчове при спиране

В съответствие с настоящата клинична практика спирането на ZONEGRAN при пациенти с епилепсия трябва да се извърши чрез постепенно понижаване на дозата, за да се намали възможността за гърчове при спирането. Няма достатъчно данни за спирането на съпътстващите антиепилептични лекарства, за да се стигне до монотерапия със ZONEGRAN, след като вече е постигнат контрол на гърчовете със ZONEGRAN при комбинираната терапия. Затова при спирането на съпътстващите антиепилептични лекарствени продукти трябва да се подхожда с повишено внимание.

### Реакции към сулфонамиди

ZONEGRAN е производно на бензизоксазол, което съдържа сулфонамидна група. Сериозните нежелани реакции от страна на имунната система, които се свързват с лекарствените продукти, съдържащи сулфонамидна група, включват обрив, алергична реакция и значими хематологични нарушения, включително апластична анемия, които много рядко могат да са с фатален изход.

Съобщават се отделни случаи на агранулоцитоза, тромбоцитопения, левкопения, апластична анемия, панцитопения и левкоцитоза. Тази информация е недостатъчна, за да се оцени връзката, ако има такава, между дозата и продължителността на лечението и тези събития.

### Остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

При възрастни и педиатрични пациенти, получаващи зонизамид, се съобщава за синдром, състоящ се от остра миопия, асоциирана с вторична закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапна поява на намалена зрителна острота и/или болка в окото. Офталмологичните находки могат да включват миопия, плитка предна очна камера, очна хиперемия (зачервяване) и повишено вътреочно налягане. Този синдром може да бъде свързан със супрацилиарен излив, което води до предна дислокация на лещата и ириса с вторична закритоъгълна глаукома. Симптомите могат да се появят в рамките на часове до седмици след началото на терапията. Лечението включва прекъсване на зонизамид колкото е възможно по-бързо според преценката на лекуващия лекар и подходящи мерки за намаляване на вътреочното налягане. Ако бъде оставено без лечение, повишеното вътреочно налягане с всякаква етиология може да доведе до сериозни усложнения, включително постоянна загуба на зрението. Необходимо е повишено внимание при лечение със зонизамид на пациенти с анамнеза за нарушения на очите.

### Суицидна идеация и поведение

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

По тази причина пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарски съвет в случай, че се появят признаци на суицидна идеация и поведение.

### Камъни в бъбреците

Някои пациенти, особено онези с предразположение към нефролитиаза, може да са с повишен риск от образуване на бъбречни камъни и свързани признаци и симптоми като бъбречна колика, бъбречна болка или болка в хълбока. Нефролитиазата може да доведе до хронично увреждане на бъбреците. Рисковите фактори за нефролитиаза включват предишно образуване на камъни, фамилна анамнеза за нефролитиаза и хиперкалциурия. Чрез никой от тези рискови

фактори не може надеждно да се прогнозира образуване на камъни по време на лечение със зонизамид. Освен това пациентите, приемащи други лекарства, свързани с нефролитиазата, могат да са в повишен риск. Увеличаването на приема на течности и на диурезата могат да помогнат за намаляването на риска за образуване на камъни, особено при лица с предразполагащи рискови фактори.

### Метаболитна ацидоза

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

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

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

### Топлинен удар

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

### Панкреатит

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

## Рабдомиолиза

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

## Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението със Zonegran и за един месец след спирането му (вж. точка 4.6). Zonegran не трябва да се прилага при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция, освен ако е крайно необходимо и само когато се счита, че потенциалната полза оправдава риска за фетуса. Специалистите трябва да съветват жените с детероден потенциал относно възможните ефекти на Zonegran върху фетуса, а преди започване на лечението, с пациентката трябва да се обсъдят тези рискове по отношение на ползите. Жените, които планират да забременеят, трябва да посетят специалиста си и той отново да прецени лечението със Zonegran и да обмисли други терапевтични възможности. Лекарите, лекуващи пациентите със Zonegran, трябва да са сигурни, че пациентите напълно разбират необходимостта от използване на подходяща ефективна контрацепция, и трябва да правят клинична оценка въз основа на клиничното състояние на отделния пациент, когато преценяват дали пероралните контрацептиви или дозите на компонентите на пероралната контрацепция са достатъчни.

## Телесно тегло

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

## Педиатрична популация

Споменатите по-горе предупреждения и предпазни мерки са в сила също за юноши и педиатрични пациенти. Споменатите по-долу предупреждения и предпазни мерки се отнасят повече за педиатрични пациенти и юноши.

## Топлинен удар и дехидратация

### Предотвратяване на прегряване и дехидратация при деца

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

Когато детето приема Zonegran:

- детето трябва да се държи на хладно, особено в горещо време
- детето трябва да избягва интензивни упражнения, особено в горещо време
- детето трябва да пие голямо количество студена вода
- детето не трябва да приема никое от следните лекарства:

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

### **ПРИ ПОЯВА НА НЯКОЯ ОТ СЛЕДНИТЕ ПРОЯВИ, ДЕТЕТО ИМА НУЖДА ОТ СПЕШНО МЕДИЦИНСКО ВНИМАНИЕ:**

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

- отведете детето на хладно, сенчесто място
- поддържайте кожата на детето хладна с вода
- дайте на детето да пие студена вода.

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

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

#### *Телесно тегло*

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

Честотата на загуба на телесно тегло е в съответствие с възрастовите групи (вж. точка 4.8); но като се има предвид потенциалната сериозност на загубата на тегло при деца, теглото трябва да се следи при тази популация. Ако пациентът не наддава на тегло в съответствие с таблиците на растежа, трябва да се помисли за хранителна добавка или повишен прием на храна, в противен случай Zonegran трябва да се прекрати.

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

#### *Метаболитна ацидоза*

Рискът от индуцирана от зонизамид метаболитна ацидоза изглежда е по-висок и тя е по-тежка при педиатрични пациенти и юноши. При тази популация трябва да се извършва подходяща оценка и наблюдение на нивата на серумния бикарбонат (вж. точка 4.4 – Метаболитна ацидоза за цялото предупреждение; вж. точка 4.8 за честотата на понижен бикарбонат). Дългосрочният ефект на понижените нива на бикарбонат върху растежа и развитието не е известен.

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

### *Бъбречни камъни*

Бъбречни камъни се появяват при педиатричните пациенти (вж. точка 4.4 Бъбречни камъни за цялото предупреждение).

Някои пациенти, особено онези с предразположение към нефролитиаза, може да са с повишен риск от образуване на бъбречни камъни и свързани признаци и симптоми като бъбречна колика, бъбречна болка или болка в хълбока. Нефролитиазата може да доведе до хронично увреждане на бъбреците. Рисковите фактори за нефролитиаза включват предишно образуване на камъни, фамилна анамнеза за нефролитиаза и хиперкалциурия. Чрез никой от тези рискови фактори не може надеждно да се прогнозира образуване на камъни по време на лечение със зонизамид.

Увеличаването на приема на течности и на диурезата могат да помогнат за намаляването на риска за образуване на камъни, особено при лица с предразполагащи рискови фактори. По преценка на лекаря може да се направи ултразвук на бъбреците. В случай че се открият бъбречни камъни, ZONEGRAN трябва да се прекрати.

### *Чернодробна дисфункция*

Повишени нива на хепатобилиарните параметри като аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST), гама глутамилтрансфераза (GGT) и билирубин се проявяват при педиатричните пациенти и при юношите, без някакъв определен модел при наблюденията на стойностите над горната граница на нормата. Независимо от това, ако се подозира чернодробно събитие, трябва да се оцени чернодробната функция и да се помисли за спиране на ZONEGRAN.

### *Когнитивна функция*

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

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### *Ефект на ZONEGRAN върху цитохром P450 ензимите*

*In vitro* проучванията, използващи човешка чернодробна микрозомална фракция, не показват никакво или само слабо (< 25%) инхибиране на цитохром P450 изоензимите 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4 при нива на зонизамид по-високи приблизително два пъти или повече от клинично значимите серумни концентрации на свободното вещество. Затова не се очаква ZONEGRAN да повлияе фармакокинетиката на други лекарствени продукти чрез цитохром P450-медиран механизми, както е доказано за карбамазепин, фенитоин, етинилестрадиол и дезипрамин *in vivo*.

### *Възможност ZONEGRAN да повлияе други лекарствени продукти*

#### *Антиепилептични лекарствени продукти*

При пациенти с епилепсия дозирането на ZONEGRAN в стационарно състояние не води до никакви клинично значими фармакокинетични ефекти върху карбамазепин, ламотрижин, фенитоин или натриев валпроат.

#### *Перорални контрацептиви*

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

#### *Инхибитори на карбоанхидразата*

ZONEGRAN трябва да се използва с повишено внимание при възрастни пациенти, лекувани едновременно с инхибитори на карбоанхидразата като топирамат и ацетазоламид, тъй като



данните са недостатъчни, за да се изключи възможно фармакодинамично взаимодействие (вж. точка 4.4).

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

#### *Субстрат на P-gp*

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

#### Възможни взаимодействия с лекарствени продукти, повлияващи Zonegran

При клиничните проучвания съвместното приложение на ламотрижин няма явен ефект върху фармакокинетиката на зонизамид. Комбинацията на Zonegran с други лекарствени продукти, които могат да доведат до уролитиаза, може да повиши риска от развитие на камъни в бъбреците. Затова трябва да се избягва едновременното приложение на такива лекарствени продукти.

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

- Ензимна индукция: Експозицията на зонизамид е по-ниска при пациенти с епилепсия, получаващи CYP3A4-индуциращи вещества като фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал. Малко е вероятно тези ефекти да имат клинична значимост, когато Zonegran се прибавя към съществуваща терапия. Могат обаче да възникнат промени в концентрациите на зонизамид, ако се спрат съпътстващите CYP3A4-индуциращи антиепилептични или други лекарствени средства, ако се промени дозата или се започне лечение, и така може да се наложи адаптиране на дозата на Zonegran. Рифампицин е мощен индуктор на CYP3A4. Ако е необходимо едновременно приложение, пациентът трябва да се проследява внимателно и дозите на Zonegran и останалите субстрати на CYP3A4 да се коригират, ако е необходимо.
- Инхибиране на CYP3A4: Въз основа на клиничните данни известните специфични и неспецифични CYP3A4 инхибитори изглежда нямат никакъв клинично значим ефект върху фармакокинетичните параметри за експозиция на зонизамид. Дозирането в стационарно състояние или на кетоконазол (400 mg/ден), или на циметидин (1 200 mg/ден) няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на еднократна доза зонизамид, давана на здрави доброволци. Затова не е необходима промяна в дозата на Zonegran, когато той се прилага съвместно с известни инхибитори на CYP3A4.

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал

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

Zonegran не трябва да се прилага при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция, освен ако е крайно необходимо и само когато се счита, че потенциалната полза оправдава риска за фетуса. Медицинските специалисти трябва да съветват

жените с детероден потенциал, които се лекуват със зонизамид. Жените, които планират да забременеят, трябва да посетят специалиста си и той отново да прецени лечението със зонизамид и да обмисли други терапевтични възможности.

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

### Бременност

Има ограничени данни от употребата на Zonegran при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

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

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

### Кърмене

Зонизамид се екскретира в кърмата. Концентрацията в кърмата е сходна с тази в плазмата на майката. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията със Zonegran. Поради продължителното задържане на зонизамид в организма, кърменето не трябва да се възобновява до изтичането на един месец след завършване на терапията със Zonegran.

### Фертилитет

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

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

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

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

Най-честите нежелани реакции при контролираните проучвания с допълнителна терапия са сомнолентност, замаяване и анорексия. Най-честите нежелани реакции при едно рандомизирано, контролирано проучване на монотерапия за сравняване на зонизамид с карбамазепин с удължено освобождаване са понижена концентрация на бикарбонати, понижен апетит и намалено тегло. Честотата на забележимо абнормно нисък серумен бикарбонат (намаление до по-малко от 17 mEq/l и с повече от 5 mEq/l) е 3,8%. Честотата на забележимо намаляване на теглото с 20% или повече е 0,7%.

### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, свързани със Zonegran, получени от клиничните проучвания и постмаркетинговия опит, са посочени в таблицата по-долу. Честотите са определени съгласно следната схема:

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

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

Системо-органен клас (MedDRA терминология)	Много чести	Чести	Нечести	Много редки
<b>Инфекции и инфестации</b>			Пневмония Инфекция на пикочните пътища	
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>		Екхимоза		Агранулоцитоза Апластична анемия Левкоцитоза Левкопения Лимфаденопатия Панцитопения Тромбоцитопения

<b>Системо-органен клас (MedDRA терминология)</b>	<b>Много чести</b>	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>Много редки</b>
<b>Нарушения на имунната система</b>		Свръх-чувствителност		Синдром на лекарство-индуцирана свръхчувствителност Лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	Анорексия		Хипокалиемия	Метаболитна ацидоза Бъбречна тубулна ацидоза
<b>Психични нарушения</b>	Възбуда Раздразнителност Състояние на обърканост Депресия	Емоционална лабилност Тревожност Безсъние Психотично нарушение	Гняв Агресия Суицидна идеация Опит за самоубийство	Халюцинации
<b>Нарушения на нервната система</b>	Атаксия Замайване Нарушение на паметта Сомнолентност	Брадифрения Нарушение на вниманието Нистагъм Парестезия Нарушение на говора Тремор	Гърчове	Амнезия Кома Гранд мал гърчове Миастенен синдром Малигнен невролептичен синдром Епилептичен статус
<b>Нарушения на очите</b>	Диплопия			Закритоъгълна глаукома Болка в окото Миопия Замъглено зрение Намалена зрителна острота
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>				Задух Аспирационна пневмония Респираторно нарушение Хиперсензитивен пневмонит
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>		Коремна болка Запек Диария Диспепсия Гадене	Повръщане	Панкреатит
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>			Холецистит Холелитиаза	Хепатоцелуларно увреждане
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>		Обрив Пруритус Алопеция		Липса на потоотделяне Еритема мултиформе Синдром на Stevens-Johnson Токсична епидермална некролиза

Системо-органен клас (MedDRA терминология)	Много чести	Чести	Нечести	Много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Нефролитиаза	Калкулоза на пикочните пътища	Хидронефроза Бъбречна недостатъчност Уринарни нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора Грипоподобно заболяване Повишена телесна температура Периферен едем		
Изследвания	Понижена концентрация на бикарбонати	Намалено тегло		Повишена креатин фосфокиназа в кръвта Повишен креатинин в кръвта Повишена урея в кръвта Отклонения във функционалните чернодробни показатели
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции				Топлинен удар

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

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

Системо-органен клас (MedDRA терминология†)	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации			Инфекция на пикочните пътища Пневмония
Нарушения на кръвта и лимфната система			Левкопения Тромбоцитопения
Нарушения на метаболизма и храненето		Понижен апетит	Хипокалиемия

Системо-органен клас (MedDRA терминология†)	Много чести	Чести	Нечести
<b>Психични нарушения</b>		Възбуда Депресия Безсъние Променливо настроение Тревожност	Състояние на обърканост Остра психоза Агресия Суицидна идеация Халюцинации
<b>Нарушения на нервната система</b>		Атаксия Замайване Нарушение на паметта Сомнолентност Брадикардия Нарушение на вниманието Парестезия	Нистагъм Нарушение на говора Тремор Гърчове
<b>Нарушения на очите</b>		Диплопия	
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>			Респираторно нарушение
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>		Запек Диария Диспепсия Гадене Повръщане	Коремна болка
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>			Остър холецистит
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>		Обрив	Пруритус Екхимоза
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>		Умора Повишена телесна температура Раздразнимост	
<b>Изследвания</b>	Понижена концентрация на бикарбонати	Намалено тегло Повишена креатин фосфокиназа в кръвта Повишена аланин аминотрансфераза Повишена аспаргат аминотрансфераза	Отклонения при анализа на урината

† MedDRA версия 13.1

#### Допълнителна информация относно специални популации

##### *Старческа възраст*

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

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

### Педиатрична популация

Профилът на нежелани събития за зонизамид при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години в плацебо-контролирани клинични проучвания е съвместим с този при възрастни. Сред 465 пациенти в базата данни за педиатричната безопасност (включваща още 67 пациенти от фазата на продължение на контролираното клинично изпитване) има 7 смъртни случая (1,5%; 14,6/1000 човеко-години): 2 случая на епилептичен статус, от които един е свързан с голяма загуба на тегло (10% в рамките на 3 месеца) при един пациент с тегло под нормата и последваща неспособност да приема лекарства; 1 случай на нараняване на главата/хематом и 4 смъртни случая при пациенти с предшестващ функционален неврологичен дефицит по различни причини (2 случая на индуциран от пневмония сепсис/органична недостатъчност, 1 внезапна необяснима смърт при епилепсия (SUDEP) и 1 нараняване на главата). Общо 70,4% от педиатричните пациенти, които получават ZNS в контролираното проучване или неговото открито продължение, имат поне едно възникнало при лечението измерване на бикарбоната под 22 mmol/l. Продължителността на измерванията на понижения бикарбонат също е голяма (медиана 188 дни).

Обобщен анализ на данните за безопасност от 420 педиатрични пациенти (183 пациенти на възраст от 6 до 11 години и 237 пациенти на възраст от 12 до 16 години със средна продължителност на експозицията приблизително 12 месеца) показва относително по-висока честота на съобщаване на пневмония, дехидратация, намалено потене, абнормни чернодробни функционални тестове, otitis media, фарингит, синусит и инфекция на горните дихателни пътища, кашлица, епистаксис и ринит, коремна болка, повръщане, обрив и екзема и фебрилитет в сравнение с популацията от възрастни (особено при пациентите на възраст под 12 години) и, с ниска честота, амнезия, повишен креатинин, лимфаденопатия и тромбоцитопения. Честотата на понижаване на телесното тегло от 10% или повече е 10,7% (вж. точка 4.4). В някои случаи на понижаване на теглото има забавяне в прехода към следващия етап на Танър и при съзряването на костите.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

## **4.9 Предозиране**

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

### Лечение

Липсват специални антидоти за предозирането със ZONEGRAN. След подозирано скорошно предозиране може да е показано изпразване на стомаха чрез стомашна промивка или чрез предизвикване на повръщане с обичайните предпазни мерки за защита на дихателните пътища. Показани са общи поддържащи грижи, включително често проследяване на жизнените признаци и внимателно наблюдение. Зонизамид има дълъг елиминационен полуживот, така че ефектите му могат да персистират. Въпреки че не е официално проучвана за лечение на предозирането, хемодиализата е понижала плазмените концентрации на зонизамид при един пациент с намалена бъбречна функция и може да се счита като лечение за предозиране, ако е клинично показана.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

Зонизамид е бензизоксазолово производно. Той е антиепилептично лекарство със слабо карбоанхидразно действие *in vitro*. Той не е химически сходен с останалите антиепилептични средства.

#### Механизъм на действие

Механизмът на действие на зонизамид не е напълно изяснен, но той изглежда действа на волтаж-зависимите натриеви и калциеви канали, като така прекъсва синхронизираното невронално възбуждане, намалявайки разпространението на гърчовите разряди и прекъсвайки последващото епилептично действие. Зонизамид също има модулиращ ефект върху ГАМК-медираното невронално инхибиране.

#### Фармакодинамични ефекти

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

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Монотерапия при парциални гърчове, със или без вторична генерализация

Ефикасността на зонизамид като монотерапия е установена в едно двойно-сляпо, паралелно-групово, със сравнима ефикасност (non-inferiority) проучване за сравнение с карбамазепин с удължено освобождаване (PR) при 583 възрастни пациенти с новодиагностицирани парциални гърчове със или без вторични генерализирани тонично-клонични гърчове. Пациентите са рандомизирани на карбамазепин и зонизамид и получават лечение в продължение на максимум 24 месеца в зависимост от отговора. Пациентите са титрирани до първоначалната таргетна доза от 600 mg карбамазепин или 300 mg зонизамид. Пациенти, получили гърч, са титрирани до следващата таргетна доза, т.е. 800 mg карбамазепин или 400 mg зонизамид. Пациенти, получили отново гърч, са титрирани до максималната таргетна доза от 1200 mg карбамазепин или 500 mg зонизамид. Пациенти, които са без гърчове в продължение на 26 седмици при таргетното дозово ниво, продължават при тази доза за още 26 седмици. Основните резултати от това проучване са представени в тази таблица:



**Таблица 6      Резултати за ефикасност от проучването на монотерапия 310**

	<b>Зонизамид</b>	<b>Карбамазепин</b>		
n (ITT популация)	281	300		
<b>Шест месеца липса на гърчове</b>			Разл	ДИ <sub>95%</sub>
PP популация*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% ; 3,1%
ITT популация	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% ; 1,4%
≤ 4 гърча през 3-месечния базисен период	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% ; 3,7%
> 4 гърча през 3-месечния базисен период	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% ; 5,6%
<b>Дванадесет месеца липса на гърчове</b>				
PP популация	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2% ; 1,5%
ITT популация	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1% ; 0,7%
≤ 4 гърча през 3-месечния базисен период	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% ; 1,3%
> 4 гърча през 3-месечния базисен период	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% ; 17,4%
<b>Подвид на гърчовете (6 месеца липса на гърчове-PP популация)</b>				
Всички парциални	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% ; 0,0%
Прости парциални	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% ; 14,7%
Комплексни парциални	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% ; -5,9%
Всички генерализирани тонично-клонични	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% ; 6,0%
Вторични тонично-клонични	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% ; 7,1%
Генерализирани тонично-клонични	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% ; 10,5%

PP = Популация според протокола (Per Protocol); ITT = Популация с намерение за лечение (Intent To Treat)

\*Първична крайна точка

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

При възрастни е доказана ефикасност със Zonегran при 4 двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания за периоди до 24 седмици при дозиране веднъж или два пъти дневно. Тези проучвания показват, че медианата на намаляването на честотата на парциалните гърчове е свързана с дозата на Zonегran, с продължителна ефикасност при дози от 300-500 mg на ден.

## Педиатрична популация

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

При педиатрични пациенти (на възраст 6 и повече години) ефикасност е доказана със зонизамид в едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо 207 пациенти, с продължителност на лечението до 24 седмици. Намаление от 50% или повече спрямо изходното ниво на честотата на припадъците по време на 12-седмичния период на стабилна доза се наблюдава при 50% от лекуваните със зонизамид пациенти и 31% от пациентите на плацебо.

Специфичните проблеми с безопасността, срещани в педиатричните проучвания, са: понижен апетит и загуба на тегло, понижени нива на бикарбонати, повишен риск от бъбречни камъни и дехидратация. Всички тези ефекти и особено загубата на тегло могат да имат вредни последици за растежа и развитието и могат да доведат до общо влошаване на здравето. Общо взето данните за ефектите върху дългосрочния растеж и развитието са ограничени.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Зонизамид се абсорбира почти напълно след перорално приложение, достигайки обикновено пикови серумни или плазмени концентрации в рамките на 2 до 5 часа след дозата. Счита се, че метаболизмът при първо преминаване е пренебрежим. Абсолютната бионаличност се изчислява на приблизително 100%. Пероралната бионаличност не се повлиява от храната, въпреки че пиковите плазмени и серумни концентрации могат да са забавени.

Стойностите на AUC и  $C_{max}$  на зонизамид се повишават почти линейно след еднократна доза в дозовия интервал от 100-800 mg и след многократно прилагане за дозовия интервал от 100-400 mg веднъж дневно. Повишението в стационарно състояние е било малко по-високо от очакваното въз основа на дозата вероятно поради насищането свързване на зонизамид към еритроцитите. Стационарно състояние се достига в рамките на 13 дни. В сравнение с еднократната доза настъпва малко по-високо от очакваното кумулиране.

### Разпределение

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

### Биотрансформация

Зонизамид се метаболизира основно чрез редуktivно разцепване на бензизоксазоловия пръстен на изходното лекарство от CYP3A4, за да се образува 2-сулфамоилацетилфенол (SMAP) и също чрез N-ацетилиране. Изходното лекарство и SMAP могат допълнително да се глюкуронидират. Метаболитите, които не могат да се открият в плазмата, са лишени от антиконвулсивно действие. Липсват доказателства, че зонизамид индуцира собствения си метаболизъм.

### Елиминиране

Привидният клирънс на зонизамид в стационарно състояние след перорално приложение е около 0,70 l/час и терминалният елиминационен полуживот е около 60 часа при липсата на CYP3A4 индуктори. Елиминационният полуживот е независим от дозата и не се повлиява от повторно приложение. Флукуациите в серумните или плазмените концентрации за дозовия

интервал са малки (< 30%). Главният път на екскреция на метаболитите на зонизамид и непромененото лекарство е чрез урината. Бъбречният клирънс на непроменения зонизамид е относително нисък (приблизително 3,5 ml/min). Около 15 - 30% от дозата се елиминира непроменена.

#### Линейност/нелинейност

Експозицията на зонизамид нараства с времето, докато се достигне стабилно състояние след приблизително 8 седмици. При сравнение на едно и също дозово ниво лицата с по-голямо общо телесно тегло изглежда имат по-ниски стационарни серумни концентрации, но този ефект изглежда е сравнително малък. Възрастта ( $\geq 12$  години) и полът, след преизчисляване за ефектите на телесното тегло, нямат явен ефект върху експозицията на зонизамид при пациенти с епилепсия при дозиране в стационарно състояние. Няма нужда от коригиране на дозата на никое антиепилептично лекарство (АЕЛ), включително СУРЗА4 индукторите.

#### Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

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

#### *Специални групи пациенти*

*При лица с бъбречно увреждане* бъбречният клирънс на еднократните дози зонизамид е положително свързан с креатининовия клирънс. Плазмената АUC на зонизамид се повишава с 35% при лицата с креатининов клирънс <20 ml/min (вж. също точка 4.2).

*Пациенти с увредена чернодробна функция:* Фармакокинетиката на зонизамид при пациентите с увредена чернодробна функция не е достатъчно проучена.

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

*Деца и юноши (5-18 години):* Ограничените данни показват, че фармакокинетиката при деца и юноши с дози в стационарно състояние от 1, 7 или 12 mg/kg дневно в разделени приеми е сходна с тази, наблюдавана при възрастни, след преизчисляване за телесното тегло.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

Зонизамид не е генотоксичен и няма никакъв карциногенен потенциал.

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

В едно проучване за перорална токсичност с многократни дози при ювенилни плъхове при нива на експозиция, подобни на наблюдаваните при педиатрични пациенти с максималната препоръчителна доза, се наблюдават понижение на телесното тегло и промени в параметрите на бъбречната хистопатология и клиничната патология и промени в поведението. Смята се, че промените в параметрите на бъбречната хистопатология и клиничната патология са свързани с инхибирането на карбоанхидразата от зонизамид. Ефектите при това дозово ниво са обратими в периода на възстановяване. При по-високо дозово ниво (2-3 пъти системна експозиция в сравнение с лечебната експозиция) бъбречните хистопатологични ефекти са по-тежки и само

отчасти обратими. Повечето нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при ювенилни плъхове, са подобни на констатираните при проучвания за токсичност с многократни дози на зонизамид при възрастни плъхове, но хиалинни капки в бъбречните канали и преходна хиперплазия се наблюдават единствено в ювенилното проучване. При това по-високо дозово ниво ювенилните плъхове показват понижени параметри на растежа, обучението и развитието. Смята се, че тези ефекти вероятно са свързани с пониженото телесно тегло и засилените фармакологични ефекти на зонизамид в максималната поносима доза.

При плъхове се наблюдават намален брой жълти тела и имплантационни места при нива на експозиция, еквивалентни на максималните лечебни дози при хората; нередовни еструсни цикли и намален брой живи фетуси се наблюдават при три пъти по-високи нива на експозиции.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

Микрокристална целулоза  
Хидрогенирано растително масло (от соя)  
Натриев лаурилсулфат

#### Състав на капсулата

Желатин  
Титанов диоксид (E171)  
Шеллак  
Пропиленгликол  
Калиев хидроксид  
Железен оксид, черен (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 30°C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от PVC/PVDC/алуминий, опаковки от 14, 28, 56 и 84 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

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

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eisai GmbH  
Lyoner Straße 36  
60528 Frankfurt am Main  
Германия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

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

Дата на първо разрешаване: 10/03/2005 г.  
Дата на последно подновяване: 21/12/2009 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

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

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zonegran 100 mg твърди капсули

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg зонизамид (zonisamide).

Помощни вещества: 0,002 mg сънсет жълто FCF (E110) и 0,147 mg алура червено AC (E129).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка твърда капсула съдържа 3 mg хидрогенирано растително масло (от соя).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърда капсула.

Бяло непрозрачно тяло и червена непрозрачна капачка с отпечатани лого и “ZONEGRAN 100” в черно.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Zonegran е показан като:

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

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка – възрастни

##### *Покачване и поддържане на дозата*

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

##### *Стиране*

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

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

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

Общи препоръки за дозиране на Zonegran при специални групи пациентиПедиатрична популация (на възраст 6 и повече години)*Покачване и поддържане на дозата*

Zonegran трябва да се добави към съществуваща терапия за педиатрични пациенти на възраст 6 и повече години. Дозата трябва да бъде титрирана въз основа на клиничния ефект.

Препоръчителните дози за покачване и поддържане са дадени в Таблица 2. Някои пациенти, особено тези, неприемащи СУРЗА4-индуциращи средства, могат да отговорят на по-ниски дози.

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

**Таблица 2 Педиатрична популация (на възраст 6 и повече години) – препоръчителна схема за покачване и поддържане на дозата**

Схема на лечение	Фаза на титриране		Обичайна поддържаща доза	
	Седмица 1	Седмица 2 до 8	Пациенти с тегло 20 до 55 kg <sup>a</sup>	Пациенти с тегло > 55 kg
Допълнителна терапия - с СУРЗА4 индуциращи средства (вж. точка 4.5)	1 mg/kg/ден (веднъж дневно)	Увеличаване на седмични интервали на стъпки от по 1 mg/kg	6 до 8 mg/kg/ден (веднъж дневно)	300 – 500 mg/ден (веднъж дневно)
- без СУРЗА4 индуциращи средства	Седмица 1 + 2	Седмици ≥ 3	6 до 8 mg/kg/ден (веднъж дневно)	300 – 500 mg/ден (веднъж дневно)
	1 mg/kg/ден (веднъж дневно)	Увеличаване на двуседмични интервали на стъпки от по 1 mg/kg		

**Бележка:**

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

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

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

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

*Спиране*

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

**Таблица 3 Педиатрична популация (на възраст 6 и повече години) – препоръчителен график за редуциране на дозата**

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

**Бележка:**

- \* Всички дози са веднъж дневно.



### Старческа възраст

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

### Пациенти с бъбречно увреждане

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

При лицата с бъбречно увреждане бъбречният клирънс на еднократните дози зонизамид е положително свързан с креатининовия клирънс. Плазмената AUC на зонизамид се повишава с 35% при лицата с креатининов клирънс < 20 ml/min.

### Пациенти с чернодробно увреждане

Употребата при пациентите с чернодробно увреждане не е проучвана. Затова не се препоръчва употребата при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Трябва да се подхожда с повишено внимание при лечението на пациентите с леко до умерено тежко чернодробно увреждане и може да се наложи по-бавно титриране на ZONEGRAN.

### Начин на приложение

ZONEGRAN твърди капсули са за перорално приложение.

### Ефект на храната

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

## **4.3 Противопоказания**

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

ZONEGRAN съдържа хидрогенирано растително масло (от соя). Пациентите не трябва да приемат този лекарствен продукт, ако са алергични към фъстъци или соя.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Неизяснен обрив

**Поява на сериозни обриви във връзка с терапията със ZONEGRAN, включително случаи на синдрома на Stevens-Johnson.**

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

### Гърчове при спиране

В съответствие с настоящата клинична практика спирането на ZONEGRAN при пациенти с епилепсия трябва да се извърши чрез постепенно понижаване на дозата, за да се намали възможността за гърчове при спирането. Няма достатъчно данни за спирането на съпътстващите антиепилептични лекарства, за да се стигне до монотерапия със ZONEGRAN, след като вече е постигнат контрол на гърчовете със ZONEGRAN при комбинираната терапия. Затова при спирането на съпътстващите антиепилептични лекарствени продукти трябва да се подхожда с повишено внимание.

### Реакции към сулфонамиди

ZONEGRAN е производно на бензизоксазол, което съдържа сулфонамидна група. Сериозните нежелани реакции от страна на имунната система, които се свързват с лекарствените продукти, съдържащи сулфонамидна група, включват обрив, алергична реакция и значими хематологични нарушения, включително апластична анемия, които много рядко могат да са с фатален изход.

Съобщават се отделни случаи на агранулоцитоза, тромбоцитопения, левкопения, апластична анемия, панцитопения и левкоцитоза. Тази информация е недостатъчна, за да се оцени връзката, ако има такава, между дозата и продължителността на лечението и тези събития.

### Остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

При възрастни и педиатрични пациенти, получаващи зонизамид, се съобщава за синдром, състоящ се от остра миопия, асоциирана с вторична закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапна поява на намалена зрителна острота и/или болка в окото. Офталмологичните находки могат да включват миопия, плитка предна очна камера, очна хиперемия (зачервяване) и повишено вътреочно налягане. Този синдром може да бъде свързан със супрацилиарен излив, което води до предна дислокация на лещата и ириса с вторична закритоъгълна глаукома. Симптомите могат да се появят в рамките на часове до седмици след началото на терапията. Лечението включва прекъсване на зонизамид колкото е възможно по-бързо според преценката на лекуващия лекар и подходящи мерки за намаляване на вътреочното налягане. Ако бъде оставено без лечение, повишеното вътреочно налягане с всякаква етиология може да доведе до сериозни усложнения, включително постоянна загуба на зрението. Необходимо е повишено внимание при лечение със зонизамид на пациенти с анамнеза за нарушения на очите.

### Суицидна идеация и поведение

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

По тази причина пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарски съвет в случай, че се появят признаци на суицидна идеация и поведение.

### Камъни в бъбреците

Някои пациенти, особено онези с предразположение към нефролитиаза, може да са с повишен риск от образуване на бъбречни камъни и свързани признаци и симптоми като бъбречна колика, бъбречна болка или болка в хълбока. Нефролитиазата може да доведе до хронично увреждане на бъбреците. Рисковите фактори за нефролитиаза включват предишно образуване на камъни, фамилна анамнеза за нефролитиаза и хиперкалциурия. Чрез никой от тези рискови

фактори не може надеждно да се прогнозира образуване на камъни по време на лечение със зонизамид. Освен това пациентите, приемащи други лекарства, свързани с нефролитиазата, могат да са в повишен риск. Увеличаването на приема на течности и на диурезата могат да помогнат за намаляването на риска за образуване на камъни, особено при лица с предразполагащи рискови фактори.

### Метаболитна ацидоза

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

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

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

### Топлинен удар

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

### Панкреатит

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

## Рабдомиолиза

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

## Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението със Zonegran и за един месец след спирането му (вж. точка 4.6). Zonegran не трябва да се прилага при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция, освен ако е крайно необходимо и само когато се счита, че потенциалната полза оправдава риска за фетуса. Специалистите трябва да съветват жените с детероден потенциал относно възможните ефекти на Zonegran върху фетуса, а преди започване на лечението, с пациентката трябва да се обсъдят тези рискове по отношение на ползите. Жените, които планират да забременеят, трябва да посетят специалиста си и той отново да прецени лечението със Zonegran и да обмисли други терапевтични възможности. Лекарите, лекуващи пациентите със Zonegran, трябва да са сигурни, че пациентите напълно разбират необходимостта от използване на подходяща ефективна контрацепция, и трябва да правят клинична оценка въз основа на клиничното състояние на отделния пациент, когато преценяват дали пероралните контрацептиви или дозите на компонентите на пероралната контрацепция са достатъчни.

## Телесно тегло

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

## Педиатрична популация

Споменатите по-горе предупреждения и предпазни мерки са в сила също за юноши и педиатрични пациенти. Споменатите по-долу предупреждения и предпазни мерки се отнасят повече за педиатрични пациенти и юноши.

## Топлинен удар и дехидратация

### Предотвратяване на прегриване и дехидратация при деца

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

Когато детето приема Zonegran:

- детето трябва да се държи на хладно, особено в горещо време
- детето трябва да избягва интензивни упражнения, особено в горещо време
- детето трябва да пие голямо количество студена вода
- детето не трябва да приема никое от следните лекарства:

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

### **ПРИ ПОЯВА НА НЯКОЯ ОТ СЛЕДНИТЕ ПРОЯВИ, ДЕТЕТО ИМА НУЖДА ОТ СПЕШНО МЕДИЦИНСКО ВНИМАНИЕ:**

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

- отведете детето на хладно, сенчесто място
- поддържайте кожата на детето хладна с вода
- дайте на детето да пие студена вода.

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

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

#### *Телесно тегло*

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

Честотата на загуба на телесно тегло е в съответствие с възрастовите групи (вж. точка 4.8); но като се има предвид потенциалната сериозност на загубата на тегло при деца, теглото трябва да се следи при тази популация. Ако пациентът не наддава на тегло в съответствие с таблиците на растежа, трябва да се помисли за хранителна добавка или повишен прием на храна, в противен случай Zonegran трябва да се прекрати.

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

#### *Метаболитна ацидоза*

Рискът от индуцирана от зонизамид метаболитна ацидоза изглежда е по-висок и тя е по-тежка при педиатрични пациенти и юноши. При тази популация трябва да се извършва подходяща оценка и наблюдение на нивата на серумния бикарбонат (вж. точка 4.4 – Метаболитна ацидоза за цялото предупреждение; вж. точка 4.8 за честотата на понижен бикарбонат). Дългосрочният ефект на понижените нива на бикарбонат върху растежа и развитието не е известен.

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

### *Бъбречни камъни*

Бъбречни камъни се появяват при педиатричните пациенти (вж. точка 4.4 Бъбречни камъни за цялото предупреждение).

Някои пациенти, особено онези с предразположение към нефролитиаза, може да са с повишен риск от образуване на бъбречни камъни и свързани признаци и симптоми като бъбречна колика, бъбречна болка или болка в хълбока. Нефролитиазата може да доведе до хронично увреждане на бъбреците. Рисковите фактори за нефролитиаза включват предишно образуване на камъни, фамилна анамнеза за нефролитиаза и хиперкалциурия. Чрез никой от тези рискови фактори не може надеждно да се прогнозира образуване на камъни по време на лечение със зонизамид.

Увеличаването на приема на течности и на диурезата могат да помогнат за намаляването на риска за образуване на камъни, особено при лица с предразполагащи рискови фактори. По преценка на лекаря може да се направи ултразвук на бъбреците. В случай че се открият бъбречни камъни, Zonegran трябва да се прекрати.

### *Чернодробна дисфункция*

Повишени нива на хепатобилиарните параметри като аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST), гама глутамилтрансфераза (GGT) и билирубин се проявяват при педиатричните пациенти и при юношите, без някакъв определен модел при наблюденията на стойностите над горната граница на нормата. Независимо от това, ако се подозира чернодробно събитие, трябва да се оцени чернодробната функция и да се помисли за спиране на Zonegran.

### *Когнитивна функция*

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

### Помощни вещества

Zonegran 100 mg твърди капсули съдържат жълт оцветител, наречен сънсет жълто FCF (E110), и червен оцветител, наречен алура червено AC (E129), които могат да причинят алергични реакции.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Ефект на Zonegran върху цитохром P450 ензимите

*In vitro* проучванията, използващи човешка чернодробна микрозомална фракция, не показват никакво или само слабо (< 25%) инхибиране на цитохром P450 изоензимите 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4 при нива на зонизамид по-високи приблизително два пъти или повече от клинично значимите серумни концентрации на свободното вещество. Затова не се очаква Zonegran да повлияе фармакокинетиката на други лекарствени продукти чрез цитохром P450-медиран механизми, както е доказано за карбамазепин, фенитоин, етинилестрадиол и дезипрамин *in vivo*.

### Възможност Zonegran да повлияе други лекарствени продукти

#### *Антиепилептични лекарствени продукти*

При пациенти с епилепсия дозирането на Zonegran в стационарно състояние не води до никакви клинично значими фармакокинетични ефекти върху карбамазепин, ламотрижин, фенитоин или натриев валпроат.

### *Перорални контрацептиви*

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

### *Инхибитори на карбоанхидразата*

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

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

### *Субстрат на P-gp*

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

### Възможни взаимодействия с лекарствени продукти, повлияващи ZONEGRAN

При клиничните проучвания съвместното приложение на ламотрижин няма явен ефект върху фармакокинетиката на зонизамид. Комбинацията на ZONEGRAN с други лекарствени продукти, които могат да доведат до уролитиаза, може да повиши риска от развитие на камъни в бъбреците. Затова трябва да се избягва едновременното приложение на такива лекарствени продукти.

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

- **Ензимна индукция:** Експозицията на зонизамид е по-ниска при пациенти с епилепсия, получаващи CYP3A4-индуциращи вещества като фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал. Малко е вероятно тези ефекти да имат клинична значимост, когато ZONEGRAN се прибавя към съществуваща терапия. Могат обаче да възникнат промени в концентрациите на зонизамид, ако се спрат съпътстващите CYP3A4-индуциращи антиепилептични или други лекарствени средства, ако се промени дозата или се започне лечение, и така може да се наложи адаптиране на дозата на ZONEGRAN. Рифампицин е мощен индуктор на CYP3A4. Ако е необходимо едновременно приложение, пациентът трябва да се проследява внимателно и дозите на ZONEGRAN и останалите субстрати на CYP3A4 да се коригират, ако е необходимо.
- **Инхибиране на CYP3A4:** Въз основа на клиничните данни известните специфични и неспецифични CYP3A4 инхибитори изглежда нямат никакъв клинично значим ефект върху фармакокинетичните параметри за експозиция на зонизамид. Дозирането в стационарно състояние или на кетоназол (400 mg/ден), или на циметидин (1 200 mg/ден) няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на еднократна доза зонизамид, давана на здрави доброволци. Затова не е необходима промяна в дозата на ZONEGRAN, когато той се прилага съвместно с известни инхибитори на CYP3A4.

### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал

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

ZONEGRAN не трябва да се прилага при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция, освен ако е крайно необходимо и само когато се счита, че потенциалната полза оправдава риска за фетуса. Медицинските специалисти трябва да съветват жените с детероден потенциал, които се лекуват със зонизамид. Жените, които планират да забременеят, трябва да посетят специалиста си и той отново да прецени лечението със зонизамид и да обмисли други терапевтични възможности.

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

### Бременност

Има ограничени данни от употребата на ZONEGRAN при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

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

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

### Кърмене

Зонизамид се екскретира в кърмата. Концентрацията в кърмата е сходна с тази в плазмата на майката. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията със ZONEGRAN. Поради продължителното задържане на зонизамид в организма, кърменето не трябва да се възобновява до изтичането на един месец след завършване на терапията със ZONEGRAN.

### Фертилитет

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

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Като се има предвид обаче, че някои пациенти могат да получат сънливост или затруднения в



концентрацията, особено в началото на лечението или след увеличаване на дозата, пациентите трябва да бъдат посъветвани да подхождат с повишено внимание при дейности, изискващи високо ниво на бдителност, напр. шофиране или работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Резюме на профила на безопасност

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

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

Най-честите нежелани реакции при контролираните проучвания с допълнителна терапия са сомнолентност, замаяване и анорексия. Най-честите нежелани реакции при едно рандомизирано, контролирано проучване на монотерапия за сравняване на зонизамид с карбамазепин с удължено освобождаване са понижена концентрация на бикарбонати, понижен апетит и намалено тегло. Честотата на забележимо абнормно нисък серумен бикарбонат (намаление до по-малко от 17 mEq/l и с повече от 5 mEq/l) е 3,8%. Честотата на забележимо намаляване на теглото с 20% или повече е 0,7%.

##### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, свързани със Zonegran, получени от клиничните проучвания и постмаркетинговия опит, са посочени в таблицата по-долу. Честотите са определени съгласно следната схема:

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

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

Системо-органен клас (MedDRA терминология)	Много чести	Чести	Нечести	Много редки
<b>Инфекции и инфестации</b>			Пневмония Инфекция на пикочните пътища	
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>		Екхимоза		Агранулоцитоза Апластична анемия Левкоцитоза Левкопения Лимфаденопатия Панцитопения Тромбоцитопения

<b>Системо-органен клас (MedDRA терминология)</b>	<b>Много чести</b>	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>Много редки</b>
<b>Нарушения на имунната система</b>		Свръх-чувствителност		Синдром на лекарство-индуцирана свръхчувствителност Лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	Анорексия		Хипокалиемия	Метаболитна ацидоза Бъбречна тубулна ацидоза
<b>Психични нарушения</b>	Възбуда Раздразнимост Състояние на обърканост Депресия	Емоционална лабилност Тревожност Безсъние Психотично нарушение	Гняв Агресия Суицидна идеация Опит за самоубийство	Халюцинации
<b>Нарушения на нервната система</b>	Атаксия Замайване Нарушение на паметта Сомнолентност	Брадифрения Нарушение на вниманието Нистагъм Парестезия Нарушение на говора Тремор	Гърчове	Амнезия Кома Гранд мал гърчове Миастенен синдром Малигнен невролептичен синдром Епилептичен статус
<b>Нарушения на очите</b>	Диплопия			Закритоъгълна глаукома Болка в окото Миопия Замъглено зрение Намалена зрителна острота
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>				Задух Аспирационна пневмония Респираторно нарушение Хиперсензитивен пневмонит
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>		Коремна болка Запек Диария Диспепсия Гадене	Повръщане	Панкреатит
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>			Холецистит Холелитиаза	Хепатоцелуларно увреждане

Системо-органен клас (MedDRA терминология)	Много чести	Чести	Нечести	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив Пруритус Алопеция		Липса на потоотделяне Еритема мултиформе Синдром на Stevens-Johnson Токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Нефролитиаза	Калкулоза на пикочните пътища	Хидронефроза Бъбречна недостатъчност Уринарни нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора Грипоподобно заболяване Повишена телесна температура Периферен едем		
Изследвания	Понижена концентрация на бикарбонати	Намалено телло		Повишена креатин фосфокиназа в кръвта Повишен креатинин в кръвта Повишена урея в кръвта Отклонения във функционалните чернодробни показатели
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции				Топлинен удар

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

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

Системо-органен клас (MedDRA терминология†)	Много чести	Чести	Нечести
---	-------------	-------	---------

Системо-органен клас (MedDRA терминология†)	Много чести	Чести	Нечести
<b>Инфекции и инфестации</b>			Инфекция на пикочните пътища Пневмония
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			Левкопения Тромбоцитопения
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>		Понижен апетит	Хипокалиемия
<b>Психични нарушения</b>		Възбуда Депресия Безсъние Променливо настроение Тревожност	Състояние на обърканост Остра психоза Агресия Суицидна идеация Халюцинации
<b>Нарушения на нервната система</b>		Атаксия Замайване Нарушение на паметта Сомнолентност Брадикардия Нарушение на вниманието Парестезия	Нистагъм Нарушение на говора Тремор Гърчове
<b>Нарушения на очите</b>		Диплопия	
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>			Респираторно нарушение
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>		Запек Диария Диспепсия Гадене Повръщане	Коремна болка
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>			Остър холецистит
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>		Обрив	Пруритус Екхимоза
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>		Умора Повишена телесна температура Раздразнимост	
<b>Изследвания</b>	Понижена концентрация на бикарбонати	Намалено тегло Повишена креатин фосфокиназа в кръвта Повишена аланин аминотрансфераза Повишена аспаргат аминотрансфераза	Отклонения при анализа на урината

† MedDRA версия 13.1

#### Допълнителна информация относно специални популации

##### *Старческа възраст*

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

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

#### *Педиатрична популация*

Профилът на нежелани събития за зонизамид при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години в плацебо-контролирани клинични проучвания е съвместим с този при възрастни. Сред 465 пациенти в базата данни за педиатричната безопасност (включваща още 67 пациенти от фазата на продължение на контролираното клинично изпитване) има 7 смъртни случая (1,5%; 14,6/1000 човеко-години): 2 случая на епилептичен статус, от които един е свързан с голяма загуба на тегло (10% в рамките на 3 месеца) при един пациент с тегло под нормата и последваща неспособност да приема лекарства; 1 случай на нараняване на главата/хематом и 4 смъртни случая при пациенти с предшестващ функционален неврологичен дефицит по различни причини (2 случая на индуциран от пневмония сепсис/органична недостатъчност, 1 внезапна необяснима смърт при епилепсия (SUDEP) и 1 нараняване на главата). Общо 70,4% от педиатричните пациенти, които получават ZNS в контролираното проучване или неговото открито продължение, имат поне едно възникнало при лечението измерване на бикарбоната под 22 mmol/l. Продължителността на измерванията на понижения бикарбонат също е голяма (медиана 188 дни).

Обобщен анализ на данните за безопасност от 420 педиатрични пациенти (183 пациенти на възраст от 6 до 11 години и 237 пациенти на възраст от 12 до 16 години със средна продължителност на експозицията приблизително 12 месеца) показва относително по-висока честота на съобщаване на пневмония, дехидратация, намалено потене, абнормни чернодробни функционални тестове, otitis media, фарингит, синусит и инфекция на горните дихателни пътища, кашлица, епистаксис и ринит, коремна болка, повръщане, обрив и екзема и фебрилитет в сравнение с популацията от възрастни (особено при пациентите на възраст под 12 години) и, с ниска честота, амнезия, повишен креатинин, лимфаденопатия и тромбоцитопения. Честотата на понижаване на телесното тегло от 10% или повече е 10,7% (вж. точка 4.4). В някои случаи на понижаване на теглото има забавяне в прехода към следващия етап на Танър и при съзряването на костите.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

### **4.9 Предозиране**

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

#### Лечение

Липсват специални антидоти за предозирането със Zonegran. След подозирано скорошно предозиране може да е показано изпразване на стомаха чрез стомашна промивка или чрез предизвикване на повръщане с обичайните предпазни мерки за защита на дихателните пътища.

Показани са общи поддържащи грижи, включително често проследяване на жизнените признаци и внимателно наблюдение. Зонизамид има дълъг елиминационен полуживот, така че ефектите му могат да персистират. Въпреки че не е официално проучвана за лечение на предозирането, хемодиализата е понижила плазмените концентрации на зонизамид при един пациент с намалена бъбречна функция и може да се счита като лечение за предозиране, ако е клинично показана.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

Зонизамид е бензизоксазолово производно. Той е антиепилептично лекарство със слабо карбоанхидразно действие *in vitro*. Той не е химически сходен с останалите антиепилептични средства.

#### Механизъм на действие

Механизмът на действие на зонизамид не е напълно изяснен, но той изглежда действа на волтаж-зависимите натриеви и калциеви канали, като така прекъсва синхронизираното невронално възбуждане, намалявайки разпространението на гърчовите разряди и прекъсвайки последващото епилептично действие. Зонизамид също има модулиращ ефект върху ГАМК-медираното невронално инхибиране.

#### Фармакодинамични ефекти

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

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Монотерапия при парциални гърчове, със или без вторична генерализация

Ефикасността на зонизамид като монотерапия е установена в едно двойно-сляпо, паралелно-групово, със сравнима ефикасност (non-inferiority) проучване за сравнение с карбамазепин с удължено освобождаване (PR) при 583 възрастни пациенти с новодиагностицирани парциални гърчове със или без вторични генерализирани тонично-клонични гърчове. Пациентите са рандомизирани на карбамазепин и зонизамид и получават лечение в продължение на максимум 24 месеца в зависимост от отговора. Пациентите са титрирани до първоначалната таргетна доза от 600 mg карбамазепин или 300 mg зонизамид. Пациенти, получили гърч, са титрирани до следващата таргетна доза, т.е. 800 mg карбамазепин или 400 mg зонизамид. Пациенти, получили отново гърч, са титрирани до максималната таргетна доза от 1200 mg карбамазепин или 500 mg зонизамид. Пациенти, които са без гърчове в продължение на 26 седмици при таргетното дозово ниво, продължават при тази доза за още 26 седмици. Основните резултати от това проучване са представени в тази таблица:

**Таблица 6      Резултати за ефикасност от проучването на монотерапия 310**

	<b>Зонизамид</b>	<b>Карбамазепин</b>		
n (ИТТ популация)	281	300		
<b>Шест месеца липса на гърчове</b>			Разл	ДИ <sub>95%</sub>
РР популация*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% ; 3,1%
ИТТ популация	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% ; 1,4%
≤ 4 гърча през 3-месечния базисен период	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% ; 3,7%
> 4 гърча през 3-месечния базисен период	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% ; 5,6%
<b>Дванадесет месеца липса на гърчове</b>				
РР популация	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2% ; 1,5%
ИТТ популация	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1% ; 0,7%
≤ 4 гърча през 3-месечния базисен период	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% ; 1,3%
> 4 гърча през 3-месечния базисен период	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% ; 17,4%
<b>Подвид на гърчовете (6 месеца липса на гърчове-РР популация)</b>				
Всички парциални	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% ; 0,0%
Прости парциални	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% ; 14,7%
Комплексни парциални	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% ; -5,9%
Всички генерализирани тонично-клонични	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% ; 6,0%
Вторични тонично-клонични	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% ; 7,1%
Генерализирани тонично-клонични	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% ; 10,5%

РР = Популация според протокола (Per Protocol); ИТТ = Популация с намерение за лечение (Intent To Treat)

\*Първична крайна точка

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

При възрастни е доказана ефикасност със Zonегran при 4 двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания за периоди до 24 седмици при дозиране веднъж или два пъти дневно. Тези проучвания показват, че медианата на намаляването на честотата на парциалните гърчове е свързана с дозата на Zonегran, с продължителна ефикасност при дози от 300-500 mg на ден.

## Педиатрична популация

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

При педиатрични пациенти (на възраст 6 и повече години) ефикасност е доказана със зонизамид в едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо 207 пациенти, с продължителност на лечението до 24 седмици. Намаление от 50% или повече спрямо изходното ниво на честотата на припадъците по време на 12-седмичния период на стабилна доза се наблюдава при 50% от лекуваните със зонизамид пациенти и 31% от пациентите на плацебо.

Специфичните проблеми с безопасността, срещани в педиатричните проучвания, са: понижен апетит и загуба на тегло, понижени нива на бикарбонати, повишен риск от бъбречни камъни и дехидратация. Всички тези ефекти и особено загубата на тегло могат да имат вредни последици за растежа и развитието и могат да доведат до общо влошаване на здравето. Общо взето данните за ефектите върху дългосрочния растеж и развитието са ограничени.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Зонизамид се абсорбира почти напълно след перорално приложение, достигайки обикновено пикови серумни или плазмени концентрации в рамките на 2 до 5 часа след дозата. Счита се, че метаболизмът при първо преминаване е пренебрежим. Абсолютната бионаличност се изчислява на приблизително 100%. Пероралната бионаличност не се повлиява от храната, въпреки че пиковите плазмени и серумни концентрации могат да са забавени.

Стойностите на AUC и  $C_{max}$  на зонизамид се повишават почти линейно след еднократна доза в дозовия интервал от 100-800 mg и след многократно прилагане за дозовия интервал от 100-400 mg веднъж дневно. Повишението в стационарно състояние е било малко по-високо от очакваното въз основа на дозата вероятно поради насищането свързване на зонизамид към еритроцитите. Стационарно състояние се достига в рамките на 13 дни. В сравнение с еднократната доза настъпва малко по-високо от очакваното кумулиране.

### Разпределение

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

### Биотрансформация

Зонизамид се метаболизира основно чрез редуktivно разцепване на бензизоксазоловия пръстен на изходното лекарство от CYP3A4, за да се образува 2-сулфамоилацетилфенол (SMAP) и също чрез N-ацетилиране. Изходното лекарство и SMAP могат допълнително да се глюкуронидират. Метаболитите, които не могат да се открият в плазмата, са лишени от антиконвулсивно действие. Липсват доказателства, че зонизамид индуцира собствения си метаболизъм.

### Елиминиране

Привидният клирънс на зонизамид в стационарно състояние след перорално приложение е около 0,70 l/час и терминалният елиминационен полуживот е около 60 часа при липсата на CYP3A4 индуктори. Елиминационният полуживот е независим от дозата и не се повлиява от повторно приложение. Флукуациите в серумните или плазмените концентрации за дозовия



интервал са малки (< 30%). Главният път на екскреция на метаболитите на зонизамид и непромененото лекарство е чрез урината. Бъбречният клирънс на непроменения зонизамид е относително нисък (приблизително 3,5 ml/min). Около 15 - 30% от дозата се елиминира непроменена.

#### Линейност/нелинейност

Експозицията на зонизамид нараства с времето, докато се достигне стабилно състояние след приблизително 8 седмици. При сравнение на едно и също дозово ниво лицата с по-голямо общо телесно тегло изглежда имат по-ниски стационарни серумни концентрации, но този ефект изглежда е сравнително малък. Възрастта ( $\geq 12$  години) и полът, след преизчисляване за ефектите на телесното тегло, нямат явен ефект върху експозицията на зонизамид при пациенти с епилепсия при дозиране в стационарно състояние. Няма нужда от коригиране на дозата на никое антиепилептично лекарство (АЕЛ), включително СУРЗА4 индукторите.

#### Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

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

#### *Специални групи пациенти*

*При лица с бъбречно увреждане* бъбречният клирънс на еднократните дози зонизамид е положително свързан с креатининовия клирънс. Плазмената АUC на зонизамид се повишава с 35% при лицата с креатининов клирънс <20 ml/min (вж. също точка 4.2).

*Пациенти с увредена чернодробна функция:* Фармакокинетиката на зонизамид при пациентите с увредена чернодробна функция не е достатъчно проучена.

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

*Деца и юноши (5-18 години):* Ограничените данни показват, че фармакокинетиката при деца и юноши с дози в стационарно състояние от 1, 7 или 12 mg/kg дневно в разделени приеми е сходна с тази, наблюдавана при възрастни, след преизчисляване за телесното тегло.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

Зонизамид не е генотоксичен и няма никакъв карциногенен потенциал.

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

В едно проучване за перорална токсичност с многократни дози при ювенилни плъхове при нива на експозиция, подобни на наблюдаваните при педиатрични пациенти с максималната препоръчителна доза, се наблюдават понижение на телесното тегло и промени в параметрите на бъбречната хистопатология и клиничната патология и промени в поведението. Смята се, че промените в параметрите на бъбречната хистопатология и клиничната патология са свързани с инхибирането на карбоанхидразата от зонизамид. Ефектите при това дозово ниво са обратими в периода на възстановяване. При по-високо дозово ниво (2-3 пъти системна експозиция в сравнение с лечебната експозиция) бъбречните хистопатологични ефекти са по-тежки и само

отчасти обратими. Повечето нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при ювенилни плъхове, са подобни на констатираните при проучвания за токсичност с многократни дози на зонизамид при възрастни плъхове, но хиалинни капки в бъбречните канали и преходна хиперплазия се наблюдават единствено в ювенилното проучване. При това по-високо дозово ниво ювенилните плъхове показват понижени в параметрите на растежа, обучението и развитието. Смята се, че тези ефекти вероятно са свързани с пониженото телесно тегло и засилените фармакологични ефекти на зонизамид в максималната поносима доза.

При плъхове се наблюдават намален брой жълти тела и имплантационни места при нива на експозиция, еквивалентни на максималните лечебни дози при хората; нередовни еструсни цикли и намален брой живи фетуси се наблюдават при три пъти по-високи нива на експозиции.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

Микрокристална целулоза

Хидрогенирано растително масло (от соя)

Натриев лаурилсулфат

#### Състав на капсулата

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Алура червено AC (E129)

Сънсет жълто FCF (E110)

Шеллак

Пропиленгликол

Калиев хидроксид

Железен оксид, черен (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 30°C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от PVC/PVDC/алуминий, опаковки от 28, 56, 84, 98 и 196 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

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

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eisai GmbH  
Lyoner Straße 36  
60528 Frankfurt am Main  
Германия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

Дата на първо разрешаване: 10/03/2005 г.  
Дата на последно подновяване: 21/12/2009 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

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

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

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

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Zonegran твърди капсули

Eisai Manufacturing Ltd  
European Knowledge Centre  
Mosquito Way  
Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN  
Обединено кралство

Или

Eisai GmbH, Lyoner Straße 36, 60528 Frankfurt am Main, Германия

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

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

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

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

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zonegran 25 mg твърди капсули  
зонизамид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка твърда капсула съдържа 25 mg зонизамид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Хидрогенирано растително масло (от соя)

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 твърди капсули  
28 твърди капсули  
56 твърди капсули  
84 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.



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

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eisai GmbH, Lyoner Straße 36, 60528 Frankfurt am Main, Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Zonegran 25 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**Блистер**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zonegran 25 mg твърди капсули  
зонизамид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eisai

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zonegran 50 mg твърди капсули  
зонизамид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка твърда капсула съдържа 50 mg зонизамид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Хидрогенирано растително масло (от соя)

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 твърди капсули  
28 твърди капсули  
56 твърди капсули  
84 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

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

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eisai GmbH, Lyoner Straße 36, 60528 Frankfurt am Main, Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Zonegran 50 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**Блистер**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zonegran 50 mg твърди капсули  
зонизамид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eisai

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zonegran 100 mg твърди капсули  
зонизамид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg зонизамид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също хидрогенирано растително масло (от соя), сънсет жълто FCF (E110) и алура червено AC (E129). Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

28 твърди капсули  
56 твърди капсули  
84 твърди капсули  
98 твърди капсули  
196 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

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

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eisai GmbH, Lyoner Straße 36, 60528 Frankfurt am Main, Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Zonegran 100 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**Блистер**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zonegran 100 mg твърди капсули  
зонизамид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eisai

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**



## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### **Zonegran 25 mg, 50 mg и 100 mg твърди капсули** зонизамид (zonisamide)

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

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

#### **Какво съдържа тази листовка:**

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

#### **1. Какво представлява Zonegran и за какво се използва**

Zonegran съдържа активното вещество зонизамид и се използва като антиепилептично лекарство.

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

Zonegran може да се използва:

- Самостоятелно за лечение на гърчове при възрастни.
- С други антиепилептични лекарства за лечение на гърчове при възрастни, юноши и деца на възраст 6 и повече години.

#### **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zonegran**

##### **Не приемайте Zonegran:**

- ако сте алергични към зонизамид или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6),
- ако сте алергични към други сулфонамидни лекарства. Например: сулфонамидни антибиотици, тиазидни диуретици и сулфонилурейни антидиабетни лекарства,
- ако сте алергични към фъстъци или соя, не използвайте този лекарствен продукт.

##### **Предупреждения и предпазни мерки**

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

**Във връзка с терапията със Zonegran възникват сериозни обриви, включително синдром на Стивънс-Джонсън.**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Zonegran, ако:

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

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

#### Деца и юноши

Говорете с Вашия лекар за следните рискове:

##### Предотвратяване на прегряване и дехидратация при деца

Zonegran може да накара Вашето дете да се поти по-малко и да се прегрее и, ако Вашето дете не се лекува, това може да доведе до мозъчно увреждане и смърт. Децата са изложени на най-голям риск, особено в горещо време.

Когато Вашето дете приема Zonegran:

- Дръжте Вашето дете на хладно, особено в горещо време
- Вашето дете трябва да избягва интензивна физическа активност, особено в горещо време
- Давайте на Вашето дете да пие голямо количество студена вода
- Вашето дете не трябва да приема следните лекарства:  
карбоанхидразни инхибитори (като топирамат и ацетазоламид) и антихолинергични средства (като кломипрамин, хидроксизин, дифенхидрамин, халоперидол, имипрамин и оксипутинин).

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

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

- Телесно тегло: Вие трябва да наблюдавате всеки месец теглото на Вашето дете и да се обадите на лекаря възможно най-скоро, ако детето Ви не наддава достатъчно на тегло.

Zonegran не се препоръчва за деца с тегло под нормата или с лош апетит и трябва да се използва предпазливо при деца с тегло под 20 kg.

- Повишено ниво на киселинност в кръвта и бъбречни камъни: Намалете тези рискове, като внимавате Вашето дете да пие достатъчно вода и да не приема никакво друго лекарство, което би могло да причини бъбречни камъни (вижте „Други лекарства“). Вашият лекар ще наблюдава нивата на бикарбонат в кръвта и бъбреците на Вашето дете (вижте Също точка 4).

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

### **Други лекарства и Zonegran**

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

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

### **Zonegran с храна и напитки**

Zonegran може да се приема със или без храна.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

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

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Не трябва да спирате лечението, без да обсъдите това с лекаря си.

По време на бременност трябва да приемате Zonegran единствено ако Вашият лекар Ви каже. Научните изследвания показват повишен риск от вродени дефекти при деца на жени, приемащи антиепилептични лекарства. Проучване показва, че бебетата, родени от майки, които по време на бременност използват зонизамид, са по-малки от очакваното за възрастта си при раждането в сравнение с бебетата, родени от майки, които са лекувани с монотерапия с ламотрижин. Уверете се, че напълно разбирате рисковете и ползите от използването на зонизамид за епилепсия по време на бременност.

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

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

### **Шофиране и работа с машини**

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

### **Важна информация относно някои от съставките на Zonegran**

#### **Zonegran съдържа сънсет жълто FCF (E110) и алура червено AC (E129)**

Zonegran 100 mg твърди капсули съдържат жълт оцветител, наречен сънсет жълто FCF (E110) и червен оцветител, наречен алура червено AC (E129), които могат да причинят алергични реакции.

Zonegran съдържа соево масло. Ако сте алергични към фъстъци или соя, не използвайте този лекарствен продукт.

### 3. Как да приемате Zonegran

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

#### Препоръчителната доза за възрастни

##### Когато приемате Zonegran самостоятелно:

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

##### Когато приемате Zonegran с други антиепилептични лекарства:

- Началната доза е 50 mg дневно, приемана в две еднакви дози по 25 mg.
- Тя може да се увеличи със стъпки от максимум 100 mg на интервали от една до две седмици.
- Препоръчителната дневна доза е между 300 mg и 500 mg.
- Някои хора се повлияват от по-ниски дози. Дозата може да се увеличи по-бавно, ако получите нежелани реакции, ако сте в старческа възраст или ако страдате от бъбречен или чернодробен проблем.

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

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

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

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

- Zonegran капсули трябва да се поглъщат цели с вода.
- Не дъвчете капсулите.
- Zonegran може да се приема веднъж или два пъти дневно, както е указано от Вашия лекар.
- Ако приемате Zonegran два пъти на ден, вземете половината от дневната доза сутрин, а другата половина – вечер.

##### Ако сте приели повече от необходимата доза Zonegran

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

#### **Ако сте пропуснали да приемете Zonegran**

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

#### **Ако сте спрели приема на Zonegran**

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

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

#### **4. Възможни нежелани реакции**

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

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

#### **Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако:**

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

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

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

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

Най-често съобщаваните нежелани реакции са леки. Те се проявяват през първия месец от лечението и обикновено намаляват с продължаване на лечението. При деца на възраст 6 - 17 години страничните ефекти са съвместими с описаните по-долу със следните изключения: пневмония, дехидратация, намалено потене (честа) и абнормни чернодробни ензими (нечеста).

**Много чести нежелани реакции** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

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

**Чести нежелани реакции** (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- проблеми със съня, странни или необичайни мисли, чувство на тревожност или повишена емоционалност.
- забавено мислене, загуба на концентрация, нарушения на говора, неестествено усещане на кожата (иглички), тремор, неволеви движения на очите.
- камъни в бъбреците.
- кожни обриви, сърбеж, алергични реакции, повишена телесна температура, умора, грипозни симптоми, косопад.
- екхимоза (малък кръвоизлив, причинен от изтичане на кръв от спукани кръвоносни съдове в кожата).
- загуба на тегло, гадене, лошо храносмилане, стомашни болки, диария (кашави изпражнения), запек.
- отичане на стъпалата и краката.

**Нечести нежелани реакции** (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- гняв, агресия, мисли за самоубийство, опит за самоубийство.
- повръщане.
- възпаление на жлъчния мехур, жлъчни камъни.
- камъни в пикочните пътища.
- белодробна инфекция/възпаление, инфекции на пикочните пътища.
- ниски нива на калия в кръвта, конвулсии/гърчове.

**Много редки нежелани реакции** (могат да засегнат до 1 на 10 000 души):

- халюцинации, загуба на паметта, кома, малигнен невролептичен синдром (невъзможност за движение, потене, повишена телесна температура, незадържане на урина), епилептичен статус (продължителни или повтарящи се гърчове).
- нарушения на дишането, задух, възпаление на белите дробове.
- възпаления на панкреаса (силна болка в стомаха или гърба).
- чернодробни проблеми, бъбречна недостатъчност, повишено ниво на креатинина в кръвта (отпадъчен продукт, който бъбреците нормално трябва да отстраняват).
- тежки обриви или обелване на кожата (в същото време може да се чувствате зле или да вдигнете температура).
- неестествено разрушаване на мускулите (може да изпитвате болка или слабост в мускулите), което може да доведе до проблеми с бъбреците.
- подути жлези, нарушения на кръвта (намаляване на броя на кръвните клетки, което може да увеличи вероятността от инфекции и да Ви накара да изглеждате бледи, да чувствате умора или треска или по-лесно да получавате синини).
- намалено потене, топлинен удар.
- глаукома, която представлява задържане на течност в окото, което причинява повишено очно налягане. Могат да се появят болка в окото, замъглено зрение или намалено зрение, които могат да бъдат признаци на глаукома.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

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

## 5. Как да съхранявате Zonegran

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Да не се съхранява над 30°C.

Не използвайте това лекарство, ако забележите някакво нарушение на целостта на капсулите, блистерите или картонената кутия или някакви видими признаци на влошаване на качеството на лекарството. Върнете опаковката на Вашия фармацевт.

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

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Zonegran

Активното вещество в Zonegran е зонизамид.

Zonegran 25 mg твърди капсули съдържат 25 mg зонизамид. Zonegran 50 mg твърди капсули съдържат 50 mg зонизамид. Zonegran 100 mg твърди капсули съдържат 100 mg зонизамид.

- Другите съставки, които се съдържат в капсулното съдържимо, са: микрокристална целулоза, хидрогенирано растително масло (от соя) и натриев лаурилсулфат
- Съставът на капсулата включва: желатин, титанов диоксид (E171), шеллак, пропиленгликол, калиев хидроксид, черен железен оксид (E172). Освен това съставът на капсулата от 100 mg включва сънсет жълто FCF (E110) и алура червено (E129).

**Вижте точка 2 за важна информация относно съставките сънсет жълто FCF (E110) и алура червено AC (E129) и хидрогенирано растително масло (от соя).**

### Как изглежда Zonegran и какво съдържа опаковката

- Zonegran 25 mg твърди капсули имат бяло непрозрачно тяло и бяла непрозрачна капачка с отпечатани лого и “ZONEGRAN 25” в черно.
- Zonegran 50 mg твърди капсули имат бяло непрозрачно тяло и сива непрозрачна капачка с отпечатани лого и “ZONEGRAN 50” в черно.
- Zonegran 100 mg твърди капсули имат бяло непрозрачно тяло и червена непрозрачна капачка с отпечатани лого и “ZONEGRAN 100” в черно.

Zonegran капсули са опаковани в блистери, предлагани в кутии, съдържащи:

- 25 mg: 14, 28, 56 и 84 капсули
- 50 mg: 14, 28, 56 и 84 капсули
- 100 mg: 28, 56, 84, 98 и 196 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### Притежател на разрешението за употреба

Eisai GmbH, Lyoner Straße 36, 60528 Frankfurt am Main, Германия  
имейл: medinfo\_de@eisai.net



**Производител**

Eisai Manufacturing Ltd, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN,  
Обединено кралство

Или

Eisai GmbH, Lyoner Straße 36, 60528 Frankfurt am Main, Германия

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

**België/Belgique/Belgien**

Eisai SA/NV

Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

**Lietuva**

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Vokietija):

**България**

Eisai GmbH

Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50

(Германия)

**Luxembourg/Luxemburg**

Eisai SA/NV

Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Eisai GesmbH organizační složka

Tel: + 420 242 485 839

**Magyarország**

Ewopharma Hungary Ltd.

Tel: +36 1 200 46 50

**Danmark**

Eisai AB

Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600

(Sverige)

**Malta**

Associated Drug C. Ltd

Tel: + 356 2277 8000

**Deutschland**

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

**Nederland**

Eisai B.V.

Tel: + 31 (0) 900 575 3340

**Eesti**

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Saksamaa)

**Norge**

Eisai AB

Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600

(Sverige)

**Ελλάδα**

Arriani Pharmaceutical S.A.

Τηλ: + 30 210 668 3000

**Österreich**

Eisai GesmbH

Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

**España**

Eisai Farmacéutica, S.A.

Tel: + (34) 91 455 94 55

**Polska**

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Niemcy)

**France**

Eisai SAS

Tél: + (33) 1 47 67 00 05

**Portugal**

Eisai Farmacêtica, Unipessoal Lda

Tel: + 351 214 875 540

**Hrvatska**

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Njemačka)

**România**

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Germania)

**Ireland**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Germany)

**Ísland**

Eisai AB  
Sími: + 46 (0)8 501 01 600  
(Svíþjóð)

**Italia**

Eisai S.r.l.  
Tel: + 39 02 5181401

**Κύπρος**

Arriani Pharmaceuticals S.A.  
Τηλ: + 30 210 668 3000  
(Ελλάδα)

**Latvija**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Vācija)

**Slovenija**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Nemčija  
)

**Slovenská republika**

Eisai GesmbH organizační složka  
Tel.: + 420 242 485 839  
(Česká republika)

**Suomi/Finland**

Eisai AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Ruotsi)

**Sverige**

Eisai AB  
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

**United Kingdom**

Eisai Europe Ltd.  
Tel: +44 (0)208 600 1400

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

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