

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zonegran 25 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

25 mg zonisamidot tartalmaz kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag:

0,75 mg hidrogénezett növényi olajat (szójabab eredetű) tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

A kapszula alsó része átlátszatlan, fehér színű, felső része átlátszatlan, fehér színű, és fekete színű márkajellel, valamint „ZONEGRAN 25” jelöléssel van ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Zonegran javallott:

- monoterápiaként szekunder generalizáló vagy nem generalizáló parciális görcsrohamokban szenvedő, újonnan diagnosztizált felnőtt epilepsziás betegeknél (lásd 5.1 pont);
- kiegészítő kezelésként szekunder generalizáló vagy nem generalizáló parciális görcsrohamokban szenvedő felnőtteknél, serdülőknél, valamint 6 éves és idősebb gyermekeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás - Felnőttek

Dóziseszkaláció és fenntartó kezelés

A Zonegran monoterápiaként vagy már folyamatban levő kezelés mellé adva alkalmazható felnőtt betegeknél. A dózist a klinikai hatás alapján kell titrálni. Az ajánlott eszkalációs és fenntartó adagok az 1. táblázatban szerepelnek. Egyes betegek, főként azok, akik nem szednek CYP3A4-indukáló szereket, alacsonyabb dózisokra is jól reagálhatnak.

Elvonás

A Zonegran-kezelés befejezésekor az elvonást fokozatosan kell végezni (lásd 4.4 pont). Felnőtt betegeknél végzett klinikai vizsgálatokban egyhetes időközönként 100 mg-onként csökkentették a dózist, egyidejűleg (szükség esetén) módosítva az egyéb antiepileptikumok dózisát.

1. táblázat Felnőttek – ajánlott dóziseszkáláció és fenntartó kezelés

Kezelési rend	Titrálási fázis			Szokásos fenntartó adag
	1. + 2. hét	3. + 4. hét	5. + 6. hét	
Monoterápia – Újonnan diagnosztizált felnőtt betegek	100 mg/nap (naponta egyszer)	200 mg /nap (naponta egyszer)	300 mg/nap (naponta egyszer)	300 mg naponta (naponta egyszer). Ha nagyobb adag szükséges: kéthetes időközönként 100 mg-mal emelve maximum 500 mg-ig.
Kiegészítő kezelés - CYP3A4-indukáló szerekkel együtt (lásd 4.5 pont)	1. hét	2. hét	3.-tól 5. hétig	300-500 mg naponta (naponta egyszer vagy két részre osztott adagban).
	50 mg/nap (két részre osztott adagban)	100 mg /nap (két részre osztott adagban)	Hetente 100 mg- mal emelve	
- CYP3A4-indukáló szerek nélkül; vagy vese- illetve májkárosodás esetén	1. + 2. hét	3. + 4. hét	5.-tól 10. hétig	300-500 mg naponta (naponta egyszer vagy két részre osztott adagban). Egyes betegek alacsonyabb dózisokra is jól reagálhatnak.
	50 mg/nap (két részre osztott adagban)	100 mg /nap (két részre osztott adagban)	Kéthetes időközönként maximum 100 mg- mal emelve	

A Zonegran-ra vonatkozó általános adagolási ajánlások speciális betegcsoportokbanGyermekek (6 éves és idősebb)*Dóziseszkáláció és fenntartó kezelés*

Hat éves és idősebb gyermekek esetében a már fennálló kezeléshez kell hozzáadni a Zonegran-t. A dózist a klinikai hatás alapján kell titrálni. Az ajánlott eszkalációs és fenntartó adagok a 2. táblázatban szerepelnek. Egyes betegek, főként azok, akik nem szednek CYP3A4-indukáló szert, alacsonyabb dózisokra is jól reagálhatnak.

Az orvosnak fel kell hívnia a gyermekek, valamint szülei/gondozói figyelmét a „Figyelmeztetés a betegek számára” cím alatt (a betegtájékoztatóban) a hóguta megelőzéséről olvasható keretes figyelmeztetésre (lásd 4.4 pont: Gyermekek).

2. táblázat Gyermek (6 éves és idősebb) – ajánlott dóziseszkáláció és fenntartó kezelés

Kezelési rend	Titrálási fázis		Szokásos fenntartó adag	
	1. hét	2-8. hét	20-55 kg testtömegű betegek ^a	55 kg-nál nagyobb testtömegű betegek
Kiegészítő kezelés – CYP3A4-indukáló szerekkel együtt (lásd 4.5 pont)	1 mg/kg/nap (naponta egyszer)	Hetente 1 mg/kg-os lépésekben növelve	6-8 mg/kg/nap (naponta egyszer)	300-500 mg/nap (naponta egyszer)
	1+2. hét	≥ 3. hét	6-8 mg/kg/nap (naponta egyszer)	300-500 mg/nap (naponta egyszer)
- CYP3A4-indukáló szerek nélkül	1 mg/kg/nap (naponta egyszer)	Kéthetente 1 mg/kg-os lépésekben növelve		

Megjegyzés:

- a. A terápiás dózis fenntartásának biztosítása érdekében a gyermek testtömegét ellenőrizni kell, és a testtömeg változása esetén a dózist módosítani kell az 55 kg-os testtömeg eléréséig. Az adagolási rend napi 6-8 mg/kg napi 500 mg-os maximális adag eléréséig.

A Zonegran biztonságosságát és hatásosságát 6 évesnél fiatalabb, illetve 20 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekek esetében még nem igazolták.

20 kg-nál kisebb testtömegű betegek vonatkozásán a klinikai vizsgálatok alapján kevés adat áll rendelkezésre. Ezért 20 kg-nál alacsonyabb testtömegű, 6 éves és idősebb gyermekek kezelése során óvatosan kell eljárni.

A Zonegran kapszula kereskedelmi forgalomban kapható hatáserősségeivel nem mindig lehet pontosan elérni a számított adagot. Ezért ezekben az esetekben javasolt a Zonegran kapszula kereskedelmi forgalomban kapható hatáserősségeivel (25 mg, 50 mg, 100 mg) elérhető legközelebbi adagra fel- vagy lekerékíteni a dózist.

Elvonás

Ha abba kell hagyni a Zonegran-kezelést, akkor fokozatosan kell elhagyni a gyógyszert (lásd 4.4 pont). Gyermekek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok során az adagot heti intervallumokban csökkentették, nagyjából 2 mg/kg-os lépésekben (vagyis a 3. táblázatban ismertetett ütemterv szerint).

3. táblázat Gyermek (6 éves és idősebb) – javasolt dóziscsökkentési ütemterv

Testtömeg	Heti intervallumokban az alábbi adagokkal kell csökkenteni a dózist:
20 – 28 kg	25-50 mg/nap*
29 – 41 kg	50-75 mg/nap*
42 – 55 kg	100 mg/nap*
>55 kg	100 mg/nap*

Megjegyzés:

- * Az összes dózis naponta egyszer alkalmazandó.

Időskorúak

Időskorú betegek kezelésekor körültekintően kell eljárni, mert ennél a betegcsoportnál a Zonegran alkalmazásával kapcsolatban kevés információ áll rendelkezésre. A gyógyszer felírónak figyelembe kell vennie a Zonegran gyógyszerbiztonsági profilját is (lásd 4.8 pont).

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Vesekárosodásban szenvedő betegek kezelésénél körültekintően kell eljárni, mert ennél a betegcsoportnál a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre, és a Zonegran adagjának lassabb módosítása lehet szükséges. Mivel a zonisamid és metabolitjai a vesékben választódnak ki, olyan betegeknél, akiknél akut veseelégtelenség alakul ki, vagy akiknél a szérum kreatinin-szintje klinikailag jelentős, tartós emelkedést mutat, a gyógyszer szedését meg kell szakítani.

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél egyszeri adagban adott zonisamid renalis clearance-e pozitív korrelációt mutatott a kreatinin clearance-szel. 20 ml/perc alatti kreatinin clearance-t mutató betegeknél 35%-kal emelkedett a zonisamid plazma AUC-értéke.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Májkárosodásban szenvedő betegeknél a gyógyszer alkalmazását nem tanulmányozták. Ezért alkalmazása súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem javasolt. Enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegek kezelésekor körültekintően kell eljárni, és a Zonegran lassabb titrálására lehet szükség.

Az alkalmazás módja

A Zonegran kemény kapszula szájon át alkalmazandó.

Étkezések hatása

A Zonegran étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy a szulfonamidokkal szembeni túlérzékenység.

A Zonegran (szójabab eredetű) hidrogénezett növényi olajat tartalmaz. A betegeknél tilos szedniük ezt a gyógyszert, ha földimogyoró- vagy a szójaallergiájuk van.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Meg nem magyarázható kiütés

A Zonegran-kezeléssel összefüggésben súlyos bőrkiütések lépnek fel, a Stevens-Johnson-szindrómát is ideértve.
--

Olyan betegeknél, akiknél mással meg nem magyarázható kiütés jelentkezik, mérlegelni kell a Zonegran-kezelés megszakítását. Minden olyan beteget, akinél Zonegran szedése során kiütés jelentkezik, gondosan ellenőrizni kell, fokozott figyelmet fordítva azokra, akik egyidejűleg olyan más antiepileptikumokat is kapnak, melyek a Zonegran-tól függetlenül is kiütést okozhatnak.

Elvonás hatására jelentkező rohamok

A jelenlegi klinikai gyakorlatnak megfelelően, a Zonegran-kezelés megszakítását epilepsziás betegeknél fokozatos dóziscsökkenéssel kell végezni, annak érdekében, hogy csökkenjen az elvonás hatására jelentkező rohamok lehetősége. Nincs megfelelő mennyiségű adat arra vonatkozólag, mi történik, amikor az egyidejűleg adott antiepileptikus gyógyszereket Zonegran-monoterápia alkalmazása céljából elhagyják, miután a Zonegran hozzáadásával a rohamokat sikerült megfékezni. Ezért az egyidejűleg adott antiepileptikus gyógyszerek elvonását körültekintően kell végezni.

Szulfonamid reakciók

A Zonegran szulfonamid-csoportot tartalmazó benzizoxazol-származék. A szulfonamid-csoportot tartalmazó gyógyszerekkel kapcsolatba hozott súlyos, immunológiai jellegű mellékhatások többek között: kiütés, allergiás reakció és jelentős hematólógiai zavarok, beleértve az aplasticus anaemiát, amely nagyon ritkán végzetes lehet.

Beszámoltak agranulocytosisról, thrombocytopeniáról, leukopeniáról, aplasticus anaemiáról, pancytopeniáról és leukocytosisról. Ezen tünetek és a kezelés tartama közötti összefüggés megállapításához - amennyiben van ilyen összefüggés - nem áll rendelkezésre megfelelő információ.

Akut myopia és másodlagos zárt zugú glaucoma

Zoniszamidot kapó felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél másodlagos zárt zugú glaucomával társuló akut myopia tünetegyüttesről számoltak be. A tünetek közt látásélesség romlás és/vagy szemfájdalom akut megjelenése szerepel. A szemészeti leletek között szerepelhet myopia, az elülső csarnok sekélyebbé válása, ocularis hyperaemia (vörösség) és megnövekedett szembelnyomás. Ez a tünetegyüttes supraciliaris bevérzéssel járhat együtt, ami a lencse és az iris előre történő elmozdulását okozhatja, másodlagos zárt zugú glaucomával. A tünetek a zoniszamid-kezelés megkezdése utáni első órákban-hetekben jelentkezhetnek. A kezelés a kezelőorvos megítélése alapján a zoniszamid lehető leggyorsabb leállításából és a szem belnyomásának csökkentésére irányuló megfelelő intézkedésekből áll. Kezelés hiányában a szembelnyomás bármilyen eredetű fokozódása súlyos következményekhez, akár maradandó látásvesztéshez vezethet. A zoniszamid-kezelés fokozott körültekintést igényel azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében szembetegségek szerepelnek.

Öngyilkossági gondolatok és öngyilkos magatartás

Öngyilkossági gondolatokról és öngyilkos magatartásról számoltak be különféle indikációkban antiepileptikumokkal kezelt betegek esetében. Az antiepileptikumokkal végzett randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatok metaanalízise is kismértékben fokozott kockázatot mutatott ki az öngyilkossági gondolatokra és öngyilkos magatartásra vonatkozóan. Nem ismert, hogy mi okozza ezt a fokozott kockázatot, amely a rendelkezésre álló adatok alapján a Zonegran esetében sem zárható ki.

Ezért a betegeknél figyelni kell az öngyilkossági gondolatokra és öngyilkos magatartásra utaló jeleket, és fontolóra kell venni a megfelelő kezelés megkezdését. Fel kell hívni a betegek (és gondozóik) figyelmét, hogy kérjenek orvosi segítséget, amennyiben a beteget a jelek szerint öngyilkossági gondolatok foglalkoztatják, vagy öngyilkos magatartást tanúsít.

Vesekőképződés

Bizonyos betegeknél – különösen, akik nephrolithiasisra hajlamosak – fokozott lehet a vesekőképződés, valamint a vesekőképződéssel járó panaszok és tünetek, például a vesegörcs, vesefájdalom vagy deréktáji fájdalom kockázata. A nephrolithiasis krónikus vesekárosodáshoz vezethet. A nephrolithiasis kockázati tényezői közé tartozik a korábbi kőképződés, a nephrolithiasis családi előfordulása és a hypercalciuria. Ezen kockázati tényezők közül egyik sem alkalmas a vesekőképződés megbízható előrejelzésére a zoniszamid-kezelés során. Fokozott veszélynek lehetnek kitéve a nephrolithiasis kezelésére egyéb gyógyszereket szedő betegek is. A folyadékbevitel és a képződő vizelet mennyiségének növelése segíthet a kőképződés kockázatának csökkentésében, különösen azoknál a betegeknél, akiknél hajlamosító kockázati tényezők állnak fenn.

Metabolikus acidózis

Hyperchloraemiás, anionréssel nem járó metabolikus acidózis (vagyis a normál referenciatartomány alatti szérum bikarbonátszint krónikus respiratorikus alkalózis nélkül) előfordulhat a Zonegran-kezelés során. A metabolikus acidózis a zoniszamid karboanhidráz enzimet gátló hatása miatti renális bikarbonátvesztés következtében alakul ki. Az elektrolit-egyensúly ilyen jellegű felbomlását a

Zonegran-nal végzett placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok alkalmával és a forgalomba hozatalt követően is megfigyelték. A zonisamid által kiváltott metabolikus acidózis általában a kezelés korai szakaszában jelentkezik, azonban a kezelés során bármikor előfordulhat. A bikarbonátszint csökkenése általában enyhe-közepes mértékű (az átlagos csökkenés felnőtteknél 300 mg-os napi adag esetén körülbelül 3,5 mEq/l). Ritka esetekben súlyosabb csökkenés is tapasztalható. Acidózisra hajlamossító állapotok vagy kezelések (például vesebetegség, súlyos légzőszervi betegségek, status epilepticus, hasmenés, sebészeti beavatkozás, ketogén diéta vagy gyógyszerek) hatása hozzáadódhat a zonisamid bikarbonátszintet csökkentő hatásához.

A zonisamid által indukált metabolikus acidózis gyakoribb és súlyosabb lehet a fiatalabb betegeknél. A szérumbikarbonát szintjének megfelelő értékelése és ellenőrzése szükséges azoknál a zonisamidot szedő betegeknél, akiknél acidózisra hajlamossító tényezők állnak fenn, akiknél a metabolikus acidózis káros következményeinek fokozott kockázata áll fenn, illetve akiknél a tünetek metabolikus acidózisra utalnak. Metabolikus acidózis kialakulása és tartós fennállása esetén megfontolandó a Zonegran dózisának csökkentése vagy a kezelés befejezése (a terápiás dózis fokozatos elhagyásával vagy csökkentésével), mivel osteopenia alakulhat ki. Amennyiben a tartósan fennálló acidózis ellenére a Zonegran-kezelés folytatása mellett döntenek, fontolóra kell venni az alkáliákkal történő kezelést.

Egyidejűleg szénsavanhidráz-inhibitorokkal, pl. topiramáttal vagy acetazolamiddal kezelt felnőtt betegeknél a Zonegran-t körültekintően kell alkalmazni, mert nincs elegendő adat ahhoz, hogy kizárható legyen a farmakodinámiás kölcsönhatás lehetősége (lásd még 4.4 pont: Gyermekek és 4.5 pont).

Hőguta

Csökkent verejtékezés és emelkedett testhőmérséklet eseteit írták le, főleg gyermekkorú betegeknél (a teljes körű figyelmeztetést illetően lásd még 4.4 pont: Gyermekek). Felnőtteknél körültekintően kell eljárni, ha a Zonegran-t egyéb, hőszabályozási zavarokra hajlamossító gyógyszerekkel együtt írják fel: ilyenek többek között a szénsavanhidráz-inhibitorok és az antikolinerg hatású gyógyszerek (lásd még 4.4 pont: Gyermekek).

Pancreatitis

Azoknál a Zonegran-t szedő betegeknél, akiknél pancreatitis klinikai jelei és tünetei alakulnak ki, a pancreas eredetű lipáz- és amilázsztint monitorozása javasolt. Ha a pancreatitis fennállása kétségtelen, egyéb nyilvánvaló ok hiányában a Zonegran-kezelés megszakításának mérlegelése, és megfelelő kezelés megkezdése javasolt.

Rhabdomyolysis

Azoknál a Zonegran-t szedő betegeknél, akiknél súlyos izomfájdalom és/vagy -gyengeség alakul ki lázzal vagy anélkül, az izomkárosodásra utaló markerek, többek között a szérumbikarbonát szintjének meghatározása javasolt. Ha ezek szintje emelkedett, egyéb nyilvánvaló ok, pl. trauma vagy grand mal hiányában a Zonegran-kezelés megszakításának mérlegelése, és a megfelelő kezelés megkezdése javasolt.

Fogamzóképes korban lévő nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Zonegran-kezelés alatt és egy hónapig annak befejezését követően (lásd 4.6 pont). Zonegran-t nem kaphat olyan fogamzóképes korban lévő nő, aki nem alkalmaz hatékony fogamzásgátlást, kivéve ha erre egyértelműen szükség van, és csak akkor, ha a kezelés várható haszna indokolja a magzat veszélyeztetését. A fogamzóképes korban lévő nőket szakorvosi tanácsadásban kell részesíteni a Zonegran magzatra gyakorolt esetleges hatásairól, és a kezelés megkezdése előtt meg kell beszélni a beteggel a kezelés kockázatait annak előnyeivel viszonyítva. A terhességet tervező nőknek szakorvosukhoz kell fordulniuk, hogy újraértékeljék a Zonegran-kezelést, és fontolóra vegyenek más terápiás lehetőségeket. A beteg Zonegran-nal kezelő orvosnak gondoskodnia kell arról, hogy a beteg

teljes körűen tájékoztatva legyen a megfelelő, hatékony fogamzásgátlás alkalmazásának szükségességéről, és az orvosnak meg kell ítélnie, hogy az orális fogamzásgátló vagy az orális fogamzásgátló összetevőinek dózisa megfelel-e az adott beteg klinikai helyzetének.

Testsúly

A Zonegran testsúlycsökkenést okozhat. Megfontolandó az étrendkiegészítő vagy bőségesebb táplálkozás elrendelése, ha a kezelés időtartama alatt a beteg testsúlya folyamatosan csökken, vagy alacsonyabb a normálisnál. Jelentős mértékű, nemkívánatos testsúlycsökkenés esetén megfontolandó a Zonegran-kezelés megszakítása. A testtömeg-csökkenés gyermekeknél súlyosabb lehet (lásd 4.4 pont: Gyermekek).

Gyermekek

A fentiekben említett figyelmeztetések és óvintézkedések serdülőkre és gyermekekre is vonatkoznak. Az alábbiakban említett figyelmeztetések és óvintézkedések gyermekekre és serdülőkre fokozottabban vonatkoznak.

Hőguta és dehydratio

A túlhevülés és dehydratio megelőzése gyermekeknél

Előfordulhat, hogy a Zonegran hatására gyermekeknél csökken a verejték mennyisége, és túlmelegszik a szervezet, ami – ha nem kezelik – agykárosodáshoz és halálhoz vezethet. A gyermekek fokozottabb kockázatnak vannak kitéve, különösen meleg időben.

Ha egy gyermek Zonegran-t szed:

- A gyermek maradjon hűvös helyen, különösen meleg időben;
- A gyermek kerülje a megerőltető testmozgást, különösen meleg időben;
- A gyermek igyon sok hideg vizet;
- A gyermek ne szedje a következő gyógyszereket:

szénsavanhidráz-inhibitorok (például topiramát és acetazolamid), valamint antikolinerg hatású szerek (például klomipramin, hidroxizin, difenhidramin, haloperidol, imipramin és oxibutinin).

AMENNYIBEN AZ ALÁBBIK BÁRMELYIKE JELENTKEZIK, A GYERMEKNEK SÜRGŐS ORVOSI FELÜGYELETRE VAN SZÜKSÉGE:

Ha a gyermeknek nagyon forró a bőre, és eközben keveset verejtékezik vagy egyáltalán nem verejtékezik, tudata zavarttá válik, izomgörcsök lépnek fel, vagy szaporává válik a gyermek szívverése, illetve légzése.

- Vigye a gyermeket hűvös, árnyékos helyre;
- Hűtse a gyermek bőrét vízzel;
- Itassa a gyermeket hideg vízzel.

Csökkent verejtékezés és emelkedett testhőmérséklet eseteit jelentették, főleg gyermekeknél. Néhány esetben kórházi kezelést igénylő hőgutát diagnosztizáltak. Beszámoltak kórházi kezelést igénylő és halálhoz vezető hőgutáról. A leírt esetek többsége meleg időben fordult elő. Az orvosnak figyelmeztetnie kell a betegeket és gondozóikat a hőguta lehetséges súlyosságára, azokra a helyzetekre, melyekben előfordulhat, valamint a hőgutával kapcsolatos panaszok és tünetek jelentkezése esetén szükséges teendőkre. A betegeket vagy gondozóikat figyelmeztetni kell arra, hogy ügyeljenek a megfelelő folyadékbevitelre, és kerüljék a szélsőségesen magas hőmérsékleten való tartózkodást és a megerőltető testmozgást, a beteg állapotától függően. Az orvosnak fel kell hívnia a gyermekek, valamint szülei/gondozói figyelmét a gyermekeknél előforduló hőguta és túlhevülés megelőzéséről a beteg tájékoztatóban olvasható tanácsokra. Dehydratio, oligohydrosis vagy testhőmérséklet-emelkedés okozta panaszok vagy tünetek észlelése esetén megfontolandó a Zonegran-kezelés abbahagyása.

Gyermekkorú betegek esetében a Zonégan-t nem szabad hőszabályozási zavarokra hajlamosító gyógyszerekkel együtt alkalmazni, ilyenek többek között a szénsavanhidráz-inhibitorok és az antikolinerg hatású gyógyszerek.

Testsúly

Az általános állapot romlásához és az epilepszia elleni gyógyszerek szedésének abbahagyásához vezető testsúlycsökkenés egy esetben halálos kimenetelű volt (lásd 4.8 pont). A Zonégan nem javasolt olyan gyermekek számára, akik alultápláltak (a WHO életkorra korrigált BMI-kategóriái alapján meghatározva) vagy étvágytalanok.

A testsúlycsökkenés a különböző korcsoportokban egységes (lásd 4.8 pont), ugyanakkor a gyermekeknél kialakuló testsúlycsökkenés potenciális súlyosságára tekintettel ebben a populációban ellenőrizni kell a testsúlyt. Amennyiben a beteg testsúlygyarapodása a növekedési diagramok alapján nem megfelelő, fontolóra kell venni étrendkiegészítő alkalmazását, illetve a táplálékbevitel fokozását, egyéb esetben a Zonégan alkalmazását abba kell hagyni.

20 kg-nál alacsonyabb testsúlyú betegek vonatkozóan a klinikai vizsgálatok alapján kevés adat áll rendelkezésre. Ezért 20 kg-nál alacsonyabb testtömegű, 6 éves és idősebb gyermekek kezelése során óvatosan kell eljárni. Gyermekek esetében a testsúlycsökkenés növekedésre és fejlődésre gyakorolt hosszú távú hatása nem ismert.

Metabolikus acidózis

A zonisamid által okozott metabolikus acidosis gyakoribbnak és súlyosabbnak tűnik gyermek- és serdülőkorú betegek esetében. Ebben a populációban el kell végezni a szérumbikarbonátszint megfelelő vizsgálatát és ellenőrzését (a teljes körű figyelmeztetést lásd 4.4 pont – Metabolikus acidózis; az alacsony bikarbonátszint előfordulási gyakoriságára vonatkozóan lásd 4.8 pont). Az alacsony bikarbonátszint növekedésre és fejlődésre gyakorolt hosszú távú hatása nem ismert.

A Zonégan-t gyermekeknél nem szabad más szénsavanhidráz-gátlókkal, például topiramáttal vagy acetazolammal együtt alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Vesekő

Gyermekeknél vesekő előfordulásáról számoltak be (a teljes körű figyelmeztetést lásd 4.4 pont Vesekőképződés). Bizonyos betegek, különösen, akiknél a nephrolithiasis tekintetében hajlamosító tényező áll fenn, fokozottabb kockázatnak lehetnek kitéve a vesekőképződés, illetve a vesekőképződéssel kapcsolatos jelek és tünetek, például vesegörcs, vesefájdalom vagy deréktáji fájdalom szempontjából. A nephrolithiasis krónikus vesekárosodáshoz vezethet. A nephrolithiasis kockázati tényezői közé a korábbi kőképződés, a nephrolithiasis familiáris előfordulása és a hypercalcuria tartozik. Ezen kockázati tényezők közül egyik sem alkalmas a vesekőképződés megbízható előrejelzésére a zonisamid-kezelés során.

A folyadékbevitel és a vizeletürítés fokozása segíthet a kőképződés kockázatának csökkentésében, különösen azoknál a betegeknél, akiknél hajlamosító tényezők állnak fenn. Az orvos döntése alapján veseultrahang végezhető. Amennyiben vesekő kialakulását észlelik, a Zonégan-kezelést abba kell hagyni.

Májfunkció zavar

Gyermekek és serdülők esetében előfordult a máj- és epeműködést jelző paraméterek, például az alanin-aminotranszferáz (ALT), az aszpartát-aminotranszferáz (AST), a gamma-glutamil-transzferáz (GGT), illetve a bilirubin szintjének emelkedése, de nem figyeltek meg egységes eltérést a normál tartomány felső határánál magasabb értékekben. Mindemellett a májat érintő folyamat gyanúja esetén ellenőrizni kell a májfunkciót, és megfontolandó a Zonégan-kezelés abbahagyása.

Kognitív funkciók

Epilepsziában szenvedő betegeknél az alapbetegség és/vagy az antiepileptikus kezelés alkalmazása a kognitív funkciók romlásával jár. Egy gyermekek és serdülők bevonásával végzett placebo-kontrollos vizsgálat során a károsodott kognitív funkciókkal rendelkező betegek aránya számszerűen nagyobb volt a zonisamid-csoportban, mint a placebo-csoportban.

4.5 Gyógyszerkölcshatások és egyéb interakciók

A Zonegran hatása a citokróm P450 enzimekre

Humán máj mikroszómákon végzett *in vitro* kísérletekben a klinikai jelentőséggel bíró nem kötött zonisamid-szérumkoncentráció mintegy kétszerese vagy annál is magasabb zonisamid-koncentrációk a citokróm P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A4 izoenzimeit nem vagy csak csekély mértékben (<25%) gátolták. Ezért nem várható, hogy a Zonegran egyéb gyógyszerek farmakokinetikáját a citokróm P450 rendszeren keresztül befolyásolná, amint ez a karbamazepin, a fenitoin, az etinil-ösztadiol és a dezipramin esetében *in vivo* bizonyított.

A Zonegran potenciális befolyása egyéb gyógyszerek hatására

Antiepileptikumok

Epilepsziás betegeknél a Zonegran-nak dinamikus egyensúlyi állapotú adagolásban nem volt klinikailag releváns farmakokinetikai hatása a karbamazepinre, a lamotriginre, a fenitoinra és a nátrium-valproátra.

Orális fogamzásgátlók

Egészséges embereken végzett klinikai vizsgálatokban a Zonegran dinamikus egyensúlyi állapotú adagolásban nem befolyásolta a kombinált orális fogamzásgátlók etinil-ösztadiol vagy noretiszteron komponensének szérumkoncentrációját.

Szénsavanhidráz-gátlók

A Zonegran-t óvatosan kell alkalmazni egyidejűleg szénsavanhidráz-gátlókkal, például topiramáttal és acetazolamiddal kezelt felnőtt betegeknél, mivel nincs elegendő adat ahhoz, hogy ki lehessen zárni a szénsavanhidráz-gátlókkal való farmakodinámiás kölcsönhatás lehetőségét (lásd 4.4 pont).

A Zonegran-t gyermekeknél nem szabad más szénsavanhidráz-gátlókkal, például topiramáttal vagy acetazolamiddal együtt alkalmazni (lásd 4.4 pont: Gyermekek).

P-gp szubsztrátok

Egy *in vitro* vizsgálat kimutatta, hogy a zonisamid 267 $\mu\text{mol/l}$ -es IC_{50} -értékkel a P-gp (MDR1) gyenge inhibitora, és hogy elméletileg befolyásolni képes a P-gp szubsztrát hatóanyagok farmakokinetikáját. Körültekintően kell eljárni a zonisamid-kezelés megkezdésekor vagy megszakításakor, illetve a zonisamid adagjának megváltoztatásakor azoknál a betegeknél, akik P-gp szubsztrát gyógyszereket is kapnak (pl. digoxin, kinidin).

A Zonegran-ra ható potenciális gyógyszerkölcshatások

Klinikai vizsgálatokban a lamotrigin együttes alkalmazásának nem volt látható hatása a zonisamid farmakokinetikájára. A Zonegran együttes alkalmazása olyan egyéb gyógyszerekkel, amelyek urolithiasist okozhatnak, fokozhatja a vesekőképződés kockázatát, ezért ilyen gyógyszerek egyidejű alkalmazása kerülendő.

A zonisamidot részben a CYP3A4 metabolizálja (reduktív hasítással), emellett N-acetil-transzferázok és glükuronsavval való konjugáció útján alakul át, ezért az ezen enzimeket gátló vagy indukáló anyagok befolyásolhatják a zonisamid farmakokinetikáját:

- Enzimindukció: CYP3A4-indukáló szerekkel, pl. fenitoinnal, karbamazepinnel vagy fenobarbitállal kezelt epilepsziás betegeknél a zonisamid-expozíció alacsonyabb. Ezeknek a hatásoknak valószínűleg nincs klinikai jelentősége akkor, ha a zonisamidot már folyamatban levő terápia mellett alkalmazzák; az együttesen alkalmazott CYP3A4-indukáló antiepileptikumok vagy egyéb gyógyszerek elhagyásakor, dózisának módosításakor, vagy ezen gyógyszerek kezelési rendbe való bevezetésekor azonban a zonisamid-koncentrációban változások következhetnek be, ezért szükség lehet a Zonegran dózisának beállítására. A

rifampicin erősen indukálja a CYP3A4-et. Ha szükséges az együttes alkalmazás, a beteget gondosan monitorozni kell, és a Zonégan, valamint az egyéb CYP3A4-szubsztrátok dózísát a szükségletnek megfelelően kell beállítani.

- A CYP3A4 gátlása: klinikai adatok alapján a CYP3A4 ismert specifikus és nem specifikus inhibitorainak nincs klinikailag releváns hatása a zonisamid farmakokinetikai expozíciós paramétereire. Dinamikus egyensúlyi állapotú adagolásban sem a ketokonazolnak (400 mg/nap), sem a cimetidinnek (1200 mg/nap) nem volt klinikailag releváns hatása a zonisamid egészséges embereknek adott, egyszeri dózísának farmakokinetikájára. Ezért ismert CYP3A4-inhibitorokkal való együttes alkalmazáskor a Zonégan adagolását nem szükséges módosítani.

Gyermekek

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Zonégan-kezelés alatt és egy hónapig annak befejezését követően.

Zonégan-t nem kaphat olyan fogamzóképes korban lévő nő, aki nem alkalmaz hatékony fogamzásgátlást, kivéve ha erre egyértelműen szükség van, és csak akkor, ha a kezelés várható haszna indokolja a magzat veszélyeztetését. A zonisamiddal kezelt, fogamzóképes korban lévő nőket szakorvosi tanácsadásban kell részesíteni. A terhességet tervező nőknek szakorvosukhoz kell fordulniuk, hogy újraértékeljék a zonisamid-kezelést, és fontolóra vegyenek más terápiás lehetőségeket.

Mint minden antiepileptikus gyógyszer esetében, a zonisamid hirtelen megszakítása is kerülendő, mert ez áttörésszerű rohamokat eredményezhet, melyek mind az anyára, mind a magzatra nézve súlyos következményekkel járhatnak. A veleszületett rendellenességek kockázata 2-3-szor nagyobb az antiepileptikus gyógyszerrel kezelt anyák utódaiban. Leggyakrabban ajakhasadékról, cardiovascularis malformatiókról és velőcső-záródási rendellenességekről számoltak be. A több antiepileptikumot alkalmazó terápia a monoterápiához képest a kongenitális malformatiók magasabb kockázatával járhat.

Terhesség

A Zonégan terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

Egy regisztrációs vizsgálatból származó adatok arra utalnak, hogy kb. 5–8%-kal nő az alacsony születési súllyal születő, kb. 8–10%-kal nő a koraszülött, illetve kb. 7–12%-kal nő a gestációs időhöz képest kicsi újszülöttek aránya a lamotrigin-monoterápiával kezelt anyákhoz képest.

A Zonégan-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van, és ha a kezelés várható haszna indokolja a magzat veszélyeztetését. Ha az orvos Zonégan-t rendelt a terhesség alatt, a beteget teljes körűen tájékoztatni kell a magzatot esetleg érő káros hatásokról, és a még hatásos minimális dózist javasolt alkalmazni a beteg gondos monitorozása mellett.

Szoptatás

A zonisamid kiválasztódik az anyatejbe, ahol koncentrációja az anya plazmakoncentrációjához hasonló. A Zonégan alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy

megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől. Mivel a zonisamid hosszú ideig jelen van a szervezetben, a Zonegran-kezelés befejezését követően egy hónapig nem szabad elkezdni a szoptatást.

Termékenység

A Zonegran emberi termékenységre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok. Állatkísérletek a termékenységi paraméterekben bekövetkezett változásokat igazoltak (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mivel azonban a gyógyszer szedése közben egyes betegek álmoságot tapasztalhatnak, vagy a koncentrációképesség csökkenését észlelhetik, különösen a kezelés kezdetén vagy a dózis emelését követően, a betegeket figyelmeztetni kell, hogy nagyfokú éberséget követelő tevékenységek, pl. gépjárművezetés vagy gépek kezelése során körültekintően járjanak el.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Klinikai vizsgálatokban eddig több mint 1200 beteg kapott Zonegran-t, közülük több mint négyszázan 1 évnél hosszabb ideig szedték a gyógyszert. Ezen kívül forgalomba hozatala után a zonisammiddal kapcsolatban Japánban 1989, az USA-ban pedig 2000 óta jelentős tapasztalat gyűlt össze.

Figyelembe kell venni, hogy a Zonegran szulfonamid-csoportot tartalmazó benzizoxazol-származék. A szulfonamid-csoportot tartalmazó gyógyszerekkel kapcsolatba hozott súlyos, immunológiai jellegű mellékhatások közé tartozik a kiütés, allergiás reakció és jelentős hematológiai zavarok, beleértve az aplasticus anaemiát, amely nagyon ritkán végzetes lehet (lásd 4.4 pont).

A készítmény kiegészítő kezelésként történő alkalmazását értékelő kontrollos vizsgálatokban a leggyakoribb mellékhatások az aluszékonyság, a szédülés és az anorexia voltak. Egy randomizált, kontrollos, zonisammidot és retard karbamazepint összehasonlító monoterápiás klinikai vizsgálatban a leggyakoribb mellékhatások a bikarbonátszint csökkenése, étvágycsökkenés és súlycsökkenés voltak. A normálistól lényegesen alacsonyabb bikarbonátszint (17 mEq/l alá és több mint 5 mEq/l-rel) gyakorisága 3,8% volt. A jelentős, 20%-os vagy nagyobb súlycsökkenés gyakorisága 0,7% volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A Zonegran alkalmazásával járó, klinikai vizsgálatokban és forgalomba hozatal utáni megfigyelések alapján azonosított mellékhatások felsorolását az alábbi táblázat tartalmazza. A gyakorisági kategóriák jelentése a következő:

nagyon gyakori	$\geq 1/10$
gyakori	$\geq 1/100 - < 1/10$
nem gyakori	$\geq 1/1000 - < 1/100$
ritka	$\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$
nagyon ritka	$< 1/10\ 000$
nem ismert	a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

4. táblázat A Zonegran alkalmazásával járó, kiegészítő kezelésként történő alkalmazást értékelő klinikai vizsgálatokban és forgalomba hozatal utáni megfigyelések alapján azonosított mellékhatások

Szervrendszerek csoportosítása (MedDRA terminológia)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nagyon ritka
Fertőző betegségek és parazitaferőzések			Pneumonia Húgyúti fertőzés	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Véraláfutás		Agranulocytosis Aplasticus anaemia Leukocytosis Leukopenia Lymphadenopathia Pancytopenia Thrombocytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység		Gyógyszer okozta túlérzékenységi szindróma Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszer okozta kiütések
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia		Hypokalaemia	Metabolikus acidózis Renális tubuláris acidózis
Pszichiátriai kórképek	Izgatottság Ingerlékenység Zavartság Depresszió	Érzelmi labilitás Szorongás Álmatlanság Pszichotikus zavar	Düh Agresszió Öngyilkossági gondolatok Öngyilkossági kísérlet	Hallucináció
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Ataxia Szédülés Memóriaromlás Aluszékonyosság	Bradyphrenia Figyelemzavar Nystagmus Paresztézia Beszédzavar Remegés	Convulsio	Amnézia Kóma Nagyroham (grand mal) Myastheniás szindróma Neuroleptikus malignus szindróma Status epilepticus
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Diplopia			Zárt zugú glaucoma Szemfájdalom Myopia Homályos látás Csökkent látásélesség
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				Dyspnoe Aspiratiós pneumonia Légzési zavar Túlérzékenységi típusú pneumonitis

Szervrendszerek csoportosítása (MedDRA terminológia)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nagyon ritka
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hasi fájdalom Székrekedés Hasmenés Dyspepsia Hányinger	Hányás	Pancreatitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			Cholecystitis Cholelithiasis	Hepato-cellularis károsodás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Kiütés Pruritus Alopecia		Anhidrosis Erythema multiforme Stevens-Johnson szindróma Toxikus epidermalis necrolysis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				Rhabdomyolysis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Nephrolithiasis	Húgyúti kő	Hydronephrosis Veseelégtelenség Vizeleteltérés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fáradtság Influenzaszerű betegség Pyrexia Perifériás oedema		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Csökkenet bikarbonátszint	Testsúlycsökkenés és		A vér kreatin-foszfokináz szint emelkedése Szérum kreatininszint emelkedése A vér ureaszint emelkedése Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények				Hőguta

Emellett a ZONEGRAN-nal kezelt epilepsziás betegek között egyedi esetekben előfordult megmagyarázatlan hirtelen halál (Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients, SUDEP).

5. táblázat Egy randomizált, kontrollos, zonisamidot és retard karbamazepint összehasonlító monoterápiás klinikai vizsgálatban tapasztalt mellékhatások

Szervrendszerek csoportosítása (MedDRA terminológia)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések			Húgyúti fertőzés Pneumonia
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			Leukopenia Thrombocytopenia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Étvágycsökkenés	Hypokalaemia
Pszichiátriai kórképek		Izgatottság Depresszió Álmatlanság Hangulatzavarok Szorongás	Zavartság Akut psychosis Agresszió Öngyilkossági gondolatok Hallucináció
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Ataxia Szédülés Memóriaromlás Aluszékonyság Bradyphrenia Figyelemzavar Paraesthesia	Nystagmus Beszédzavar Remegés Convulsio
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Diplopia	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			Légzési zavar
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Székrekedés Hasmenés Dyspepsia Hányinger Hányás	Hasi fájdalom
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			Akut cholecystitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Kiütés	Pruritus Ecchymosis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fáradtság Láz Ingerlékenység	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Csökkent bikarbonátszint	Testsúlycsökkenés A vér kreatin-foszfokináz-szint emelkedése Alanin-aminotranszferáz-szint emelkedése Aszpartát-aminotranszferáz-szint emelkedése	Kóros vizeletvizsgálati eredmények

† MedDRA 13.1 verzió

Különleges betegcsoportokkal kapcsolatos kiegészítő információk:

Idősek

Egy 95 éves vizsgálati alanyt magában foglaló összesített elemzés a perifériás oedema és a pruritus viszonylag magasabb jelentési gyakoriságát mutatta a felnőtt populációhoz képest.

A forgalomba hozatalt követően szerzett adatok áttekintése arra enged következtetni, hogy a 65 éves vagy annál idősebb betegeknél nagyobb gyakorisággal fordulnak elő a következő események, mint az átlagpopulációban: Stevens–Johnson-szindróma (SJS) és gyógyszer indukálta túlérzékenységi szindróma (Drug Induced Hypersensitivity syndrome - DIHS).

Gyermekek

Placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során a zonisamid 6-17 éves gyermekekre vonatkozó mellékhatásprofilja megegyezett a felnőttekével. A gyermekgyógyászati biztonságossági adatbázisban található 465 vizsgálati alany (köztük a kontrollos klinikai vizsgálat kiterjesztett szakaszában részt vett további 67 vizsgálati alany) körében 7 esetben fordult elő elhalálozás (1,5%; 14,6/1000 személyév): 2 esetben status epilepticus, ezek közül az egyik egy alultáplált vizsgálati alanyról bekövetkezett jelentős testtömeg-csökkenés (3 hónap alatt 10%) kapcsán, ami miatt a beteg nem szedte a gyógyszereket; 1 esetben fejsérülés/haematoma, 4 esetben pedig olyan vizsgálati alanyokról, akiknél különböző okok miatt már eleve funkcionális neurológiai deficit állt fenn (2 esetben pneumonia által előidézett sepsis/szervi elégtelenség, 1 esetben megmagyarázatlan hirtelen halál (Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients, SUDEP) és 1 esetben fejsérülés). A kontrollos vizsgálat, illetve a vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztése során Zonisamid-kezelésben részesült gyermekek összesen 70,4%-ánál alakult ki a kezeléssel összefüggésben legalább egy alkalommal 22 mmol/l alatti bikarbonátszint. Ugyanakkor az alacsony bikarbonátszint hosszas fennállását is megfigyelték (medián időtartam: 188 nap).

420 gyermek (183 vizsgálati alany 6-11 éves, 237 vizsgálati alany 12-16 éves volt, és az expozíció átlagos időtartama körülbelül 12 hónap volt) összevont biztonságossági adatainak elemzése azt mutatta, hogy a pneumonia, a dehydratio, a csökkent verejtékezés, a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, az otitis media, a pharyngitis, a sinusitis és felső légúti fertőzések, a köhögés, az epistaxis és rhinitis, a hasi fájdalom, a hányás, a bőrkiütés és ekcéma, valamint a láz előfordulását viszonylag gyakrabban jelentették gyermekek esetében, mint a felnőtt populációban (különösen a 12 év alatti vizsgálati alanyokról), illetve alacsony gyakorisággal amnesziáról, emelkedett kreatininszintről, lymphadenopathiáról és thrombocytopeniáról is beszámoltak. A testtömeg 10%-os vagy nagyobb arányú csökkenésének gyakorisága 10,7% volt (lásd 4.4 pont). A testtömeg-csökkenés bizonyos eseteiben késett a következő Tanner-féle stádium elérése, valamint a csontérés.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladozás

Előfordult véletlen és szándékos túladozás felnőtt és gyermekkorú betegeknél. Egyes esetekben a túladozás tünetmentes volt, különösen akkor, ha azonnali hánytatás vagy gyomormosás történt. Más esetekben a túl nagy dózis bevitelét tünetek követték, például aluszékonyság, émelygés, gastritis, nystagmus, myoclonus, kóma, bradycardia, vesefunkció csökkenés, hypotonia és légzésdepresszió. Nagyon magas, 100,1 µg/ml zonisamid plazmakoncentrációt mértek egy betegnél, kb. 31 órával a Zonogran és klonazepam túladozása után; a beteg kómába esett és légzésdepresszió lépett fel nála, öt nappal később azonban visszanyerte az eszméletét, és nem voltak maradványtünetei.

Kezelés

A Zonogran túladagolásának nincs specifikus ellenszere. A vélhetően nemrég történt túladagolás után a gyomor kimosással, vagy hánytatással való kiürítése javallott, a légutak védelmére alkalmazott szokásos óvintézkedések megtétele mellett. Általános szupportív kezelés javallott, az életjelek gyakori monitorozásával és gondos megfigyeléssel. A zonisamid eliminációs felezési ideje hosszú, ezért hatásai tartósak lehetnek. Bár a hemodialízist, mint a Zonogran túladagolás lehetséges kezelését hivatalosan nem vizsgálták, egy csökkent vesefunkciójú betegnél a hemodialízis lecsökkentette a zonisamid plazmakoncentrációját, ezért alkalmazása túladagolás kezelésére klinikai indikáció esetén megfontolható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC kód: N03AX15

A zonisamid egy benzisoxazol-származék. Antiepileptikum, amely *in vitro* alacsony szénsavanhidráz-aktivitással rendelkezik. Egyéb antiepileptikumokkal nem áll kémiai rokonságban.

Hatásmechanizmus

A zonisamid hatásmechanizmusa nem teljesen tisztázott, de úgy tűnik, hogy a feszültségérzékeny nátrium- és kalciumcsatornákra hat, ezáltal megszakítva a neuronok szinkronizált tüzelését, csökkentve a rohammal kapcsolatos kisülések terjedését és megszakítva az azt követő epileptikus aktivitást. A zonisamid a GABA-közvetítette neuronális gátlást is szabályozza.

Farmakodinámiás hatások

A zonisamid antikonvulzív hatását több különböző modellben értékelték, több állatfajban, indukált vagy spontán roham esetén, és ezekben a modellekben a zonisamid széles spektrumú antiepileptikumként viselkedik. A zonisamid megelőzi a maximális elektrosokk rohamot és korlátozza a rohamok terjedését, így a rohamok kiterjedését a cortexről a subcorticalis struktúrákra is, és elnyomja az epileptogén fókusz-tevékenységet. A fenitointól és a karbamazepintől eltérően azonban a zonisamid elsősorban a cortexből kiinduló rohamokra hat.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Monoterápia szekunder generalizálódó vagy nem generalizálódó parciális görcsrohamokban

A zonisamid-monoterápia hatásosságát egy kettős-vak, párhuzamos csoportos, retard (prolonged release, PR) karbamazepinnel végzett „non-inferioritási” összehasonlító vizsgálat során igazolták, melybe 583 újonnan diagnosztizált szekunder generalizálódó vagy nem generalizálódó tónusos-klónusos görcsrohamokkal járó, parciális görcsrohamokban szenvedő felnőtt beteget vontak be. A karbamazepinre és zonisamidra randomizált betegek a válaszreakciótól függően 24 hónapon át kapták a kezelést. A betegeket a karbamazepin esetében 600 mg kezdő céldózisra, a zonisamid esetében 300 mg kezdő céldózisra titrálták. A görcsrohamot tapasztaló betegek karbamazepin adagját a következő céldózisra, vagyis a karbamazepin esetében 800 mg-ra, a zonisamid esetében pedig 400 mg-ra emelték. A további görcsrohamot tapasztaló betegeknél a karbamazepin 1200 mg-os maximális céldózisára, illetve a zonisamid 500 mg-os céldózisára titrálták az adagot. Az adott céldózis szint mellett 26 hétig rohammentes betegek újabb 26 hétig folytatták a kezelést ugyanezzel az adaggal.

A vizsgálat legfontosabb eredményeit az alábbi táblázat foglalja össze:

6. táblázat A 310-es monoterápiás vizsgálat hatásossági eredményei

	Zonisamid	Karbamazepin		
n (ITT-csoport)	281	300		
Hat hónapos rohammentesség			Diff	CI _{95%}
PP-csoport*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% ; 3,1%
ITT-csoport	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% ; 1,4%
≤ 4 görcsroham a 3 hónapos kiindulási szakaszban	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% ; 3,7%
> 4 görcsroham a 3 hónapos kiindulási szakaszban	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% ; 5,6%
Tizenkét hónapos rohammentesség				
PP- csoport	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2% ; 1,5%
ITT- csoport	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1% ; 0,7%
≤ 4 görcsroham a 3 hónapos kiindulási szakaszban	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% ; 1,3%
> 4 görcsroham a 3 hónapos kiindulási szakaszban	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% ; 17,4%
Roham altípus (6 hónapos rohammentesség – PP-csoport)				
Mind parciális	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% ; 0,0%
Egyszerű parciális	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% ; 14,7%
Komplex parciális	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% ; -5,9%
Mind generalizált tónusos-klónusos	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% ; 6,0%
Másodlagos tónusos-klónusos	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% ; 7,1%
Generalizált tónusos-klónusos	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% ; 10,5%

PP = protokoll szerint kezelt csoport; ITT = kezelni szándékozott csoport

*Elsődleges végpont

Kiegészítő kezelés szekunder generalizálódó vagy nem generalizálódó, parciális görcsrohamokban szenvedő felnőtt betegeknél

Felnőttekben a Zonegran hatásosságát 4 kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban bizonyították; a leghosszabb vizsgálati időszak 24 hét volt, és a gyógyszert naponta egyszer vagy kétszer adták. Ezek a vizsgálatok azt mutatják, hogy a parciális roham gyakoriságának medián csökkenése korrelációban áll a Zonegran dózissal; tartós hatásosság napi 300-500 mg-os dózissal figyelhető meg.

Gyermekek

Kiegészítő kezelésként szekunder generalizáló vagy nem generalizáló parciális görcsrohamokban szenvedő serdülőknél, valamint (6 éves és idősebb) gyermekeknél

Gyermekek (6 éves és idősebb) esetében a hatásosságot egy zonisamidral végzett kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat során igazolták, melyben 207 vizsgálati alany vett részt, és a kezelés időtartama legfeljebb 24 hét volt. A zonisamidral kezelt vizsgálati alanyok 50%-ánál, illetve a placebóval kezelt 31%-ánál sikerült a kiinduláshoz képest 50%-os vagy nagyobb csökkenést elérni a rohamok gyakoriságában a stabil dózist alkalmazó 12 hetes szakaszban.

A gyermekgyógyászati vizsgálatok során a következő specifikus biztonságossági problémákat észlelték: csökkent étvágy és testtömeg-csökkenés, csökkent bikarbonátszint, vesekőképződés és a dehydratio fokozott kockázata. Mindezek a hatások, különösen a testtömeg-csökkenés, káros következményekkel járhatnak a növekedés és a fejlődés tekintetében, és az egészségi állapot általános romlásához vezethetnek. Összességében a növekedésre és fejlődésre gyakorolt hosszú távú hatásokról kevés adat áll rendelkezésre.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A zonisamid orális alkalmazás után szinte teljesen felszívódik, a szérum- vagy plazma-csúcskoncentrációját általában a gyógyszeradag bevétele után 2-5 órával éri el. A first-pass metabolizmust elhanyagolhatónak tartják. Az abszolút biohasznosulás becsült értéke kb. 100%. Az orális biohasznosulást az étkezés nem befolyásolja, bár a plazma- és szérum-csúcskoncentrációk későbbre tolódhatnak.

A zonisamid AUC és C_{max} értékei egyetlen, a 100-800 mg dózistartományba eső adag, vagy több, napi egyszeri, a 100-400 mg tartományba eső adag bevétele után szinte lineárisan emelkednek. Dinamikus egyensúlyi állapotban az emelkedés a dózis alapján várhatóan valamivel több volt, valószínűleg azért, mert a zonisamid telíthető módon kötődik az eritrocitákhoz. Dinamikus egyensúlyi állapot 13 napon belül volt elérhető. Az egy adagban történő alkalmazás esetén a várható képest valamivel nagyobb akkumuláció történik.

Eloszlás

A zonisamid 40-50%-ban emberi plazmafehérjékhez kötött, és *in vitro* vizsgálatok szerint ezt nem befolyásolja a különböző antiepileptikumok (azaz fenitoin, fenobarbitál, karbamazepin és nátrium-valproát) jelenléte. A látszólagos eloszlási térfogat felnőtteknél kb. 1,1-1,7 l/kg, ami azt mutatja, hogy a zonisamid nagy mértékben eloszlik a szövetekben. Az eritrocita/plazma arány alacsony koncentrációnál kb. 15, magasabb koncentrációnál pedig kb. 3.

Biotranszformáció

A zonisamid metabolizációja elsősorban az anyavegyület benzizoxazol-gyűrűjének reduktív hasítása útján történik, amelyet a CYP3A4 idéz elő 2-szulfamoil-acetil-fenol (SMAP) képződése közben, valamint N-acetiláció útján. Az anyavegyület és a SMAP ezenkívül glükuronidálódhat. A metabolitok, amelyek a plazmában nem voltak kimutathatók, nem rendelkeznek antikonvulzív hatással. Nincs arra utaló bizonyíték, hogy a zonisamid saját metabolizmusát indukálná.

Elimináció

A zonisamid látszólagos clearance-e dinamikus egyensúlyi állapotban, orális alkalmazás után kb. 0,70 l/h és terminális eliminációs felezési ideje CYP3A4-indukáló szerek nélkül kb. 60 óra. Az eliminációs felezési idő a dózistól független volt, és értékét az ismételt alkalmazás nem befolyásolta. A szérum- vagy plazmakoncentráció ingadozása két adag bevétele közötti időben csekély (< 30%). A

változatlan formájú zonisamid és metabolitjai elsősorban a vizelettel ürülnek ki. Az át nem alakult zonisamid renális clearance-e viszonylag alacsony (körülbelül 3,5 ml/perc); a dózis kb. 15-30%-a változatlanul ürül ki.

Linearitás/nem-linearitás

A zonisamid-expozíció az idő előrehaladtával fokozódik, amíg el nem éri a dinamikus egyensúlyi állapotot, ami körülbelül a 8. hétre következik be. Azonos dózisszintek összehasonlításakor a magasabb össz-testtömegű személyeknél alacsonyabbnak mutatkozik az egyensúlyi szérumkoncentráció, de ez a különbség viszonylag csekélynek tűnik. Epilepsziás betegeknel egyensúlyi állapotban végzett adagolás során az életkornak (≥ 12 éves kor) és a nemnek – az adatok testtömegre történő korrigálása után – nincs látható hatása a zonisamid-expozícióra. A dózis módosítására egyik antiepileptikum – a CYP3A4-induktorokat is beleértve – esetében sincs szükség dózismódosításra.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés

A zonisamid csökkenti a 28 napos átlagos rohamgyakoriságot, és ez a csökkenés a zonisamid átlagos koncentrációjával arányos (log-lineáris).

Különleges betegcsoportok

Csökkent vesefunkciójú betegeknel egyszeri adagban adott zonisamid renális clearance-e pozitív korrelációt mutatott a kreatinin clearance-szel. 20 ml/perc alatti kreatinin-clearance-t mutató betegeknel a zonisamid plazma AUC-értéke 35%-kal emelkedett (lásd még 4.2 pont).

Csökkent májfunkciójú betegek: Csökkent májfunkciójú betegeknel a zonisamid farmakokinetikáját még nem tanulmányozták megfelelő mértékben.

Időskorúak: A fiatalok (21-40 évesek) és az időskorúak (65-75 évesek) között nem figyeltek meg klinikailag jelentős farmakokinetikai különbségeket.

Gyermekek és serdülők (5-18 évesek): A rendelkezésre álló korlátozott adatok azt mutatják, hogy megosztva adott napi 1, 7 vagy 12 mg/kg-os dózissal dinamikus egyensúlyi állapotú gyógyszer szintre beállított gyermekeknel és serdülőknel a testsúlyra történő korrekció elvégzése után a farmakokinetika hasonló a felnőtteknel megfigyelthez.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Klinikai vizsgálatok során nem észlelt, a fokozott anyagcserével kapcsolatos májelváltozásokat (magnagyobbodás, sötétbarna elszíneződés, a hepatocyták enyhe magnagyobbodása a citoplazmában koncentrikus lamelláris testekkel és citoplazmás vakuolizációval) mutattak ki kutyával végzett kísérletekben, a klinikaihoz hasonló expozíciós szinteknel.

A zonisamid nem mutatott sem genotoxikus, sem karcinogén hatást.

A zonisamid az emberben alkalmazotthoz hasonló, vagy annál alacsonyabb terápiás dózissnál és anyai plazmakoncentrációnál egérben, patkányban és kutyában fejlődési rendellenességeket, majmokban pedig embrióelhalást okozott, ha az alkalmazás az organogenesis idejére esett.

Egy fiatal patkányoknál, ismételt adagok orális alkalmazásával végzett toxicitási vizsgálat során a testtömeg csökkenését, valamint a vese kórszövetében, a klinikai patológiai paraméterekben és a viselkedésben bekövetkezett változásokat észlelték a maximális ajánlott adagnál gyermekeknel megfigyelthez hasonló expozíciós szintek mellett. A vese kórszövetében és a klinikai patológiai paraméterekben bekövetkezett változásokat a zonisamid szénsavanhidráz-gátló hatásának tulajdonították. Ennél a dózisszintnél reverzibilisek voltak a hatások a regenerációs időszakban. Magasabb dózisszintnél (a terápiás expozícióhoz képest két-háromszoros szisztémás expozíció) a vese kórszöveti elváltozásai súlyosabbak voltak, és csak részben voltak reverzibilisek. A fiatal

patkányoknál megfigyelt legtöbb mellékhatás hasonló volt a zoniszamiddal felnőtt patkányoknál, ismételt dózisok alkalmazásával végzett toxicitási vizsgálatok során észleltekhöz, de renalis tubularis hyalincseppeket és átmeneti hyperplasiát csak a fiatal patkányokkal végzett vizsgálat során figyeltek meg. Ennél a magasabb dózisszintnél fiatal patkányok esetében csökkenés mutatkozott a növekedési, tanulási és fejlődési paraméterekben. Ezekről a hatásokról úgy vélték, hogy valószínűleg a testtömeg-csökkenésnek és a zoniszamid maximális tolerált dózisa mellett jelentkező felerősödött farmakológiai hatásoknak tulajdoníthatók.

Patkányoknál a maximális humán terápiás dózissal megegyező expozíciós szintek mellett kevesebb sárgatestet és beágyazódási területet figyeltek meg, háromszor magasabb expozíciós szintek mellett pedig szabálytalan ösztrusciklust és az élő magzatok számának csökkenését észlelték.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma

Mikrokristályos cellulóz
Hidrogénezett növényi olaj (szójabab eredetű)
Nátrium-laurilszulfát

A kapszulaburok összetevői

Zselatin
Titán-dioxid (E171)
Sellak
Propilénglikol
Kálium-hidroxid
Fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PVDC/alumínium buborékcsomagolás, 14, 28, 56 és 84 kemény kapszulát tartalmazó csomagokban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2005.03.10.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009.12.21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zonegran 50 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg zonisamidot tartalmaz kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag:

1,5 mg hidrogénezett növényi olajat (szójabab eredetű) tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

A kapszula alsó része átlátszatlan, fehér színű, felső része átlátszatlan, szürke színű, és fekete színű márkajellel, valamint „ZONEGRAN 50” jelöléssel van ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Zonegran javallott:

- monoterápiaként szekunder generalizáló vagy nem generalizáló parciális görcsrohamokban szenvedő, újonnan diagnosztizált felnőtt epilepsziás betegeknél (lásd 5.1 pont);
- kiegészítő kezelésként szekunder generalizáló vagy nem generalizáló parciális görcsrohamokban szenvedő felnőtteknél, serdülőknél, valamint 6 éves és idősebb gyermekeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás - Felnőttek

Dóziseszkaláció és fenntartó kezelés

A Zonegran monoterápiaként vagy már folyamatban levő kezelés mellé adva alkalmazható felnőtt betegeknél. A dózist a klinikai hatás alapján kell titrálni. Az ajánlott eszkalációs és fenntartó adagok az 1. táblázatban szerepelnek. Egyes betegek, főként azok, akik nem szednek CYP3A4-indukáló szereket, alacsonyabb dózisokra is jól reagálhatnak.

Elvonás

A Zonegran-kezelés befejezésekor az elvonást fokozatosan kell végezni (lásd 4.4 pont). Felnőtt betegeknél végzett klinikai vizsgálatokban egyhetes időközönként 100 mg-onként csökkentették a dózist, egyidejűleg (szükség esetén) módosítva az egyéb antiepileptikumok dózisát.

1. táblázat Felnőttek – ajánlott dóziseszkaláció és fenntartó kezelés

Kezelési rend	Titrálási fázis			Szokásos fenntartó adag
	1. + 2. hét	3. + 4. hét	5. + 6. hét	
Monoterápia – Újonnan diagnosztizált felnőtt betegek	100 mg/nap (naponta egyszer)	200 mg /nap (naponta egyszer)	300 mg/nap (naponta egyszer)	300 mg naponta (naponta egyszer). Ha nagyobb adag szükséges: kéthetes időközönként 100 mg-mal emelve maximum 500 mg-ig.
Kiegészítő kezelés - CYP3A4-indukáló szerekkel együtt (lásd 4.5 pont)	1. hét	2. hét	3.-tól 5. hétig	300-500 mg naponta (naponta egyszer vagy két részre osztott adagban).
	50 mg/nap (két részre osztott adagban)	100 mg /nap (két részre osztott adagban)	Hetente 100 mg- mal emelve	
- CYP3A4-indukáló szerek nélkül; vagy vese- illetve májkárosodás esetén	1. + 2. hét	3. + 4. hét	5.-tól 10. hétig	300-500 mg naponta (naponta egyszer vagy két részre osztott adagban). Egyes betegek alacsonyabb dózisokra is jól reagálhatnak.
	50 mg/nap (két részre osztott adagban)	100 mg /nap (két részre osztott adagban)	Kéthetes időközönként maximum 100 mg-mal emelve	

A Zonegran-ra vonatkozó általános adagolási ajánlások speciális betegcsoportokbanGyermekek (6 éves és idősebb)*Dóziseszkaláció és fenntartó kezelés*

Hat éves és idősebb gyermekek esetében a már fennálló kezeléshez kell hozzáadni a Zonegran-t. A dózist a klinikai hatás alapján kell titrálni. Az ajánlott eszkalációs és fenntartó adagok a 2. táblázatban szerepelnek. Egyes betegek, főként azok, akik nem szednek CYP3A4-indukáló szert, alacsonyabb dózisokra is jól reagálhatnak.

Az orvosnak fel kell hívnia a gyermekek, valamint szülei/gonozóik figyelmét a „Figyelmeztetés a betegek számára” cím alatt (a betegtájékoztatóban) a hõguta megelőzésérõl olvasható keretes figyelmeztetésre (lásd 4.4 pont: Gyermekek).

2. táblázat Gyermek (6 éves és idősebb) – ajánlott dóziseszkáláció és fenntartó kezelés

Kezelési rend	Titrálási fázis		Szokásos fenntartó adag	
	1. hét	2-8. hét	20-55 kg testtömegű betegek ^a	55 kg-nál nagyobb testtömegű betegek
Kiegészítő kezelés – CYP3A4-indukáló szerekkel együtt (lásd 4.5 pont)	1 mg/kg/nap (naponta egyszer)	Hetente 1 mg/kg-os lépésekben növelve	6-8 mg/kg/nap (naponta egyszer)	300-500 mg/nap (naponta egyszer)
	1+2. hét	≥ 3. hét	6-8 mg/kg/nap (naponta egyszer)	300-500 mg/nap (naponta egyszer)
- CYP3A4-indukáló szerek nélkül	1 mg/kg/nap (naponta egyszer)	Kéthetente 1 mg/kg-os lépésekben növelve		

Megjegyzés:

- a. A terápiás dózis fenntartásának biztosítása érdekében a gyermek testtömegét ellenőrizni kell, és a testtömeg változása esetén a dózist módosítani kell az 55 kg-os testtömeg eléréséig. Az adagolási rend napi 6-8 mg/kg napi 500 mg-os maximális adag eléréséig.

A Zonegran biztonságosságát és hatásosságát 6 évesnél fiatalabb, illetve 20 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekek esetében még nem igazolták.

20 kg-nál kisebb testtömegű betegek vonatkozásán a klinikai vizsgálatok alapján kevés adat áll rendelkezésre. Ezért 20 kg-nál alacsonyabb testtömegű, 6 éves és idősebb gyermekek kezelése során óvatosan kell eljárni.

A Zonegran kapszula kereskedelmi forgalomban kapható hatáserősségeivel nem mindig lehet pontosan elérni a számított adagot. Ezért ezekben az esetekben javasolt a Zonegran kapszula kereskedelmi forgalomban kapható hatáserősségeivel (25 mg, 50 mg, 100 mg) elérhető legközelebbi adagra fel- vagy lekeresíteni a dózist.

Elvonás

Ha abba kell hagyni a Zonegran-kezelést, akkor fokozatosan kell elhagyni a gyógyszert (lásd 4.4 pont). Gyermekek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok során az adagot heti intervallumokban csökkentették, nagyjából 2 mg/kg-os lépésekben (vagyis a 3. táblázatban ismertetett ütemterv szerint).

3. táblázat Gyermek (6 éves és idősebb) – javasolt dóziscsökkentési ütemterv

Testtömeg	Heti intervallumokban az alábbi adagokkal kell csökkenteni a dózist:
20 – 28 kg	25-50 mg/nap*
29 – 41 kg	50-75 mg/nap*
42 – 55 kg	100 mg/nap*
>55 kg	100 mg/nap*

Megjegyzés:

- * Az összes dózis naponta egyszer alkalmazandó.

Időskorúak

Időskorú betegek kezelésekor körültekintően kell eljárni, mert ennél a betegcsoportnál a Zonegran alkalmazásával kapcsolatban kevés információ áll rendelkezésre. A gyógyszert felírónak figyelembe kell vennie a Zonegran gyógyszerbiztonsági profilját is (lásd 4.8 pont).

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Vesekárosodásban szenvedő betegek kezelésénél körültekintően kell eljárni, mert ennél a betegcsoportnál a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre, és a Zonegran adagjának lassabb módosítása lehet szükséges. Mivel a zonisamid és metabolitjai a vesékben választódnak ki, olyan betegeknél, akiknél akut veseelégtelenség alakul ki, vagy akiknél a szérum kreatinin-szintje klinikailag jelentős, tartós emelkedést mutat, a gyógyszer szedését meg kell szakítani.

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél egyszeri adagban adott zonisamid renalis clearance-e pozitív korrelációt mutatott a kreatinin clearance-szel. 20 ml/perc alatti kreatinin clearance-t mutató betegeknél 35%-kal emelkedett a zonisamid plazma AUC-értéke.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Májkárosodásban szenvedő betegeknél a gyógyszer alkalmazását nem tanulmányozták. Ezért alkalmazása súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem javasolt. Enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegek kezelésekor körültekintően kell eljárni, és a Zonegran lassabb titrálására lehet szükség.

Az alkalmazás módja

A Zonegran kemény kapszula szájon át alkalmazandó.

Étkezések hatása

A Zonegran étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy a szulfonamidokkal szembeni túlérzékenység.

A Zonegran (szójabab eredetű) hidrogénezett növényi olajat tartalmaz. A betegeknél tilos szedniük ezt a gyógyszert, ha földimogyoró- vagy a szójaallergiájuk van.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Meg nem magyarázható kiütés

A Zonegran-kezeléssel összefüggésben súlyos bőrkiütések lépnek fel, a Stevens-Johnson-szindrómát is ideértve.
--

Olyan betegeknél, akiknél mással meg nem magyarázható kiütés jelentkezik, mérlegelni kell a Zonegran-kezelés megszakítását. Minden olyan beteget, akinél Zonegran szedése során kiütés jelentkezik, gondosan ellenőrizni kell, fokozott figyelmet fordítva azokra, akik egyidejűleg olyan más antiepileptikumokat is kapnak, melyek a Zonegran-tól függetlenül is kiütést okozhatnak.

Elvonás hatására jelentkező rohamok

A jelenlegi klinikai gyakorlatnak megfelelően, a Zonegran-kezelés megszakítását epilepsziás betegeknél fokozatos dóziscsökkenéssel kell végezni, annak érdekében, hogy csökkenjen az elvonás hatására jelentkező rohamok lehetősége. Nincs megfelelő mennyiségű adat arra vonatkozólag, mi történik, amikor az egyidejűleg adott antiepileptikus gyógyszereket Zonegran-monoterápia alkalmazása céljából elhagyják, miután a Zonegran hozzáadásával a rohamokat sikerült megfékezni. Ezért az egyidejűleg adott antiepileptikus gyógyszerek elvonását körültekintően kell végezni.

Szulfonamid reakciók

A Zonegran szulfonamid-csoportot tartalmazó benzizoxazol-származék. A szulfonamid-csoportot tartalmazó gyógyszerekkel kapcsolatba hozott súlyos, immunológiai jellegű mellékhatások többek között: kiütés, allergiás reakció és jelentős hematólógiai zavarok, beleértve az aplasticus anaemiát, amely nagyon ritkán végzetes lehet.

Beszámoltak agranulocytosisról, thrombocytopeniáról, leukopeniáról, aplasticus anaemiáról, pancytopeniáról és leukocytosisról. Ezen tünetek és a kezelés tartama közötti összefüggés megállapításához - amennyiben van ilyen összefüggés - nem áll rendelkezésre megfelelő információ.

Akut myopia és másodlagos zárt zugú glaucoma

Zoniszamidot kapó felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél másodlagos zárt zugú glaucomával társuló akut myopia tünetegyüttesről számoltak be. A tünetek közt látásélesség romlás és/vagy szemfájdalom akut megjelenése szerepel. A szemészeti leletek között szerepelhet myopia, az elülső csarnok sekélyebbé válása, ocularis hyperaemia (vörösség) és megnövekedett szembelnyomás. Ez a tünetegyüttes supraciliaris bevérzéssel járhat együtt, ami a lencse és az iris előre történő elmozdulását okozhatja, másodlagos zárt zugú glaucomával. A tünetek a zoniszamid-kezelés megkezdése utáni első órákban-hetekben jelentkezhetnek. A kezelés a kezelőorvos megítélése alapján a zoniszamid lehető leggyorsabb leállításából és a szem belnyomásának csökkentésére irányuló megfelelő intézkedésekből áll. Kezelés hiányában a szembelnyomás bármilyen eredetű fokozódása súlyos következményekhez, akár maradandó látásvesztéshez vezethet. A zoniszamid-kezelés fokozott körültekintést igényel azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében szembetegségek szerepelnek.

Öngyilkossági gondolatok és öngyilkos magatartás

Öngyilkossági gondolatokról és öngyilkos magatartásról számoltak be különféle indikációkban antiepileptikumokkal kezelt betegek esetében. Az antiepileptikumokkal végzett randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatok metaanalízise is kismértékben fokozott kockázatot mutatott ki az öngyilkossági gondolatokra és öngyilkos magatartásra vonatkozóan. Nem ismert, hogy mi okozza ezt a fokozott kockázatot, amely a rendelkezésre álló adatok alapján a Zonegran esetében sem zárható ki.

Ezért a betegeknél figyelni kell az öngyilkossági gondolatokra és öngyilkos magatartásra utaló jeleket, és fontolóra kell venni a megfelelő kezelés megkezdését. Fel kell hívni a betegek (és gondozóik) figyelmét, hogy kérjenek orvosi segítséget, amennyiben a beteget a jelek szerint öngyilkossági gondolatok foglalkoztatják, vagy öngyilkos magatartást tanúsít.

Vesekőképződés

Bizonyos betegeknél – különösen, akik nephrolithiasisra hajlamosak – fokozott lehet a vesekőképződés, valamint a vesekőképződéssel járó panaszok és tünetek, például a vesegörcs, vesefájdalom vagy deréktáji fájdalom kockázata. A nephrolithiasis krónikus vesekárosodáshoz vezethet. A nephrolithiasis kockázati tényezői közé tartozik a korábbi kőképződés, a nephrolithiasis családi előfordulása és a hypercalciuria. Ezen kockázati tényezők közül egyik sem alkalmas a vesekőképződés megbízható előrejelzésére a zoniszamid-kezelés során. Fokozott veszélynek lehetnek kitéve a nephrolithiasis kezelésére egyéb gyógyszereket szedő betegek is. A folyadékbevitel és a képződő vizelet mennyiségének növelése segíthet a kőképződés kockázatának csökkentésében, különösen azoknál a betegeknél, akiknél hajlamosító kockázati tényezők állnak fenn.

Metabolikus acidózis

Hyperchloraemiás, anionréssel nem járó metabolikus acidózis (vagyis a normál referenciatartomány alatti szérumbikarbonátszint krónikus respiratorikus alkalózis nélkül) előfordulhat a Zonegran-kezelés során. A metabolikus acidózis a zoniszamid karboanhidráz enzimet gátló hatása miatti renális bikarbonátvesztés következtében alakul ki. Az elektrolit-egyensúly ilyen jellegű felbomlását a

Zonegran-nal végzett placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok alkalmával és a forgalomba hozatalt követően is megfigyelték. A zonisamid által kiváltott metabolikus acidózis általában a kezelés korai szakaszában jelentkezik, azonban a kezelés során bármikor előfordulhat. A bikarbonátszint csökkenése általában enyhe-közepes mértékű (az átlagos csökkenés felnőtteknél 300 mg-os napi adag esetén körülbelül 3,5 mEq/l). Ritka esetekben súlyosabb csökkenés is tapasztalható. Acidózisra hajlamosító állapotok vagy kezelések (például vesebetegség, súlyos légzőszervi betegségek, status epilepticus, hasmenés, sebészeti beavatkozás, ketogén diéta vagy gyógyszerek) hatása hozzáadódhat a zonisamid bikarbonátszintet csökkentő hatásához.

A zonisamid által indukált metabolikus acidózis gyakoribb és súlyosabb lehet a fiatalabb betegeknél. A szérumbikarbonát szintjének megfelelő értékelése és ellenőrzése szükséges azoknál a zonisamidot szedő betegeknél, akiknél acidózisra hajlamosító tényezők állnak fenn, akiknél a metabolikus acidózis káros következményeinek fokozott kockázata áll fenn, illetve akiknél a tünetek metabolikus acidózisra utalnak. Metabolikus acidózis kialakulása és tartós fennállása esetén megfontolandó a Zonegran dózisának csökkentése vagy a kezelés befejezése (a terápiás dózis fokozatos elhagyásával vagy csökkentésével), mivel osteopenia alakulhat ki. Amennyiben a tartósan fennálló acidózis ellenére a Zonegran-kezelés folytatása mellett döntenek, fontolóra kell venni az alkáliákkal történő kezelést.

Egyidejűleg szénsavanhidráz-inhibitorokkal, pl. topiramáttal vagy acetazolamiddal kezelt felnőtt betegeknél a Zonegran-t körültekintően kell alkalmazni, mert nincs elegendő adat ahhoz, hogy kizárható legyen a farmakodinámiás kölcsönhatás lehetősége (lásd még 4.4 pont: Gyermekek és 4.5 pont).

Hőguta

Csökkent verejtékezés és emelkedett testhőmérséklet eseteit írták le, főleg gyermekkorú betegeknél (a teljes körű figyelmeztetést illetően lásd még 4.4 pont: Gyermekek). Felnőtteknél körültekintően kell eljárni, ha a Zonegran-t egyéb, hőszabályozási zavarokra hajlamosító gyógyszerekkel együtt írják fel: ilyenek többek között a szénsavanhidráz-inhibitorok és az antikolinerg hatású gyógyszerek (lásd még 4.4 pont: Gyermekek).

Pancreatitis

Azoknál a Zonegran-t szedő betegeknél, akiknél pancreatitis klinikai jelei és tünetei alakulnak ki, a pancreas eredetű lipáz- és amilázsztint monitorozása javasolt. Ha a pancreatitis fennállása kétségtelen, egyéb nyilvánvaló ok hiányában a Zonegran-kezelés megszakításának mérlegelése, és megfelelő kezelés megkezdése javasolt.

Rhabdomyolysis

Azoknál a Zonegran-t szedő betegeknél, akiknél súlyos izomfájdalom és/vagy -gyengeség alakul ki lázzal vagy anélkül, az izomkárosodásra utaló markerek, többek között a szérumbikarbonát szintjének meghatározása javasolt. Ha ezek szintje emelkedett, egyéb nyilvánvaló ok, pl. trauma vagy grand mal hiányában a Zonegran-kezelés megszakításának mérlegelése, és a megfelelő kezelés megkezdése javasolt.

Fogamzóképes korban lévő nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Zonegran-kezelés alatt és egy hónapig annak befejezését követően (lásd 4.6 pont). Zonegran-t nem kaphat olyan fogamzóképes korban lévő nő, aki nem alkalmaz hatékony fogamzásgátlást, kivéve ha erre egyértelműen szükség van, és csak akkor, ha a kezelés várható haszna indokolja a magzat veszélyeztetését. A fogamzóképes korban lévő nőket szakorvosi tanácsadásban kell részesíteni a Zonegran magzatra gyakorolt esetleges hatásairól, és a kezelés megkezdése előtt meg kell beszélni a beteggel a kezelés kockázatait annak előnyeivel viszonyítva. A terhességet tervező nőknek szakorvosukhoz kell fordulniuk, hogy újraértékeljék a Zonegran-kezelést, és fontolóra vegyenek más terápiás lehetőségeket. A beteg Zonegran-nal kezelő orvosnak gondoskodnia kell arról, hogy a beteg

teljes körűen tájékoztatva legyen a megfelelő, hatékony fogamzásgátlás alkalmazásának szükségességéről, és az orvosnak meg kell ítélnie, hogy az orális fogamzásgátló vagy az orális fogamzásgátló összetevőinek dózisa megfelel-e az adott beteg klinikai helyzetének.

Testsúly

A Zonegran testsúlycsökkenést okozhat. Megfontolandó az étrendkiegészítő vagy bőségesebb táplálkozás elrendelése, ha a kezelés időtartama alatt a beteg testsúlya folyamatosan csökken, vagy alacsonyabb a normálisnál. Jelentős mértékű, nemkívánatos testsúlycsökkenés esetén megfontolandó a Zonegran-kezelés megszakítása. A testtömeg-csökkenés gyermekeknél súlyosabb lehet (lásd 4.4 pont: Gyermekek).

Gyermekek

A fentiekben említett figyelmeztetések és óvintézkedések serdülőkre és gyermekekre is vonatkoznak. Az alábbiakban említett figyelmeztetések és óvintézkedések gyermekekre és serdülőkre fokozottabban vonatkoznak.

Hőguta és dehydratio

A túlhevülés és dehydratio megelőzése gyermekeknél

Előfordulhat, hogy a Zonegran hatására gyermekeknél csökken a verejték mennyisége, és túlmelegszik a szervezet, ami – ha nem kezelik – agykárosodáshoz és halálhoz vezethet. A gyermekek fokozottabb kockázatnak vannak kitéve, különösen meleg időben.

Ha egy gyermek Zonegran-t szed:

- A gyermek maradjon hűvös helyen, különösen meleg időben;
- A gyermek kerülje a megerőltető testmozgást, különösen meleg időben;
- A gyermek igyon sok hideg vizet;
- A gyermek ne szedje a következő gyógyszereket:

szénsavanhidráz-inhibitorok (például topiramát és acetazolamid), valamint antikolinerg hatású szerek (például klomipramin, hidroxizin, difenhidramin, haloperidol, imipramin és oxibutinin).

AMENNYIBEN AZ ALÁBBIK BÁRMELYIKE JELENTKEZIK, A GYERMEKNEK SÜRGŐS ORVOSI FELÜGYELETRE VAN SZÜKSÉGE:

Ha a gyermeknek nagyon forró a bőre, és eközben keveset verejtékezik vagy egyáltalán nem verejtékezik, tudata zavarttá válik, izomgörcsök lépnek fel, vagy szaporává válik a gyermek szívverése, illetve légzése.

- Vigye a gyermeket hűvös, árnyékos helyre;
- Hűtse a gyermek bőrét vízzel;
- Itassa a gyermeket hideg vízzel.

Csökkent verejtékezés és emelkedett testhőmérséklet eseteit jelentették, főleg gyermekeknél. Néhány esetben kórházi kezelést igénylő hőgutát diagnosztizáltak. Beszámoltak kórházi kezelést igénylő és halálhoz vezető hőgutáról. A leírt esetek többsége meleg időben fordult elő. Az orvosnak figyelmeztetnie kell a betegeket és gondozóikat a hőguta lehetséges súlyosságára, azokra a helyzetekre, melyekben előfordulhat, valamint a hőgutával kapcsolatos panaszok és tünetek jelentkezése esetén szükséges teendőkre. A betegeket vagy gondozóikat figyelmeztetni kell arra, hogy ügyeljenek a megfelelő folyadékbevitelre, és kerüljék a szélsőségesen magas hőmérsékleten való tartózkodást és a megerőltető testmozgást, a beteg állapotától függően. Az orvosnak fel kell hívnia a gyermekek, valamint szülei/gondozói figyelmét a gyermekeknél előforduló hőguta és túlhevülés megelőzéséről a beteg tájékoztatóban olvasható tanácsokra. Dehydratio, oligohydrosis vagy testhőmérséklet-emelkedés okozta panaszok vagy tünetek észlelése esetén megfontolandó a Zonegran-kezelés abbahagyása.

Gyermekkorú betegek esetében a Zonégan-t nem szabad hőszabályozási zavarokra hajlamosító gyógyszerekkel együtt alkalmazni, ilyenek többek között a szénsavanhidráz-inhibitorok és az antikolinerg hatású gyógyszerek.

Testsúly

Az általános állapot romlásához és az epilepszia elleni gyógyszerek szedésének abbahagyásához vezető testsúlycsökkenés egy esetben halálos kimenetelű volt (lásd 4.8 pont). A Zonégan nem javasolt olyan gyermekek számára, akik alultápláltak (a WHO életkorra korrigált BMI-kategóriái alapján meghatározva) vagy étvágytalanok.

A testsúlycsökkenés a különböző korcsoportokban egységes (lásd 4.8 pont), ugyanakkor a gyermekeknél kialakuló testsúlycsökkenés potenciális súlyosságára tekintettel ebben a populációban ellenőrizni kell a testsúlyt. Amennyiben a beteg testsúlygyarapodása a növekedési diagramok alapján nem megfelelő, fontolóra kell venni étrendkiegészítő alkalmazását, illetve a táplálékbevitel fokozását, egyéb esetben a Zonégan alkalmazását abba kell hagyni.

20 kg-nál alacsonyabb testsúlyú betegek vonatkozóan a klinikai vizsgálatok alapján kevés adat áll rendelkezésre. Ezért 20 kg-nál alacsonyabb testtömegű, 6 éves és idősebb gyermekek kezelése során óvatosan kell eljárni. Gyermekek esetében a testsúlycsökkenés növekedésre és fejlődésre gyakorolt hosszú távú hatása nem ismert.

Metabolikus acidózis

A zonisamid által okozott metabolikus acidosis gyakoribbnak és súlyosabbnak tűnik gyermek- és serdülőkorú betegek esetében. Ebben a populációban el kell végezni a szérumbikarbonátszint megfelelő vizsgálatát és ellenőrzését (a teljes körű figyelmeztetést lásd 4.4 pont – Metabolikus acidózis; az alacsony bikarbonátszint előfordulási gyakoriságára vonatkozóan lásd 4.8 pont). Az alacsony bikarbonátszint növekedésre és fejlődésre gyakorolt hosszú távú hatása nem ismert.

A Zonégan-t gyermekeknél nem szabad más szénsavanhidráz-gátlókkal, például topiramáttal vagy acetazolammal együtt alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Vesekő

Gyermekeknél vesekő előfordulásáról számoltak be (a teljes körű figyelmeztetést lásd 4.4 pont Vesekőképződés). Bizonyos betegek, különösen, akiknél a nephrolithiasis tekintetében hajlamosító tényező áll fenn, fokozottabb kockázatnak lehetnek kitéve a vesekőképződés, illetve a vesekőképződéssel kapcsolatos jelek és tünetek, például vesegörcs, vesefájdalom vagy deréktáji fájdalom szempontjából. A nephrolithiasis krónikus vesekárosodáshoz vezethet. A nephrolithiasis kockázati tényezői közé a korábbi kőképződés, a nephrolithiasis familiáris előfordulása és a hypercalcuria tartozik. Ezen kockázati tényezők közül egyik sem alkalmas a vesekőképződés megbízható előrejelzésére a zonisamid-kezelés során.

A folyadékbevitel és a vizeletürítés fokozása segíthet a kőképződés kockázatának csökkentésében, különösen azoknál a betegeknél, akiknél hajlamosító tényezők állnak fenn. Az orvos döntése alapján vesoultrahang végezhető. Amennyiben vesekő kialakulását észlelik, a Zonégan-kezelést abba kell hagyni.

Májfunkció zavar

Gyermekek és serdülők esetében előfordult a máj- és epeműködést jelző paraméterek, például az alanin-aminotranszferáz (ALT), az aszpartát-aminotranszferáz (AST), a gamma-glutamil-transzferáz (GGT), illetve a bilirubin szintjének emelkedése, de nem figyeltek meg egységes eltérést a normál tartomány felső határánál magasabb értékekben. Mindemellett a májat érintő folyamat gyanúja esetén ellenőrizni kell a májfunkciót, és megfontolandó a Zonégan-kezelés abbahagyása.

Kognitív funkciók

Epilepsziában szenvedő betegeknél az alapbetegség és/vagy az antiepileptikus kezelés alkalmazása a kognitív funkciók romlásával jár. Egy gyermekek és serdülők bevonásával végzett placebo-kontrollos vizsgálat során a károsodott kognitív funkciókkal rendelkező betegek aránya számszerűen nagyobb volt a zonisamid-csoportban, mint a placebo-csoportban.

4.5 Gyógyszerkölcshatások és egyéb interakciók

A Zonegran hatása a citokróm P450 enzimekre

Humán máj mikroszómákon végzett *in vitro* kísérletekben a klinikai jelentőséggel bíró nem kötött zonisamid-szérumkoncentráció mintegy kétszerese vagy annál is magasabb zonisamid-koncentrációk a citokróm P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A4 izoenzimeit nem vagy csak csekély mértékben (<25%) gátolták. Ezért nem várható, hogy a Zonegran egyéb gyógyszerek farmakokinetikáját a citokróm P450 rendszeren keresztül befolyásolná, amint ez a karbamazepin, a fenitoin, az etinil-ösztadiol és a dezipramin esetében *in vivo* bizonyított.

A Zonegran potenciális befolyása egyéb gyógyszerek hatására

Antiepileptikumok

Epilepsziás betegeknél a Zonegran-nak dinamikus egyensúlyi állapotú adagolásban nem volt klinikailag releváns farmakokinetikai hatása a karbamazepinre, a lamotriginre, a fenitoinra és a nátrium-valproátra.

Orális fogamzásgátlók

Egészséges embereken végzett klinikai vizsgálatokban a Zonegran dinamikus egyensúlyi állapotú adagolásban nem befolyásolta a kombinált orális fogamzásgátlók etinil-ösztadiol vagy noretiszteron komponensének szérumkoncentrációját.

Szénsavanhidráz-gátlók

A Zonegran-t óvatosan kell alkalmazni egyidejűleg szénsavanhidráz-gátlókkal, például topiramáttal és acetazolamiddal kezelt felnőtt betegeknél, mivel nincs elegendő adat ahhoz, hogy ki lehessen zárni a szénsavanhidráz-gátlókkal való farmakodinámiás kölcsönhatás lehetőségét (lásd 4.4 pont).

A Zonegran-t gyermekeknél nem szabad más szénsavanhidráz-gátlókkal, például topiramáttal vagy acetazolamiddal együtt alkalmazni (lásd 4.4 pont: Gyermekek).

P-gp szubsztrátok

Egy *in vitro* vizsgálat kimutatta, hogy a zonisamid 267 $\mu\text{mol/l}$ -es IC_{50} -értékkel a P-gp (MDR1) gyenge inhibitora, és hogy elméletileg befolyásolni képes a P-gp szubsztrát hatóanyagok farmakokinetikáját. Körültekintően kell eljárni a zonisamid-kezelés megkezdésekor vagy megszakításakor, illetve a zonisamid adagjának megváltoztatásakor azoknál a betegeknél, akik P-gp szubsztrát gyógyszereket is kapnak (pl. digoxin, kinidin).

A Zonegran-ra ható potenciális gyógyszerkölcshatások

Klinikai vizsgálatokban a lamotrigin együttes alkalmazásának nem volt látható hatása a zonisamid farmakokinetikájára. A Zonegran együttes alkalmazása olyan egyéb gyógyszerekkel, amelyek urolithiasist okozhatnak, fokozhatja a vesekőképződés kockázatát, ezért ilyen gyógyszerek egyidejű alkalmazása kerülendő.

A zonisamidot részben a CYP3A4 metabolizálja (reduktív hasítással), emellett N-acetil-transzferázok és glükuronsavval való konjugáció útján alakul át, ezért az ezen enzimeket gátló vagy indukáló anyagok befolyásolhatják a zonisamid farmakokinetikáját:

- Enzimindukció: CYP3A4-indukáló szerekkel, pl. fenitoinnal, karbamazepinnel vagy fenobarbitállal kezelt epilepsziás betegeknél a zonisamid-expozíció alacsonyabb. Ezeknek a hatásoknak valószínűleg nincs klinikai jelentősége akkor, ha a zonisamidot már folyamatban levő terápia mellett alkalmazzák; az együttesen alkalmazott CYP3A4-indukáló antiepileptikumok vagy egyéb gyógyszerek elhagyásakor, dózisának módosításakor, vagy ezen gyógyszerek kezelési rendbe való bevezetésekor azonban a zonisamid-koncentrációban változások következhetnek be, ezért szükség lehet a Zonegran dózisának beállítására. A

rifampicin erősen indukálja a CYP3A4-et. Ha szükséges az együttes alkalmazás, a beteget gondosan monitorozni kell, és a Zonegran, valamint az egyéb CYP3A4-szubsztrátok dózísát a szükségletnek megfelelően kell beállítani.

- A CYP3A4 gátlása: klinikai adatok alapján a CYP3A4 ismert specifikus és nem specifikus inhibitorainak nincs klinikailag releváns hatása a zonisamid farmakokinetikai expozíciós paramétereire. Dinamikus egyensúlyi állapotú adagolásban sem a ketokonazolnak (400 mg/nap), sem a cimetidinnek (1200 mg/nap) nem volt klinikailag releváns hatása a zonisamid egészséges embereknek adott, egyszeri dózisének farmakokinetikájára. Ezért ismert CYP3A4-inhibitorokkal való együttes alkalmazáskor a Zonegran adagolását nem szükséges módosítani.

Gyermekek

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Zonegran-kezelés alatt és egy hónapig annak befejezését követően.

Zonegran-t nem kaphat olyan fogamzóképes korban lévő nő, aki nem alkalmaz hatékony fogamzásgátlást, kivéve ha erre egyértelműen szükség van, és csak akkor, ha a kezelés várható haszna indokolja a magzat veszélyeztetését. A zonisamiddal kezelt, fogamzóképes korban lévő nőket szakorvosi tanácsadásban kell részesíteni. A terhességet tervező nőknek szakorvosukhoz kell fordulniuk, hogy újraértékeljék a zonisamid-kezelést, és fontolóra vegyenek más terápiás lehetőségeket.

Mint minden antiepileptikus gyógyszer esetében, a zonisamid hirtelen megszakítása is kerülendő, mert ez áttörésszerű rohamokat eredményezhet, melyek mind az anyára, mind a magzatra nézve súlyos következményekkel járhatnak. A veleszületett rendellenességek kockázata 2-3-szor nagyobb az antiepileptikus gyógyszerrel kezelt anyák utódaiban. Leggyakrabban ajakhasadékról, cardiovascularis malformatiókról és velőcső-záródási rendellenességekről számoltak be. A több antiepileptikumot alkalmazó terápia a monoterápiához képest a kongenitális malformatiók magasabb kockázatával járhat.

Terhesség

A Zonegran terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

Egy regisztrációs vizsgálatból származó adatok arra utalnak, hogy kb. 5–8%-kal nő az alacsony születési súllyal születő, kb. 8–10%-kal nő a koraszülött, illetve kb. 7–12%-kal nő a gestatiós időhöz képest kicsi újszülöttek aránya a lamotrigin-monoterápiával kezelt anyákhoz képest.

A Zonegran-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van, és ha a kezelés várható haszna indokolja a magzat veszélyeztetését. Ha az orvos Zonegran-t rendelt a terhesség alatt, a beteget teljes körűen tájékoztatni kell a magzatot esetleg érő káros hatásokról, és a még hatásos minimális dózist javasolt alkalmazni a beteg gondos monitorozása mellett.

Szoptatás

A zonisamid kiválasztódik az anyatejbe, ahol koncentrációja az anya plazmakoncentrációjához hasonló. A Zonegran alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy

megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől. Mivel a zonisamid hosszú ideig jelen van a szervezetben, a Zonegran-kezelés befejezését követően egy hónapig nem szabad elkezdni a szoptatást.

Termékenység

A Zonegran emberi termékenységre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok. Állatkísérletek a termékenységi paraméterekben bekövetkezett változásokat igazoltak (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mivel azonban a gyógyszer szedése közben egyes betegek álmoságot tapasztalhatnak, vagy a koncentrációképesség csökkenését észlelhetik, különösen a kezelés kezdetén vagy a dózis emelését követően, a betegeket figyelmeztetni kell, hogy nagyfokú éberséget követelő tevékenységek, pl. gépjárművezetés vagy gépek kezelése során körültekintően járjanak el.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Klinikai vizsgálatokban eddig több mint 1200 beteg kapott Zonegran-t, közülük több mint négyszázan 1 évnél hosszabb ideig szedték a gyógyszert. Ezen kívül forgalomba hozatala után a zonisamiddal kapcsolatban Japánban 1989, az USA-ban pedig 2000 óta jelentős tapasztalat gyűlt össze.

Figyelembe kell venni, hogy a Zonegran szulfonamid-csoportot tartalmazó benzizoxazol-származék. A szulfonamid-csoportot tartalmazó gyógyszerekkel kapcsolatba hozott súlyos, immunológiai jellegű mellékhatások közé tartozik a kiütés, allergiás reakció és jelentős hematológiai zavarok, beleértve az aplasticus anaemiát, amely nagyon ritkán végzetes lehet (lásd 4.4 pont).

A készítmény kiegészítő kezelésként történő alkalmazását értékelő kontrollos vizsgálatokban a leggyakoribb mellékhatások az aluszékonyság, a szédülés és az anorexia voltak. Egy randomizált, kontrollos, zonisamidot és retard karbamazepint összehasonlító monoterápiás klinikai vizsgálatban a leggyakoribb mellékhatások a bikarbonátszint csökkenése, étvágycsökkenés és súlycsökkenés voltak. A normálistól lényegesen alacsonyabb bikarbonátszint (17 mEq/l alá és több mint 5 mEq/l-rel) gyakorisága 3,8% volt. A jelentős, 20%-os vagy nagyobb súlycsökkenés gyakorisága 0,7% volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A Zonegran alkalmazásával járó, klinikai vizsgálatokban és forgalomba hozatal utáni megfigyelések alapján azonosított mellékhatások felsorolását az alábbi táblázat tartalmazza. A gyakorisági kategóriák jelentése a következő:

nagyon gyakori	$\geq 1/10$
gyakori	$\geq 1/100 - < 1/10$
nem gyakori	$\geq 1/1000 - < 1/100$
ritka	$\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$
nagyon ritka	$< 1/10\ 000$
nem ismert	a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

4. táblázat A Zonegran alkalmazásával járó, kiegészítő kezelésként történő alkalmazást értékelő klinikai vizsgálatokban és forgalomba hozatal utáni megfigyelések alapján azonosított mellékhatások

Szervrendszerek csoportosítása (MedDRA terminológia)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nagyon ritka
Fertőző betegségek és parazitaferőzések			Pneumonia Húgyúti fertőzés	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Véraláfutás		Agranulocytosis Aplasticus anaemia Leukocytosis Leukopenia Lymphadenopathia Pancytopenia Thrombocytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység		Gyógyszer okozta túlérzékenységi szindróma Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszer okozta kiütések
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia		Hypokalaemia	Metabolikus acidózis Renális tubuláris acidózis
Pszichiátriai kórképek	Izgatottság Ingerlékenység Zavartság Depresszió	Érzelmi labilitás Szorongás Álmatlanság Pszichotikus zavar	Düh Agresszió Öngyilkossági gondolatok Öngyilkossági kísérlet	Hallucináció
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Ataxia Szédülés Memóriaromlás Aluszékonyosság	Bradyphrenia Figyelemzavar Nystagmus Paresztézia Beszédzavar Remegés	Convulsio	Amnézia Kóma Nagyroham (grand mal) Myastheniás szindróma Neuroleptikus malignus szindróma Status epilepticus
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Diplopia			Zárt zugú glaucoma Szemfájdalom Myopia Homályos látás Csökkent látásélesség
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				Dyspnoe Aspiratios pneumonia Légzési zavar Túlérzékenységi típusú pneumonitis

Szervrendszerek csoportosítása (MedDRA terminológia)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nagyon ritka
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hasi fájdalom Székrekedés Hasmenés Dyspepsia Hányinger	Hányás	Pancreatitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			Cholecystitis Cholelithiasis	Hepatocellularis károsodás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Kiütés Pruritus Alopecia		Anhidrosis Erythema multiforme Stevens-Johnson szindróma Toxikus epidermalis necrolysis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				Rhabdomyolysis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Nephrolithiasis	Húgyúti kő	Hydronephrosis Veseelégtelenség Vizeleteltérés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fáradtság Influenzaszerű betegség Pyrexia Perifériás oedema		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Csökkenet bikarbonátszint	Testsúlycsökkenés és		A vér kreatin-foszfokináz szint emelkedése Szérum kreatininszint emelkedése A vér ureaszint emelkedése Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények				Hőguta

Emellett a Zonegran-nal kezelt epilepsziás betegek között egyedi esetekben előfordult megmagyarázatlan hirtelen halál (Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients, SUDEP).

5. táblázat Egy randomizált, kontrollos, zonisamidot és retard karbamazepint összehasonlító monoterápiás klinikai vizsgálatban tapasztalt mellékhatások

Szervrendszerek csoportosítása (MedDRA terminológia)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések			Húgyúti fertőzés Pneumonia
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			Leukopenia Thrombocytopenia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Étvágycsökkenés	Hypokalaemia
Pszichiátriai kórképek		Izgatottság Depresszió Álmatlanság Hangulatzavarok Szorongás	Zavartság Akut psychosis Agresszió Öngyilkossági gondolatok Hallucináció
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Ataxia Szédülés Memóriaromlás Aluszékonyság Bradyphrenia Figyelemzavar Paraesthesia	Nystagmus Beszédzavar Remegés Convulsio
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Diplopia	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			Légzési zavar
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Székrekedés Hasmenés Dyspepsia Hányinger Hányás	Hasi fájdalom
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			Akut cholecystitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Kiütés	Pruritus Ecchymosis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fáradtság Láz Ingerlékenység	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Csökkent bikarbonátszint	Testsúlycsökkenés A vér kreatin-foszfokináz-szint emelkedése Alanin-aminotranszferáz-szint emelkedése Aszpartát-aminotranszferáz-szint emelkedése	Kóros vizeletvizsgálati eredmények

† MedDRA 13.1 verzió

Különleges betegcsoportokkal kapcsolatos kiegészítő információk:

Idősek

Egy 95 éves vizsgálati alanyt magában foglaló összesített elemzés a perifériás oedema és a pruritus viszonylag magasabb jelentési gyakoriságát mutatta a felnőtt populációhoz képest.

A forgalomba hozatalt követően szerzett adatok áttekintése arra enged következtetni, hogy a 65 éves vagy annál idősebb betegeknél nagyobb gyakorisággal fordulnak elő a következő események, mint az átlagpopulációban: Stevens–Johnson-szindróma (SJS) és gyógyszer indukálta túlérzékenységi szindróma (Drug Induced Hypersensitivity syndrome - DIHS).

Gyermekek

Placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során a zonisamid 6-17 éves gyermekekre vonatkozó mellékhatásprofilja megegyezett a felnőttekével. A gyermekgyógyászati biztonságossági adatbázisban található 465 vizsgálati alany (köztük a kontrollos klinikai vizsgálat kiterjesztett szakaszában részt vett további 67 vizsgálati alany) körében 7 esetben fordult elő elhalálozás (1,5%; 14,6/1000 személyév): 2 esetben status *epilepticus*, ezek közül az egyik egy alultáplált vizsgálati alanyánál bekövetkezett jelentős testtömeg-csökkenés (3 hónap alatt 10%) kapcsán, ami miatt a beteg nem szedte a gyógyszereket; 1 esetben fejsérülés/haematoma, 4 esetben pedig olyan vizsgálati alanyoknál, akiknél különböző okok miatt már eleve funkcionális neurológiai deficit állt fenn (2 esetben pneumonia által előidézett sepsis/szervi elégtelenség, 1 esetben megmagyarázatlan hirtelen halál (Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients, SUDEP) és 1 esetben fejsérülés). A kontrollos vizsgálat, illetve a vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztése során Zonisamid-kezelésben részesült gyermekek összesen 70,4%-ánál alakult ki a kezeléssel összefüggésben legalább egy alkalommal 22 mmol/l alatti bikarbonátszint. Ugyanakkor az alacsony bikarbonátszint hosszas fennállását is megfigyelték (medián időtartam: 188 nap).

420 gyermek (183 vizsgálati alany 6-11 éves, 237 vizsgálati alany 12-16 éves volt, és az expozíció átlagos időtartama körülbelül 12 hónap volt) összevont biztonságossági adatainak elemzése azt mutatta, hogy a pneumonia, a dehydratio, a csökkent verejtékezés, a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, az otitis media, a pharyngitis, a sinusitis és felső légúti fertőzések, a köhögés, az epistaxis és rhinitis, a hasi fájdalom, a hányás, a bőrkiütés és ekcéma, valamint a láz előfordulását viszonylag gyakrabban jelentették gyermekek esetében, mint a felnőtt populációban (különösen a 12 év alatti vizsgálati alanyoknál), illetve alacsony gyakorisággal amnesziáról, emelkedett kreatininszintről, lymphadenopathiáról és thrombocytopeniáról is beszámoltak. A testtömeg 10%-os vagy nagyobb arányú csökkenésének gyakorisága 10,7% volt (lásd 4.4 pont). A testtömeg-csökkenés bizonyos eseteiben késett a következő Tanner-féle stádium elérése, valamint a csontérés.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladozolás

Előfordult véletlen és szándékos túladozolás felnőtt és gyermekkorú betegeknél. Egyes esetekben a túladozolás tünetmentes volt, különösen akkor, ha azonnali hánytatás vagy gyomormosás történt. Más esetekben a túl nagy dózis bevitelét tünetek követték, például aluszékonyság, émelygés, gastritis, nystagmus, myoclonus, kóma, bradycardia, vesefunkció csökkenés, hypotonia és légzésdepresszió. Nagyon magas, 100,1 µg/ml zonisamid plazmakoncentrációt mértek egy betegnél, kb. 31 órával a Zonegran és klonazepam túladozása után; a beteg kómába esett és légzésdepresszió lépett fel nála, öt nappal később azonban visszanyerte az eszméletét, és nem voltak maradványtünetei.

Kezelés

A Zonegran túladagolásának nincs specifikus ellenszere. A vélhetően nemrég történt túladagolás után a gyomor kimosással, vagy hánytatással való kiürítése javallott, a légutak védelmére alkalmazott szokásos óvintézkedések megtétele mellett. Általános szupportív kezelés javallott, az életjelek gyakori monitorozásával és gondos megfigyeléssel. A zonisamid eliminációs felezési ideje hosszú, ezért hatásai tartósak lehetnek. Bár a hemodialízist, mint a Zonegran túladagolás lehetséges kezelését hivatalosan nem vizsgálták, egy csökkent vesefunkciójú betegnél a hemodialízis lecsökkentette a zonisamid plazmakoncentrációját, ezért alkalmazása túladagolás kezelésére klinikai indikáció esetén megfontolható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC kód: N03AX15

A zonisamid egy benzizoxazol-származék. Antiepileptikum, amely *in vitro* alacsony szénsavanhidráz-aktivitással rendelkezik. Egyéb antiepileptikumokkal nem áll kémiai rokonságban.

Hatásmechanizmus

A zonisamid hatásmechanizmusa nem teljesen tisztázott, de úgy tűnik, hogy a feszültségérzékeny nátrium- és kalciumcsatornákra hat, ezáltal megszakítva a neuronok szinkronizált tüzelését, csökkentve a rohammal kapcsolatos kisülések terjedését és megszakítva az azt követő epileptikus aktivitást. A zonisamid a GABA-közvetítette neuronális gátlást is szabályozza.

Farmakodinámiás hatások

A zonisamid antikonvulzív hatását több különböző modellben értékelték, több állatfajban, indukált vagy spontán roham esetén, és ezekben a modellekben a zonisamid széles spektrumú antiepileptikumként viselkedik. A zonisamid megelőzi a maximális elektrosokk rohamot és korlátozza a rohamok terjedését, így a rohamok kiterjedését a cortexről a subcorticalis struktúrákra is, és elnyomja az epileptogén fókusz-tevékenységet. A fenitointól és a karbamazepintől eltérően azonban a zonisamid elsősorban a cortexből kiinduló rohamokra hat.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Monoterápia szekunder generalizálódó vagy nem generalizálódó parciális görcsrohamokban

A zonisamid-monoterápia hatásosságát egy kettős-vak, párhuzamos csoportos, retard (prolonged release, PR) karbamazepinnel végzett „non-inferioritási” összehasonlító vizsgálat során igazolták, melybe 583 újonnan diagnosztizált szekunder generalizálódó vagy nem generalizálódó tónusos-klónusos görcsrohamokkal járó, parciális görcsrohamokban szenvedő felnőtt beteget vontak be. A karbamazepinre és zonisamidra randomizált betegek a válaszreakciótól függően 24 hónapon át kapták a kezelést. A betegeket a karbamazepin esetében 600 mg kezdő céldózisra, a zonisamid esetében 300 mg kezdő céldózisra titrálták. A görcsrohamot tapasztaló betegek karbamazepin adagját a következő céldózisra, vagyis a karbamazepin esetében 800 mg-ra, a zonisamid esetében pedig 400 mg-ra emelték. A további görcsrohamot tapasztaló betegeknél a karbamazepin 1200 mg-os maximális céldózisára, illetve a zonisamid 500 mg-os céldózisára titrálták az adagot. Az adott céldózis szint mellett 26 hétig rohammentes betegek újabb 26 hétig folytatták a kezelést ugyanezzel az adaggal.

A vizsgálat legfontosabb eredményeit az alábbi táblázat foglalja össze:

6. táblázat A 310-es monoterápiás vizsgálat hatásossági eredményei

	Zonisamid	Karbamazepin		
n (ITT-csoport)	281	300		
Hat hónapos rohammentesség			Diff	CI _{95%}
PP-csoport*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% ; 3,1%
ITT-csoport	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% ; 1,4%
≤ 4 görcsroham a 3 hónapos kiindulási szakaszban	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% ; 3,7%
> 4 görcsroham a 3 hónapos kiindulási szakaszban	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% ; 5,6%
Tizenkét hónapos rohammentesség				
PP- csoport	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2% ; 1,5%
ITT- csoport	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1% ; 0,7%
≤ 4 görcsroham a 3 hónapos kiindulási szakaszban	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% ; 1,3%
> 4 görcsroham a 3 hónapos kiindulási szakaszban	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% ; 17,4%
Roham altípus (6 hónapos rohammentesség – PP-csoport)				
Mind parciális	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% ; 0,0%
Egyszerű parciális	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% ; 14,7%
Komplex parciális	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% ; -5,9%
Mind generalizált tónusos-klónusos	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% ; 6,0%
Másodlagos tónusos-klónusos	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% ; 7,1%
Generalizált tónusos-klónusos	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% ; 10,5%

PP = protokoll szerint kezelt csoport; ITT = kezelni szándékozott csoport

*Elsődleges végpont

Kiegészítő kezelés szekunder generalizálódó vagy nem generalizálódó, parciális görcsrohamokban szenvedő felnőtt betegeknél

Felnőttekben a Zonegran hatásosságát 4 kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban bizonyították; a leghosszabb vizsgálati időszak 24 hét volt, és a gyógyszert naponta egyszer vagy kétszer adták. Ezek a vizsgálatok azt mutatják, hogy a parciális roham gyakoriságának medián csökkenése korrelációban áll a Zonegran dózissal; tartós hatásosság napi 300-500 mg-os dózissal figyelhető meg.

Gyermekek

Kiegészítő kezelésként szekunder generalizáló vagy nem generalizáló parciális görcsrohamokban szenvedő serdülőknél, valamint (6 éves és idősebb) gyermekeknél

Gyermekek (6 éves és idősebb) esetében a hatásosságot egy zonisamidral végzett kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat során igazolták, melyben 207 vizsgálati alany vett részt, és a kezelés időtartama legfeljebb 24 hét volt. A zonisamidral kezelt vizsgálati alanyok 50%-ánál, illetve a placebóval kezelt 31%-ánál sikerült a kiinduláshoz képest 50%-os vagy nagyobb csökkenést elérni a rohamok gyakoriságában a stabil dózist alkalmazó 12 hetes szakaszban.

A gyermekgyógyászati vizsgálatok során a következő specifikus biztonságossági problémákat észlelték: csökkent étvágy és testtömeg-csökkenés, csökkent bikarbonátszint, vesekőképződés és a dehydratio fokozott kockázata. Mindezek a hatások, különösen a testtömeg-csökkenés, káros következményekkel járhatnak a növekedés és a fejlődés tekintetében, és az egészségi állapot általános romlásához vezethetnek. Összességében a növekedésre és fejlődésre gyakorolt hosszú távú hatásokról kevés adat áll rendelkezésre.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A zonisamid orális alkalmazás után szinte teljesen felszívódik, a szérum- vagy plazma-csúcskoncentrációját általában a gyógyszeradag bevétele után 2-5 órával éri el. A first-pass metabolizmust elhanyagolhatónak tartják. Az abszolút biohasznosulás becsült értéke kb. 100%. Az orális biohasznosulást az étkezés nem befolyásolja, bár a plazma- és szérum-csúcskoncentrációk későbbre tolódhatnak.

A zonisamid AUC és C_{max} értékei egyetlen, a 100-800 mg dózistartományba eső adag, vagy több, napi egyszeri, a 100-400 mg tartományba eső adag bevétele után szinte lineárisan emelkednek. Dinamikus egyensúlyi állapotban az emelkedés a dózis alapján várhatóan valamivel több volt, valószínűleg azért, mert a zonisamid telíthető módon kötődik az eritrocitákhoz. Dinamikus egyensúlyi állapot 13 napon belül volt elérhető. Az egy adagban történő alkalmazás esetén a várható képest valamivel nagyobb akkumuláció történik.

Eloszlás

A zonisamid 40-50%-ban emberi plazmafehérjékhez kötött, és *in vitro* vizsgálatok szerint ezt nem befolyásolja a különböző antiepileptikumok (azaz fenitoin, fenobarbitál, karbamazepin és nátrium-valproát) jelenléte. A látszólagos eloszlási térfogat felnőtteknél kb. 1,1-1,7 l/kg, ami azt mutatja, hogy a zonisamid nagy mértékben eloszlik a szövetekben. Az eritrocita/plazma arány alacsony koncentrációnál kb. 15, magasabb koncentrációnál pedig kb. 3.

Biotranszformáció

A zonisamid metabolizációja elsősorban az anyavegyület benzizoxazol-gyűrűjének reduktív hasítása útján történik, amelyet a CYP3A4 idéz elő 2-szulfamoil-acetil-fenol (SMAP) képződése közben, valamint N-acetiláció útján. Az anyavegyület és a SMAP ezenkívül glükuronidálódhat. A metabolitok, amelyek a plazmában nem voltak kimutathatók, nem rendelkeznek antikonvulzív hatással. Nincs arra utaló bizonyíték, hogy a zonisamid saját metabolizmusát indukálná.

Elimináció

A zonisamid látszólagos clearance-e dinamikus egyensúlyi állapotban, orális alkalmazás után kb. 0,70 l/h és terminális eliminációs felezési ideje CYP3A4-indukáló szerek nélkül kb. 60 óra. Az eliminációs felezési idő a dózistól független volt, és értékét az ismételt alkalmazás nem befolyásolta. A szérum- vagy plazmakoncentráció ingadozása két adag bevétele közötti időben csekély (< 30%). A

változatlan formájú zonisamid és metabolitjai elsősorban a vizelettel ürülnek ki. Az át nem alakult zonisamid renális clearance-e viszonylag alacsony (körülbelül 3,5 ml/perc); a dózis kb. 15-30%-a változatlanul ürül ki.

Linearitás/nem-linearitás

A zonisamid-expozíció az idő előrehaladtával fokozódik, amíg el nem éri a dinamikus egyensúlyi állapotot, ami körülbelül a 8. hétre következik be. Azonos dózisszintek összehasonlításakor a magasabb össz-testtömegű személyeknél alacsonyabbnak mutatkozik az egyensúlyi szérumkoncentráció, de ez a különbség viszonylag csekélynek tűnik. Epilepsziás betegeknel egyensúlyi állapotban végzett adagolás során az életkornak (≥ 12 éves kor) és a nemnek – az adatok testtömegre történő korrigálása után – nincs látható hatása a zonisamid-expozícióra. A dózis módosítására egyik antiepileptikum – a CYP3A4-induktorokat is beleértve – esetében sincs szükség dózismódosításra.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés

A zonisamid csökkenti a 28 napos átlagos rohamgyakoriságot, és ez a csökkenés a zonisamid átlagos koncentrációjával arányos (log-lineáris).

Különleges betegcsoportok

Csökkent vesefunkciójú betegeknel egyszeri adagban adott zonisamid renális clearance-e pozitív korrelációt mutatott a kreatinin clearance-szel. 20 ml/perc alatti kreatinin-clearance-t mutató betegeknel a zonisamid plazma AUC-értéke 35%-kal emelkedett (lásd még 4.2 pont).

Csökkent májfunkciójú betegek: Csökkent májfunkciójú betegeknel a zonisamid farmakokinetikáját még nem tanulmányozták megfelelő mértékben.

Időskorúak: A fiatalok (21-40 évesek) és az időskorúak (65-75 évesek) között nem figyeltek meg klinikailag jelentős farmakokinetikai különbségeket.

Gyermekek és serdülők (5-18 évesek): A rendelkezésre álló korlátozott adatok azt mutatják, hogy megosztva adott napi 1, 7 vagy 12 mg/kg-os dózissal dinamikus egyensúlyi állapotú gyógyszer szintre beállított gyermekeknel és serdülőknel a testsúlyra történő korrekció elvégzése után a farmakokinetika hasonló a felnőtteknel megfigyelthez.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Klinikai vizsgálatok során nem észlelt, a fokozott anyagcserével kapcsolatos májelváltozásokat (magnagyobbodás, sötétbarna elszíneződés, a hepatocyták enyhe magnagyobbodása a citoplazmában koncentrikus lamelláris testekkel és citoplazmás vakuolizációval) mutattak ki kutyával végzett kísérletekben, a klinikaihoz hasonló expozíciós szinteknel.

A zonisamid nem mutatott sem genotoxikus, sem karcinogén hatást.

A zonisamid az emberben alkalmazotthoz hasonló, vagy annál alacsonyabb terápiás dózissnál és anyai plazmakoncentrációnál egérben, patkányban és kutyában fejlődési rendellenességeket, majmokban pedig embrióelhalást okozott, ha az alkalmazás az organogenesis idejére esett.

Egy fiatal patkányoknál, ismételt adagok orális alkalmazásával végzett toxicitási vizsgálat során a testtömeg csökkenését, valamint a vese kórszövetében, a klinikai patológiai paraméterekben és a viselkedésben bekövetkezett változásokat észlelték a maximális ajánlott adagnál gyermekeknel megfigyelthez hasonló expozíciós szintek mellett. A vese kórszövetében és a klinikai patológiai paraméterekben bekövetkezett változásokat a zonisamid szénsavanhidráz-gátló hatásának tulajdonították. Ennél a dózisszintnél reverzibilisek voltak a hatások a regenerációs időszakban. Magasabb dózisszintnél (a terápiás expozícióhoz képest két-háromszoros szisztémás expozíció) a vese kórszöveti elváltozásai súlyosabbak voltak, és csak részben voltak reverzibilisek. A fiatal

patkányoknál megfigyelt legtöbb mellékhatás hasonló volt a zoniszamiddal felnőtt patkányoknál, ismételt dózisok alkalmazásával végzett toxicitási vizsgálatok során észleltekhöz, de renalis tubularis hyalincseppeket és átmeneti hyperplasiát csak a fiatal patkányokkal végzett vizsgálat során figyeltek meg. Ennél a magasabb dózisszintnél fiatal patkányok esetében csökkenés mutatkozott a növekedési, tanulási és fejlődési paraméterekben. Ezekről a hatásokról úgy vélték, hogy valószínűleg a testtömeg-csökkenésnek és a zoniszamid maximális tolerált dózisa mellett jelentkező felerősödött farmakológiai hatásoknak tulajdoníthatók.

Patkányoknál a maximális humán terápiás dózissal megegyező expozíciós szintek mellett kevesebb sárgatestet és beágyazódási területet figyeltek meg, háromszor magasabb expozíciós szintek mellett pedig szabálytalan ösztrusciklust és az élő magzatok számának csökkenését észlelték.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma

Mikrokristályos cellulóz
Hidrogénezett növényi olaj (szójabab eredetű)
Nátrium-laurilszulfát

A kapszulaburok összetevői

Zselatin
Titán-dioxid (E171)
Sellak
Propilénglikol
Kálium-hidroxid
Fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PVDC/alumínium buboréksomagolás, 14, 28, 56 és 84 kemény kapszulát tartalmazó csomagokban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2005.03.10.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009.12.21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zonegran 100 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg zonisamidot tartalmaz kemény kapszulánként.

Segédanyagok: 0,002 mg sunset yellow FCF (E110) és 0,147 mg alluravörös AC (E129).

Ismert hatású segédanyag:

3 mg hidrogénezett növényi olajat (szójabab eredetű) tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

A kapszula alsó része átlátszatlan, fehér színű, felső része átlátszatlan, vörös színű, és fekete színű márkajellel, valamint „ZONEGRAN 100” jelöléssel van ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Zonegran javallott:

- monoterápiaként szekunder generalizálódó vagy nem generalizálódó parciális görcsrohamokban szenvedő, újonnan diagnosztizált felnőtt epilepsziás betegeknél (lásd 5.1 pont);
- kiegészítő kezelésként szekunder generalizálódó vagy nem generalizálódó parciális görcsrohamokban szenvedő felnőtteknél, serdülőknél, valamint 6 éves és idősebb gyermekeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás - Felnőttek

Dóziseszkaláció és fenntartó kezelés

A Zonegran monoterápiaként vagy már folyamatban levő kezelés mellé adva alkalmazható felnőtt betegeknél. A dózist a klinikai hatás alapján kell titrálni. Az ajánlott eszkalációs és fenntartó adagok az 1. táblázatban szerepelnek. Egyes betegek, főként azok, akik nem szednek CYP3A4-indukáló szert, alacsonyabb dózisokra is jól reagálhatnak.

Elvonás

A Zonegran-kezelés befejezésekor az elvonást fokozatosan kell végezni (lásd 4.4 pont). Felnőtt betegeknél végzett klinikai vizsgálatokban egyhetes időközönként 100 mg-onként csökkentették a dózist, egyidejűleg (szükség esetén) módosítva az egyéb antiepileptikumok dóziséit.

1. táblázat Felnőttek – ajánlott dóziseszkaláció és fenntartó kezelés

Kezelési rend	Titrálási fázis			Szokásos fenntartó adag
	1. + 2. hét	3. + 4. hét	5. + 6. hét	
Monoterápia – Újonnan diagnosztizált felnőtt betegek	100 mg/nap (naponta egyszer)	200 mg /nap (naponta egyszer)	300 mg/nap (naponta egyszer)	300 mg naponta (naponta egyszer). Ha nagyobb adag szükséges: kéthetes időközönként 100 mg-mal emelve maximum 500 mg-ig.
Kiegészítő kezelés - CYP3A4-indukáló szerekkel együtt (lásd 4.5 pont)	1. hét	2. hét	3.-tól 5. hétig	300-500 mg naponta (naponta egyszer vagy két részre osztott adagban).
	50 mg/nap (két részre osztott adagban)	100 mg /nap (két részre osztott adagban)	Hetente 100 mg- mal emelve	
- CYP3A4-indukáló szerek nélkül; vagy vese- illetve májkárosodás esetén	1. + 2. hét	3. + 4. hét	5.-tól 10. hétig	300-500 mg naponta (naponta egyszer vagy két részre osztott adagban). Egyes betegek alacsonyabb dózisokra is jól reagálhatnak.
	50 mg/nap (két részre osztott adagban)	100 mg /nap (két részre osztott adagban)	Kéthetes időközönként maximum 100 mg-mal emelve	

A Zonegran-ra vonatkozó általános adagolási ajánlások speciális betegcsoportokbanGyermekek (6 éves és idősebb)*Dóziseszkaláció és fenntartó kezelés*

Hat éves és idősebb gyermekek esetében a már fennálló kezeléshez kell hozzáadni a Zonegran-t. A dózist a klinikai hatás alapján kell titrálni. Az ajánlott eszkalációs és fenntartó adagok a 2. táblázatban szerepelnek. Egyes betegek, főként azok, akik nem szednek CYP3A4-indukáló szert, alacsonyabb dózisokra is jól reagálhatnak.

Az orvosnak fel kell hívnia a gyermekek, valamint szülei/gonozóik figyelmét a „Figyelmeztetés a betegek számára” cím alatt (a betegtájékoztatóban) a hóguta megelőzéséről olvasható keretes figyelmeztetésre (lásd 4.4 pont: Gyermekek).

2. táblázat Gyermek (6 éves és idősebb) – ajánlott dóziseszkáláció és fenntartó kezelés

Kezelési rend	Titrálási fázis		Szokásos fenntartó adag	
	1. hét	2-8. hét	20-55 kg testtömegű betegek ^a	55 kg-nál nagyobb testtömegű betegek
Kiegészítő kezelés – CYP3A4-indukáló szerekkel együtt (lásd 4.5 pont)	1 mg/kg/nap (naponta egyszer)	Hetente 1 mg/kg-os lépésekben növelve	6-8 mg/kg/nap (naponta egyszer)	300-500 mg/nap (naponta egyszer)
	1+2. hét	≥ 3. hét	6-8 mg/kg/nap (naponta egyszer)	300-500 mg/nap (naponta egyszer)
- CYP3A4-indukáló szerek nélkül	1 mg/kg/nap (naponta egyszer)	Kéthetente 1 mg/kg-os lépésekben növelve		

Megjegyzés:

- a. A terápiás dózis fenntartásának biztosítása érdekében a gyermek testtömegét ellenőrizni kell, és a testtömeg változása esetén a dózist módosítani kell az 55 kg-os testtömeg eléréséig. Az adagolási rend napi 6-8 mg/kg napi 500 mg-os maximális adag eléréséig.

A Zonegran biztonságosságát és hatásosságát 6 évesnél fiatalabb, illetve 20 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekek esetében még nem igazolták.

20 kg-nál kisebb testtömegű betegek vonatkozásán a klinikai vizsgálatok alapján kevés adat áll rendelkezésre. Ezért 20 kg-nál alacsonyabb testtömegű, 6 éves és idősebb gyermekek kezelése során óvatosan kell eljárni.

A Zonegran kapszula kereskedelmi forgalomban kapható hatáserősségeivel nem mindig lehet pontosan elérni a számított adagot. Ezért ezekben az esetekben javasolt a Zonegran kapszula kereskedelmi forgalomban kapható hatáserősségeivel (25 mg, 50 mg, 100 mg) elérhető legközelebbi adagra fel- vagy lekerékíteni a dózist.

Elvonás

Ha abba kell hagyni a Zonegran-kezelést, akkor fokozatosan kell elhagyni a gyógyszert (lásd 4.4 pont). Gyermekek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok során az adagot heti intervallumokban csökkentették, nagyjából 2 mg/kg-os lépésekben (vagyis a 3. táblázatban ismertetett ütemterv szerint).

3. táblázat Gyermek (6 éves és idősebb) – javasolt dóziscsökkentési ütemterv

Testtömeg	Heti intervallumokban az alábbi adagokkal kell csökkenteni a dózist:
20 – 28 kg	25-50 mg/nap*
29 – 41 kg	50-75 mg/nap*
42 – 55 kg	100 mg/nap*
>55 kg	100 mg/nap*

Megjegyzés:

- * Az összes dózis naponta egyszer alkalmazandó.

Időskorúak

Időskorú betegek kezelésekor körültekintően kell eljárni, mert ennél a betegcsoportnál a Zonegran alkalmazásával kapcsolatban kevés információ áll rendelkezésre. A gyógyszert felírónak figyelembe kell vennie a Zonegran gyógyszerbiztonsági profilját is (lásd 4.8 pont).

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Vesekárosodásban szenvedő betegek kezelésénél körültekintően kell eljárni, mert ennél a betegcsoportnál a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre, és a Zonegran adagjának lassabb módosítása lehet szükséges. Mivel a zonisamid és metabolitjai a vesékben választódnak ki, olyan betegeknél, akiknél akut veseelégtelenség alakul ki, vagy akiknél a szérum kreatinin-szintje klinikailag jelentős, tartós emelkedést mutat, a gyógyszer szedését meg kell szakítani.

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél egyszeri adagban adott zonisamid renalis clearance-e pozitív korrelációt mutatott a kreatinin clearance-szel. 20 ml/perc alatti kreatinin clearance-t mutató betegeknél 35%-kal emelkedett a zonisamid plazma AUC-értéke.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Májkárosodásban szenvedő betegeknél a gyógyszer alkalmazását nem tanulmányozták. Ezért alkalmazása súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem javasolt. Enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegek kezelésekor körültekintően kell eljárni, és a Zonegran lassabb titrálására lehet szükség.

Az alkalmazás módja

A Zonegran kemény kapszula szájon át alkalmazandó.

Étkezések hatása

A Zonegran étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy a szulfonamidokkal szembeni túlérzékenység.

A Zonegran (szójabab eredetű) hidrogénezett növényi olajat tartalmaz. A betegeknél tilos szedniük ezt a gyógyszert, ha földimogyoró- vagy a szójaallergiájuk van.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Meg nem magyarázható kiütés

A Zonegran-kezeléssel összefüggésben súlyos bőrkiütések lépnek fel, a Stevens-Johnson-szindrómát is ideértve.

Olyan betegeknél, akiknél mással meg nem magyarázható kiütés jelentkezik, mérlegelni kell a Zonegran-kezelés megszakítását. Minden olyan beteget, akinél Zonegran szedése során kiütés jelentkezik, gondosan ellenőrizni kell, fokozott figyelmet fordítva azokra, akik egyidejűleg olyan más antiepileptikumokat is kapnak, melyek a Zonegran-tól függetlenül is kiütést okozhatnak.

Elvonás hatására jelentkező rohamok

A jelenlegi klinikai gyakorlatnak megfelelően, a Zonegran-kezelés megszakítását epilepsziás betegeknél fokozatos dóziscsökkenéssel kell végezni, annak érdekében, hogy csökkenjen az elvonás hatására jelentkező rohamok lehetősége. Nincs megfelelő mennyiségű adat arra vonatkozólag, mi történik, amikor az egyidejűleg adott antiepileptikus gyógyszereket Zonegran-monoterápia alkalmazása céljából elhagyják, miután a Zonegran hozzáadásával a rohamokat sikerült megfékezni. Ezért az egyidejűleg adott antiepileptikus gyógyszerek elvonását körültekintően kell végezni.

Szulfonamid reakciók

A Zonegran szulfonamid-csoportot tartalmazó benzizoxazol-származék. A szulfonamid-csoportot tartalmazó gyógyszerekkel kapcsolatba hozott súlyos, immunológiai jellegű mellékhatások többek között: kiütés, allergiás reakció és jelentős hematológiai zavarok, beleértve az aplasticus anaemiát, amely nagyon ritkán végzetes lehet.

Beszámoltak agranulocytosisról, thrombocytopeniáról, leukopeniáról, aplasticus anaemiáról, pancytopeniáról és leukocytosisról. Ezen tünetek és a kezelés tartama közötti összefüggés megállapításához - amennyiben van ilyen összefüggés - nem áll rendelkezésre megfelelő információ.

Akut myopia és másodlagos zárt zugú glaucoma

Zoniszamidot kapó felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél másodlagos zárt zugú glaucomával társuló akut myopia tünetegyüttesről számoltak be. A tünetek közt látásélesség romlás és/vagy szemfájdalom akut megjelenése szerepel. A szemészeti leletek között szerepelhet myopia, az elülső csarnok sekélyebbé válása, ocularis hyperaemia (vörösség) és megnövekedett szembelnyomás. Ez a tünetegyüttes supraciliaris bevérzéssel járhat együtt, ami a lencse és az iris előre történő elmozdulását okozhatja, másodlagos zárt zugú glaucomával. A tünetek a zoniszamid-kezelés megkezdése utáni első órákban-hetekben jelentkezhetnek. A kezelés a kezelőorvos megítélése alapján a zoniszamid lehető leggyorsabb leállításából és a szem belnyomásának csökkentésére irányuló megfelelő intézkedésekből áll. Kezelés hiányában a szembelnyomás bármilyen eredetű fokozódása súlyos következményekhez, akár maradandó látásvesztéshez vezethet. A zoniszamid-kezelés fokozott körültekintést igényel azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében szembetegségek szerepelnek.

Öngyilkossági gondolatok és öngyilkos magatartás

Öngyilkossági gondolatokról és öngyilkos magatartásról számoltak be különféle indikációkban antiepileptikumokkal kezelt betegek esetében. Az antiepileptikumokkal végzett randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatok metaanalízise is kismértékben fokozott kockázatot mutatott ki az öngyilkossági gondolatokra és öngyilkos magatartásra vonatkozóan. Nem ismert, hogy mi okozza ezt a fokozott kockázatot, amely a rendelkezésre álló adatok alapján a Zonegran esetében sem zárható ki.

Ezért a betegeknél figyelni kell az öngyilkossági gondolatokra és öngyilkos magatartásra utaló jeleket, és fontolóra kell venni a megfelelő kezelés megkezdését. Fel kell hívni a betegek (és gondozóik) figyelmét, hogy kérjenek orvosi segítséget, amennyiben a beteget a jelek szerint öngyilkossági gondolatok foglalkoztatják, vagy öngyilkos magatartást tanúsít.

Vesekőképződés

Bizonyos betegeknél – különösen, akik nephrolithiasisra hajlamosak – fokozott lehet a vesekőképződés, valamint a vesekőképződéssel járó panaszok és tünetek, például a vesegörcs, vesefájdalom vagy deréktáji fájdalom kockázata. A nephrolithiasis krónikus vesekárosodáshoz vezethet. A nephrolithiasis kockázati tényezői közé tartozik a korábbi kőképződés, a nephrolithiasis családi előfordulása és a hypercalciuria. Ezen kockázati tényezők közül egyik sem alkalmas a vesekőképződés megbízható előrejelzésére a zoniszamid-kezelés során. Fokozott veszélynek lehetnek kitéve a nephrolithiasis kezelésére egyéb gyógyszereket szedő betegek is. A folyadékbevitel és a képződő vizelet mennyiségének növelése segíthet a kőképződés kockázatának csökkentésében, különösen azoknál a betegeknél, akiknél hajlamosító kockázati tényezők állnak fenn.

Metabolikus acidózis

Hyperchloraemiás, anionréssel nem járó metabolikus acidózis (vagyis a normál referenciatartomány alatti szérum bikarbonátszint krónikus respiratorikus alkalózis nélkül) előfordulhat a Zonegran-kezelés során. A metabolikus acidózis a zoniszamid karboanhidráz enzimet gátló hatása miatti renális bikarbonátvesztés következtében alakul ki. Az elektrolit-egyensúly ilyen jellegű felbomlását a

Zonegran-nal végzett placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok alkalmával és a forgalomba hozatalt követően is megfigyelték. A zonisamid által kiváltott metabolikus acidózis általában a kezelés korai szakaszában jelentkezik, azonban a kezelés során bármikor előfordulhat. A bikarbonátszint csökkenése általában enyhe-közepes mértékű (az átlagos csökkenés felnőtteknél 300 mg-os napi adag esetén körülbelül 3,5 mEq/l). Ritka esetekben súlyosabb csökkenés is tapasztalható. Acidózisra hajlamosító állapotok vagy kezelések (például vesebetegség, súlyos légzőszervi betegségek, status epilepticus, hasmenés, sebészeti beavatkozás, ketogén diéta vagy gyógyszerek) hatása hozzáadódhat a zonisamid bikarbonátszintet csökkentő hatásához.

A zonisamid által indukált metabolikus acidózis gyakoribb és súlyosabb lehet a fiatalabb betegeknél. A szérumbikarbonát szintjének megfelelő értékelése és ellenőrzése szükséges azoknál a zonisamidot szedő betegeknél, akiknél acidózisra hajlamosító tényezők állnak fenn, akiknél a metabolikus acidózis káros következményeinek fokozott kockázata áll fenn, illetve akiknél a tünetek metabolikus acidózisra utalnak. Metabolikus acidózis kialakulása és tartós fennállása esetén megfontolandó a Zonegran dózisának csökkentése vagy a kezelés befejezése (a terápiás dózis fokozatos elhagyásával vagy csökkentésével), mivel osteopenia alakulhat ki. Amennyiben a tartósan fennálló acidózis ellenére a Zonegran-kezelés folytatása mellett döntenek, fontolóra kell venni az alkáliákkal történő kezelést.

Egyidejűleg szénsavanhidráz-inhibitorokkal, pl. topiramáttal vagy acetazolamiddal kezelt felnőtt betegeknél a Zonegran-t körültekintően kell alkalmazni, mert nincs elegendő adat ahhoz, hogy kizárható legyen a farmakodinámiás kölcsönhatás lehetősége (lásd még 4.4 pont: Gyermek és 4.5 pont).

Hőguta

Csökkent verejtékezés és emelkedett testhőmérséklet eseteit írták le, főleg gyermekkorú betegeknél (a teljes körű figyelmeztetést illetően lásd még 4.4 pont: Gyermek). Felnőtteknél körültekintően kell eljárni, ha a Zonegran-t egyéb, hőszabályozási zavarokra hajlamosító gyógyszerekkel együtt írják fel: ilyenek többek között a szénsavanhidráz-inhibitorok és az antikolinerg hatású gyógyszerek (lásd még 4.4 pont: Gyermek).

Pancreatitis

Azoknál a Zonegran-t szedő betegeknél, akiknél pancreatitis klinikai jelei és tünetei alakulnak ki, a pancreas eredetű lipáz- és amilázszint monitorozása javasolt. Ha a pancreatitis fennállása kétségtelen, egyéb nyilvánvaló ok hiányában a Zonegran-kezelés megszakításának mérlegelése, és megfelelő kezelés megkezdése javasolt.

Rhabdomyolysis

Azoknál a Zonegran-t szedő betegeknél, akiknél súlyos izomfájdalom és/vagy -gyengeség alakul ki lázzal vagy anélkül, az izomkárosodásra utaló markerek, többek között a szérumbikarbonát szintjének meghatározása javasolt. Ha ezek szintje emelkedett, egyéb nyilvánvaló ok, pl. trauma vagy grand mal hiányában a Zonegran-kezelés megszakításának mérlegelése, és a megfelelő kezelés megkezdése javasolt.

Fogamzóképes korban lévő nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Zonegran-kezelés alatt és egy hónapig annak befejezését követően (lásd 4.6 pont). Zonegran-t nem kaphat olyan fogamzóképes korban lévő nő, aki nem alkalmaz hatékony fogamzásgátlást, kivéve ha erre egyértelműen szükség van, és csak akkor, ha a kezelés várható haszna indokolja a magzat veszélyeztetését. A fogamzóképes korban lévő nőket szakorvosi tanácsadásban kell részesíteni a Zonegran magzatra gyakorolt esetleges hatásairól, és a kezelés megkezdése előtt meg kell beszélni a beteggel a kezelés kockázatait annak előnyeivel viszonyítva. A terhességet tervező nőknek szakorvosukhoz kell fordulniuk, hogy újraértékeljék a Zonegran-kezelést, és fontolóra vegyenek más terápiás lehetőségeket. A beteg Zonegran-nal kezelő orvosnak gondoskodnia kell arról, hogy a beteg

teljes körűen tájékoztatva legyen a megfelelő, hatékony fogamzásgátlás alkalmazásának szükségességéről, és az orvosnak meg kell ítélnie, hogy az orális fogamzásgátló vagy az orális fogamzásgátló összetevőinek dózisa megfelel-e az adott beteg klinikai helyzetének.

Testsúly

A Zonegran testsúlycsökkenést okozhat. Megfontolandó az étrendkiegészítő vagy bőségesebb táplálkozás elrendelése, ha a kezelés időtartama alatt a beteg testsúlya folyamatosan csökken, vagy alacsonyabb a normálisnál. Jelentős mértékű, nemkívánatos testsúlycsökkenés esetén megfontolandó a Zonegran-kezelés megszakítása. A testtömeg-csökkenés gyermekeknél súlyosabb lehet (lásd 4.4 pont: Gyermekek).

Gyermekek

A fentiekben említett figyelmeztetések és óvintézkedések serdülőkre és gyermekekre is vonatkoznak. Az alábbiakban említett figyelmeztetések és óvintézkedések gyermekekre és serdülőkre fokozottabban vonatkoznak.

Hőguta és dehydratio

A túlhevülés és dehydratio megelőzése gyermekeknél

Előfordulhat, hogy a Zonegran hatására gyermekeknél csökken a verejték mennyisége, és túlmelegszik a szervezet, ami – ha nem kezelik – agykárosodáshoz és halálhoz vezethet. A gyermekek fokozottabb kockázatnak vannak kitéve, különösen meleg időben.

Ha egy gyermek Zonegran-t szed:

- A gyermek maradjon hűvös helyen, különösen meleg időben;
- A gyermek kerülje a megerőltető testmozgást, különösen meleg időben;
- A gyermek igyon sok hideg vizet;
- A gyermek ne szedje a következő gyógyszereket:

szénsavanhidráz-inhibitorok (például topiramát és acetazolamid), valamint antikolinerg hatású szerek (például klomipramin, hidroxizin, difenhidramin, haloperidol, imipramin és oxibutinin).

AMENNYIBEN AZ ALÁBBIK BÁRMELYIKE JELENTKEZIK, A GYERMEKNEK SÜRGŐS ORVOSI FELÜGYELETRE VAN SZÜKSÉGE:

Ha a gyermeknek nagyon forró a bőre, és eközben keveset verejtékezik vagy egyáltalán nem verejtékezik, tudata zavarttá válik, izomgörcsök lépnek fel, vagy szaporává válik a gyermek szívverése, illetve légzése.

- Vigye a gyermeket hűvös, árnyékos helyre;
- Hűtse a gyermek bőrét vízzel;
- Itassa a gyermeket hideg vízzel.

Csökkent verejtékezés és emelkedett testhőmérséklet eseteit jelentették, főleg gyermekeknél. Néhány esetben kórházi kezelést igénylő hőgutát diagnosztizáltak. Beszámoltak kórházi kezelést igénylő és halálhoz vezető hőgutáról. A leírt esetek többsége meleg időben fordult elő. Az orvosnak figyelmeztetnie kell a betegeket és gondozóikat a hőguta lehetséges súlyosságára, azokra a helyzetekre, melyekben előfordulhat, valamint a hőgutával kapcsolatos panaszok és tünetek jelentkezése esetén szükséges teendőkre. A betegeket vagy gondozóikat figyelmeztetni kell arra, hogy ügyeljenek a megfelelő folyadékbevitelre, és kerüljék a szélsőségesen magas hőmérsékleten való tartózkodást és a megerőltető testmozgást, a beteg állapotától függően. Az orvosnak fel kell hívnia a gyermekek, valamint szülei/gondozói figyelmét a gyermekeknél előforduló hőguta és túlhevülés megelőzéséről a beteg tájékoztatásban olvasható tanácsokra. Dehydratio, oligohydrosis vagy testhőmérséklet-emelkedés okozta panaszok vagy tünetek észlelése esetén megfontolandó a Zonegran-kezelés abbahagyása.

Gyermekkorú betegek esetében a Zonégan-t nem szabad hőszabályozási zavarokra hajlamosító gyógyszerekkel együtt alkalmazni, ilyenek többek között a szénsavanhidráz-inhibitorok és az antikolinerg hatású gyógyszerek.

Testsúly

Az általános állapot romlásához és az epilepszia elleni gyógyszerek szedésének abbahagyásához vezető testsúlycsökkenés egy esetben halálos kimenetelű volt (lásd 4.8 pont). A Zonégan nem javasolt olyan gyermekek számára, akik alultápláltak (a WHO életkorra korrigált BMI-kategóriái alapján meghatározva) vagy étvágytalanok.

A testsúlycsökkenés a különböző korcsoportokban egységes (lásd 4.8 pont), ugyanakkor a gyermekeknél kialakuló testsúlycsökkenés potenciális súlyosságára tekintettel ebben a populációban ellenőrizni kell a testsúlyt. Amennyiben a beteg testsúlygyarapodása a növekedési diagramok alapján nem megfelelő, fontolóra kell venni étrendkiegészítő alkalmazását, illetve a táplálékbevitel fokozását, egyéb esetben a Zonégan alkalmazását abba kell hagyni.

20 kg-nál alacsonyabb testsúlyú betegek vonatkozóan a klinikai vizsgálatok alapján kevés adat áll rendelkezésre. Ezért 20 kg-nál alacsonyabb testtömegű, 6 éves és idősebb gyermekek kezelése során óvatosan kell eljárni. Gyermekek esetében a testsúlycsökkenés növekedésre és fejlődésre gyakorolt hosszú távú hatása nem ismert.

Metabolikus acidózis

A zonisamid által okozott metabolikus acidosis gyakoribbnak és súlyosabbnak tűnik gyermek- és serdülőkorú betegek esetében. Ebben a populációban el kell végezni a szérumbikarbonátszint megfelelő vizsgálatát és ellenőrzését (a teljes körű figyelmeztetést lásd 4.4 pont – Metabolikus acidózis; az alacsony bikarbonátszint előfordulási gyakoriságára vonatkozóan lásd 4.8 pont). Az alacsony bikarbonátszint növekedésre és fejlődésre gyakorolt hosszú távú hatása nem ismert.

A Zonégan-t gyermekeknél nem szabad más szénsavanhidráz-gátlókkal, például topiramáttal vagy acetazolammal együtt alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Vesekő

Gyermekeknél vesekő előfordulásáról számoltak be (a teljes körű figyelmeztetést lásd 4.4 pont Vesekőképződés). Bizonyos betegek, különösen, akiknél a nephrolithiasis tekintetében hajlamosító tényező áll fenn, fokozottabb kockázatnak lehetnek kitéve a vesekőképződés, illetve a vesekőképződéssel kapcsolatos jelek és tünetek, például vesegörcs, vesefájdalom vagy deréktáji fájdalom szempontjából. A nephrolithiasis krónikus vesekárosodáshoz vezethet. A nephrolithiasis kockázati tényezői közé a korábbi kőképződés, a nephrolithiasis familiáris előfordulása és a hypercalcuria tartozik. Ezen kockázati tényezők közül egyik sem alkalmas a vesekőképződés megbízható előrejelzésére a zonisamid-kezelés során.

A folyadékbevitel és a vizeletürítés fokozása segíthet a kőképződés kockázatának csökkentésében, különösen azoknál a betegeknél, akiknél hajlamosító tényezők állnak fenn. Az orvos döntése alapján veseultrahang végezhető. Amennyiben vesekő kialakulását észlelik, a Zonégan-kezelést abba kell hagyni.

Májfunkció zavar

Gyermekek és serdülők esetében előfordult a máj- és epeműködést jelző paraméterek, például az alanin-aminotranszferáz (ALT), az aszpartát-aminotranszferáz (AST), a gamma-glutamil-transzferáz (GGT), illetve a bilirubin szintjének emelkedése, de nem figyeltek meg egységes eltérést a normál tartomány felső határánál magasabb értékekben. Mindemellett a májat érintő folyamat gyanúja esetén ellenőrizni kell a májfunkciót, és megfontolandó a Zonégan-kezelés abbahagyása.

Kognitív funkciók

Epilepsziában szenvedő betegeknél az alapbetegség és/vagy az antiepileptikus kezelés alkalmazása a kognitív funkciók romlásával jár. Egy gyermekek és serdülők bevonásával végzett placebo-kontrollos vizsgálat során a károsodott kognitív funkciókkal rendelkező betegek aránya számszerűen nagyobb volt a zonisamid-csoportban, mint a placebo-csoportban.

Segédanyagok

A 100 mg-os Zonegran kemény kapszula egy sunset yellow FCF (E110) nevű sárga és alluravörös AC (E129) nevű piros színezéket tartalmaz, amely allergiás reakciót okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Zonegran hatása a citokróm P450 enzimekre

Humán máj mikroszómákon végzett *in vitro* kísérletekben a klinikai jelentőséggel bíró nem kötött zonisamid-szérumkoncentráció mintegy kétszerese vagy annál is magasabb zonisamid-koncentrációk a citokróm P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A4 izoenzimeit nem vagy csak csekély mértékben (<25%) gátolták. Ezért nem várható, hogy a Zonegran egyéb gyógyszerek farmakokinetikáját a citokróm P450 rendszeren keresztül befolyásolná, amint ez a karbamazepin, a fenitoin, az etinil-ösztadiol és a dezipramin esetében *in vivo* bizonyított.

A Zonegran potenciális befolyása egyéb gyógyszerek hatására

Antiepileptikumok

Epilepsziás betegeknél a Zonegran-nak dinamikus egyensúlyi állapotú adagolásban nem volt klinikailag releváns farmakokinetikai hatása a karbamazepinre, a lamotriginre, a fenitoinra és a nátrium-valproátra.

Orális fogamzásgátlók

Egészséges embereken végzett klinikai vizsgálatokban a Zonegran dinamikus egyensúlyi állapotú adagolásban nem befolyásolta a kombinált orális fogamzásgátlók etinil-ösztadiol vagy noretiszteron komponensének szérumkoncentrációját.

Szénsavanhidráz-gátlók

A Zonegran-t óvatosan kell alkalmazni egyidejűleg szénsavanhidráz-gátlókkal, például topiramáttal és acetazolamiddal kezelt felnőtt betegeknél, mivel nincs elegendő adat ahhoz, hogy ki lehessen zárni a szénsavanhidráz-gátlókkal való farmakodinámiás kölcsönhatás lehetőségét (lásd 4.4 pont).

A Zonegran-t gyermekeknél nem szabad más szénsavanhidráz-gátlókkal, például topiramáttal vagy acetazolamiddal együtt alkalmazni (lásd 4.4 pont: Gyermekek).

P-gp szubsztrátok

Egy *in vitro* vizsgálat kimutatta, hogy a zonisamid 267 $\mu\text{mol/l}$ -es IC_{50} -értékkel a P-gp (MDR1) gyenge inhibitora, és hogy elméletileg befolyásolni képes a P-gp szubsztrát hatóanyagok farmakokinetikáját. Körültekintően kell eljárni a zonisamid-kezelés megkezdésekor vagy megszakításakor, illetve a zonisamid adagjának megváltoztatásakor azoknál a betegeknél, akik P-gp szubsztrát gyógyszereket is kapnak (pl. digoxin, kinidin).

A Zonegran-ra ható potenciális gyógyszerkölsönhatások

Klinikai vizsgálatokban a lamotrigin együttes alkalmazásának nem volt látható hatása a zonisamid farmakokinetikájára. A Zonegran együttes alkalmazása olyan egyéb gyógyszerekkel, amelyek urolithiasist okozhatnak, fokozhatja a vesekőképződés kockázatát, ezért ilyen gyógyszerek egyidejű alkalmazása kerülendő.

A zonisamidot részben a CYP3A4 metabolizálja (reduktív hasítással), emellett N-acetil-transzferázok és glükuronsavval való konjugáció útján alakul át, ezért az ezen enzimeket gátló vagy indukáló anyagok befolyásolhatják a zonisamid farmakokinetikáját:

- Enzimindukció: CYP3A4-indukáló szerekkel, pl. fenitoinnal, karbamazepinnel vagy fenobarbitállal kezelt epilepsziás betegeknél a zonisamid-expozíció alacsonyabb. Ezeknek a hatásoknak valószínűleg nincs klinikai jelentősége akkor, ha a zonisamidot már folyamatban

levő terápia mellett alkalmazzák; az együttesen alkalmazott CYP3A4-indukáló antiepileptikumok vagy egyéb gyógyszerek elhagyásakor, dózisának módosításakor, vagy ezen gyógyszerek kezelési rendbe való bevezetésekor azonban a zonisamid-koncentrációban változások következhetnek be, ezért szükség lehet a Zonegran dózisának beállítására. A rifampicin erősen indukálja a CYP3A4-et. Ha szükséges az együttes alkalmazás, a beteget gondosan monitorozni kell, és a Zonegran, valamint az egyéb CYP3A4-szubsztrátok dózisát a szükségletnek megfelelően kell beállítani.

- A CYP3A4 gátlása: klinikai adatok alapján a CYP3A4 ismert specifikus és nem specifikus inhibitorainak nincs klinikailag releváns hatása a zonisamid farmakokinetikai expozíciós paramétereire. Dinamikus egyensúlyi állapotú adagolásban sem a ketokonazolnak (400 mg/nap), sem a cimetidinnek (1200 mg/nap) nem volt klinikailag releváns hatása a zonisamid egészséges embereknek adott, egyszeri dózisának farmakokinetikájára. Ezért ismert CYP3A4-inhibitorokkal való együttes alkalmazáskor a Zonegran adagolását nem szükséges módosítani.

Gyermekek

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Zonegran-kezelés alatt és egy hónapig annak befejezését követően.

Zonegran-t nem kaphat olyan fogamzóképes korban lévő nő, aki nem alkalmaz hatékony fogamzásgátlást, kivéve ha erre egyértelműen szükség van, és csak akkor, ha a kezelés várható haszna indokolja a magzat veszélyeztetését. A zonisammiddal kezelt, fogamzóképes korban lévő nőket szakorvosi tanácsadásban kell részesíteni. A terhességet tervező nőknek szakorvosukhoz kell fordulniuk, hogy újraértékeljék a zonisamid-kezelést, és fontolóra vegyenek más terápiás lehetőségeket.

Mint minden antiepileptikus gyógyszer esetében, a zonisamid hirtelen megszakítása is kerülendő, mert ez áttörésszerű rohamokat eredményezhet, melyek mind az anyára, mind a magzatra nézve súlyos következményekkel járhatnak. A veleszületett rendellenességek kockázata 2-3-szor nagyobb az antiepileptikus gyógyszerrel kezelt anyák utódaiban. Leggyakrabban ajakhasadékról, cardiovascularis malformatiókról és velőcső-záródási rendellenességekről számoltak be. A több antiepileptikumot alkalmazó terápia a monoterápiához képest a kongenitális malformatiók magasabb kockázatával járhat.

Terhesség

A Zonegran terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

Egy regisztrációs vizsgálatból származó adatok arra utalnak, hogy kb. 5–8%-kal nő az alacsony születési súllyal születő, kb. 8–10%-kal nő a koraszülött, illetve kb. 7–12%-kal nő a gestációs időhöz képest kicsi újszülöttek aránya a lamotrigin-monoterápiával kezelt anyákhoz képest.

A Zonegran-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van, és ha a kezelés várható haszna indokolja a magzat veszélyeztetését. Ha az orvos Zonegran-t rendelt a terhesség alatt, a beteget teljes körűen tájékoztatni kell a magzatra esetleg erő káros hatásokról, és a még hatásos minimális dózist javasolt alkalmazni a beteg gondos monitorozása mellett.

Szoptatás

A zonisamid kiválasztódik az anyatejbe, ahol koncentrációja az anya plazmakoncentrációjához hasonló. A Zonegran alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől. Mivel a zonisamid hosszú ideig jelen van a szervezetben, a Zonegran-kezelés befejezését követően egy hónapig nem szabad elkezdni a szoptatást.

Termékenység

A Zonegran emberi termékenységre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok. Állatkísérletek a termékenységi paraméterekben bekövetkezett változásokat igazoltak (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mivel azonban a gyógyszer szedése közben egyes betegek álmodást tapasztalhatnak, vagy a koncentrációképesség csökkenését észlelhetik, különösen a kezelés kezdetén vagy a dózis emelését követően, a betegeket figyelmeztetni kell, hogy nagyfokú éberséget követelő tevékenységek, pl. gépjárművezetés vagy gépek kezelése során körültekintően járjanak el.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Klinikai vizsgálatokban eddig több mint 1200 beteg kapott Zonegran-t, közülük több mint négyszázan 1 évnél hosszabb ideig szedték a gyógyszert. Ezen kívül forgalomba hozatala után a zonisammal kapcsolatban Japánban 1989, az USA-ban pedig 2000 óta jelentős tapasztalat gyűlt össze.

Figyelembe kell venni, hogy a Zonegran szulfonamid-csoportot tartalmazó benzizoxazol-származék. A szulfonamid-csoportot tartalmazó gyógyszerekkel kapcsolatba hozott súlyos, immunológiai jellegű mellékhatások közé tartozik a kiütés, allergiás reakció és jelentős hematólógiai zavarok, beleértve az aplasticus anaemiát, amely nagyon ritkán végzetes lehet (lásd 4.4 pont).

A készítmény kiegészítő kezelésként történő alkalmazását értékelő kontrollós vizsgálatokban a leggyakoribb mellékhatások az aluszékonyság, a szédülés és az anorexia voltak. Egy randomizált, kontrollós, zonisammot és retard karbamazepint összehasonlító monoterápiás klinikai vizsgálatban a leggyakoribb mellékhatások a bikarbonátszint csökkenése, étvágycsökkenés és súlycsökkenés voltak. A normálistól lényegesen alacsonyabb bikarbonátszint (17 mEq/l alá és több mint 5 mEq/l-rel) gyakorisága 3,8% volt. A jelentős, 20%-os vagy nagyobb súlycsökkenés gyakorisága 0,7% volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A Zonegran alkalmazásával járó, klinikai vizsgálatokban és forgalomba hozatal utáni megfigyelések alapján azonosított mellékhatások felsorolását az alábbi táblázat tartalmazza. A gyakorisági kategóriák jelentése a következő:

nagyon gyakori	$\geq 1/10$
gyakori	$\geq 1/100 - < 1/10$
nem gyakori	$\geq 1/1000 - < 1/100$
ritka	$\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$
nagyon ritka	$< 1/10\ 000$
nem ismert	a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

4. táblázat A Zonegran alkalmazásával járó, kiegészítő kezelésként történő alkalmazást értékelő klinikai vizsgálatokban és forgalomba hozatal utáni megfigyelések alapján azonosított mellékhatások

Szervrendszerek csoportosítása (MedDRA terminológia)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nagyon ritka
Fertőző betegségek és parazitaferőzések			Pneumonia Húgyúti fertőzés	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Véraláfutás		Agranulocytosis Aplasticus anaemia Leukocytosis Leukopenia Lymphadenopathia Pancytopenia Thrombocytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység		Gyógyszer okozta túlérzékenységi szindróma Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszer okozta kiütések
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia		Hypokalaemia	Metabolikus acidózis Renális tubuláris acidózis
Pszichiátriai kórképek	Izgatottság Ingerlékenység Zavartság Depresszió	Érzelmi labilitás Szorongás Álmatlanság Pszichotikus zavar	Düh Agresszió Öngyilkossági gondolatok Öngyilkossági kísérlet	Hallucináció
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Ataxia Szédülés Memóriaromlás Aluszékonyosság	Bradyphrenia Figyelemzavar Nystagmus Paresztézia Beszédzavar Remegés	Convulsio	Amnézia Kóma Nagyroham (grand mal) Myastheniás szindróma Neuroleptikus malignus szindróma Status epilepticus
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Diplopia			Zárt zugú glaucoma Szemfájdalom Myopia Homályos látás Csökkent látásélesség
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				Dyspnoe Aspiratiós pneumonia Légzési zavar Túlérzékenységi típusú pneumonitis

Szervrendszerek csoportosítása (MedDRA terminológia)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nagyon ritka
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hasi fájdalom Székrekedés Hasmenés Dyspepsia Hányinger	Hányás	Pancreatitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			Cholecystitis Cholelithiasis	Hepatocellularis károsodás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Kiütés Pruritus Alopecia		Anhidrosis Erythema multiforme Stevens-Johnson szindróma Toxikus epidermalis necrolysis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				Rhabdomyolysis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Nephrolithiasis	Húgyúti kő	Hydronephrosis Veseelégtelenség Vizeleteltérés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fáradtság Influenzaszerű betegség Pyrexia Perifériás oedema		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Csökkenet bikarbonátszint	Testsúlycsökkenés és		A vér kreatin-foszfokináz szint emelkedése Szérum kreatininszint emelkedése A vér ureaszint emelkedése Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények				Hőguta

Emellett a Zonegran-nal kezelt epilepsziás betegek között egyedi esetekben előfordult megmagyarázatlan hirtelen halál (Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients, SUDEP).

5. táblázat Egy randomizált, kontrollos, zonisamidot és retard karbamazepint összehasonlító monoterápiás klinikai vizsgálatban tapasztalt mellékhatások

Szervrendszerek csoportosítása (MedDRA terminológia)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések			Húgyúti fertőzés Pneumonia
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			Leukopenia Thrombocytopenia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Étvágycsökkenés	Hypokalaemia
Pszichiátriai kórképek		Izgatottság Depresszió Álmatlanság Hangulatzavarok Szorongás	Zavartság Akut psychosis Agresszió Öngyilkossági gondolatok Hallucináció
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Ataxia Szédülés Memóriaromlás Aluszékonyság Bradyphrenia Figyelemzavar Paraesthesia	Nystagmus Beszédzavar Remegés Convulsio
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Diplopia	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			Légzési zavar
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Székrekedés Hasmenés Dyspepsia Hányinger Hányás	Hasi fájdalom
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			Akut cholecystitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Kiütés	Pruritus Ecchymosis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fáradtság Láz Ingerlékenység	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Csökkent bikarbonátszint	Testsúlycsökkenés A vér kreatin-foszfokináz-szint emelkedése Alanin-aminotranszferáz-szint emelkedése Aszpartát-aminotranszferáz-szint emelkedése	Kóros vizeletvizsgálati eredmények

† MedDRA 13.1 verzió

Különleges betegcsoportokkal kapcsolatos kiegészítő információk:

Idősek

Egy 95 éves vizsgálati alanyt magában foglaló összesített elemzés a perifériás oedema és a pruritus viszonylag magasabb jelentési gyakoriságát mutatta a felnőtt populációhoz képest.

A forgalomba hozatalt követően szerzett adatok áttekintése arra enged következtetni, hogy a 65 éves vagy annál idősebb betegeknél nagyobb gyakorisággal fordulnak elő a következő események, mint az átlagpopulációban: Stevens–Johnson-szindróma (SJS) és gyógyszer indukálta túlérzékenységi szindróma (Drug Induced Hypersensitivity syndrome - DIHS).

Gyermekek

Placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során a zonisamid 6-17 éves gyermekekre vonatkozó mellékhatásprofilja megegyezett a felnőttekével. A gyermekgyógyászati biztonságossági adatbázisban található 465 vizsgálati alany (köztük a kontrollos klinikai vizsgálat kiterjesztett szakaszában részt vett további 67 vizsgálati alany) körében 7 esetben fordult elő elhalálozás (1,5%; 14,6/1000 személyév): 2 esetben status epilepticus, ezek közül az egyik egy alultáplált vizsgálati alanyánál bekövetkezett jelentős testtömeg-csökkenés (3 hónap alatt 10%) kapcsán, ami miatt a beteg nem szedte a gyógyszereket; 1 esetben fejsérülés/haematoma, 4 esetben pedig olyan vizsgálati alanyoknál, akiknél különböző okok miatt már eleve funkcionális neurológiai deficit állt fenn (2 esetben pneumonia által előidézett sepsis/szervi elégtelenség, 1 esetben megmagyarázatlan hirtelen halál (Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients, SUDEP) és 1 esetben fejsérülés). A kontrollos vizsgálat, illetve a vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztése során Zonisamid-kezelésben részesült gyermekek összesen 70,4%-ánál alakult ki a kezeléssel összefüggésben legalább egy alkalommal 22 mmol/l alatti bikarbonátszint. Ugyanakkor az alacsony bikarbonátszint hosszas fennállását is megfigyelték (medián időtartam: 188 nap).

420 gyermek (183 vizsgálati alany 6-11 éves, 237 vizsgálati alany 12-16 éves volt, és az expozíció átlagos időtartama körülbelül 12 hónap volt) összevont biztonságossági adatainak elemzése azt mutatta, hogy a pneumonia, a dehydratio, a csökkent verejtékezés, a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, az otitis media, a pharyngitis, a sinusitis és felső légúti fertőzések, a köhögés, az epistaxis és rhinitis, a hasi fájdalom, a hányás, a bőrkiütés és ekcéma, valamint a láz előfordulását viszonylag gyakrabban jelentették gyermekek esetében, mint a felnőtt populációban (különösen a 12 év alatti vizsgálati alanyoknál), illetve alacsony gyakorisággal amnesziáról, emelkedett kreatininszintről, lymphadenopathiáról és thrombocytopeniáról is beszámoltak. A testtömeg 10%-os vagy nagyobb arányú csökkenésének gyakorisága 10,7% volt (lásd 4.4 pont). A testtömeg-csökkenés bizonyos eseteiben késett a következő Tanner-féle stádium elérése, valamint a csontérés.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladozás

Előfordult véletlen és szándékos túladozás felnőtt és gyermekkorú betegeknél. Egyes esetekben a túladozás tünetmentes volt, különösen akkor, ha azonnali hánytatás vagy gyomormosás történt. Más esetekben a túl nagy dózis bevitelét tünetek követték, például aluszékonyság, émelygés, gastritis, nystagmus, myoclonus, kóma, bradycardia, vesefunkció csökkenés, hypotonia és légzésdepresszió. Nagyon magas, 100,1 µg/ml zonisamid plazmakoncentrációt mértek egy betegnél, kb. 31 órával a Zonegran és klonazepam túladozása után; a beteg kómába esett és légzésdepresszió lépett fel nála, öt nappal később azonban visszanyerte az eszméletét, és nem voltak maradványtünetei.

Kezelés

A Zonegran túladagolásának nincs specifikus ellenszere. A vélhetően nemrég történt túladagolás után a gyomor kimosással, vagy hánytatással való kiürítése javallott, a légutak védelmére alkalmazott szokásos óvintézkedések megtétele mellett. Általános szupportív kezelés javallott, az életjelek gyakori monitorozásával és gondos megfigyeléssel. A zonisamid eliminációs felezési ideje hosszú, ezért hatásai tartósak lehetnek. Bár a hemodialízist, mint a Zonegran túladagolás lehetséges kezelését hivatalosan nem vizsgálták, egy csökkent vesefunkciójú betegnél a hemodialízis lecsökkentette a zonisamid plazmakoncentrációját, ezért alkalmazása túladagolás kezelésére klinikai indikáció esetén megfontolható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC kód: N03AX15

A zonisamid egy benzizoxazol-származék. Antiepileptikum, amely *in vitro* alacsony szénsavanhidráz-aktivitással rendelkezik. Egyéb antiepileptikumokkal nem áll kémiai rokonságban.

Hatásmechanizmus

A zonisamid hatásmechanizmusa nem teljesen tisztázott, de úgy tűnik, hogy a feszültségérzékeny nátrium- és kalciumcsatornákra hat, ezáltal megszakítva a neuronok szinkronizált tüzelését, csökkentve a rohammal kapcsolatos kisülések terjedését és megszakítva az azt követő epileptikus aktivitást. A zonisamid a GABA-közvetítette neuronális gátlást is szabályozza.

Farmakodinámiás hatások

A zonisamid antikonvulzív hatását több különböző modellben értékelték, több állatfajban, indukált vagy spontán roham esetén, és ezekben a modellekben a zonisamid széles spektrumú antiepileptikumként viselkedik. A zonisamid megelőzi a maximális elektrosokk rohamot és korlátozza a rohamok terjedését, így a rohamok kiterjedését a cortexről a subcorticalis struktúrákra is, és elnyomja az epileptogén fókusz-tevékenységet. A fenitointól és a karbamazepintől eltérően azonban a zonisamid elsősorban a cortexből kiinduló rohamokra hat.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Monoterápia szekunder generalizálódó vagy nem generalizálódó parciális görcsrohamokban

A zonisamid-monoterápia hatásosságát egy kettős-vak, párhuzamos csoportos, retard (prolonged release, PR) karbamazepinnel végzett „non-inferioritási” összehasonlító vizsgálat során igazolták, melybe 583 újonnan diagnosztizált szekunder generalizálódó vagy nem generalizálódó tónusos-klónusos görcsrohamokkal járó, parciális görcsrohamokban szenvedő felnőtt beteget vontak be. A karbamazepinre és zonisamidra randomizált betegek a válaszreakciótól függően 24 hónapon át kapták a kezelést. A betegeket a karbamazepin esetében 600 mg kezdő céldózisra, a zonisamid esetében 300 mg kezdő céldózisra titrálták. A görcsrohamot tapasztaló betegek karbamazepin adagját a következő céldózisra, vagyis a karbamazepin esetében 800 mg-ra, a zonisamid esetében pedig 400 mg-ra emelték. A további görcsrohamot tapasztaló betegeknél a karbamazepin 1200 mg-os maximális céldózisára, illetve a zonisamid 500 mg-os céldózisára titrálták az adagot. Az adott céldózis szint mellett 26 hétig rohammentes betegek újabb 26 hétig folytatták a kezelést ugyanezzel az adaggal.

A vizsgálat legfontosabb eredményeit az alábbi táblázat foglalja össze:

6. táblázat A 310-es monoterápiás vizsgálat hatásossági eredményei

	Zonisamid	Karbamazepin		
n (ITT-csoport)	281	300		
Hat hónapos rohammentesség			Diff	CI _{95%}
PP-csoport*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% ; 3,1%
ITT-csoport	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% ; 1,4%
≤ 4 görcsroham a 3 hónapos kiindulási szakaszban	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% ; 3,7%
> 4 görcsroham a 3 hónapos kiindulási szakaszban	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% ; 5,6%
Tizenkét hónapos rohammentesség				
PP- csoport	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2% ; 1,5%
ITT- csoport	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1% ; 0,7%
≤ 4 görcsroham a 3 hónapos kiindulási szakaszban	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% ; 1,3%
> 4 görcsroham a 3 hónapos kiindulási szakaszban	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% ; 17,4%
Roham altípus (6 hónapos rohammentesség – PP-csoport)				
Mind parciális	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% ; 0,0%
Egyszerű parciális	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% ; 14,7%
Komplex parciális	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% ; -5,9%
Mind generalizált tónusos-klónusos	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% ; 6,0%
Másodlagos tónusos-klónusos	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% ; 7,1%
Generalizált tónusos-klónusos	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% ; 10,5%

PP = protokoll szerint kezelt csoport; ITT = kezelni szándékozott csoport

*Elsődleges végpont

Kiegészítő kezelés szekunder generalizálódó vagy nem generalizálódó, parciális görcsrohamokban szenvedő felnőtt betegeknél

Felnőttekben a Zonegran hatásosságát 4 kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban bizonyították; a leghosszabb vizsgálati időszak 24 hét volt, és a gyógyszert naponta egyszer vagy kétszer adták. Ezek a vizsgálatok azt mutatják, hogy a parciális roham gyakoriságának medián csökkenése korrelációban áll a Zonegran dózissal; tartós hatásosság napi 300-500 mg-os dózissal figyelhető meg.

Gyermekek

Kiegészítő kezelésként szekunder generalizáló vagy nem generalizáló parciális görcsrohamokban szenvedő serdülőknél, valamint (6 éves és idősebb) gyermekeknél

Gyermekek (6 éves és idősebb) esetében a hatásosságot egy zonisamidral végzett kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat során igazolták, melyben 207 vizsgálati alany vett részt, és a kezelés időtartama legfeljebb 24 hét volt. A zonisamidral kezelt vizsgálati alanyok 50%-ánál, illetve a placebóval kezelt 31%-ánál sikerült a kiinduláshoz képest 50%-os vagy nagyobb csökkenést elérni a rohamok gyakoriságában a stabil dózist alkalmazó 12 hetes szakaszban.

A gyermekgyógyászati vizsgálatok során a következő specifikus biztonságossági problémákat észlelték: csökkent étvágy és testtömeg-csökkenés, csökkent bikarbonátszint, vesekőképződés és a dehydratio fokozott kockázata. Mindezek a hatások, különösen a testtömeg-csökkenés, káros következményekkel járhatnak a növekedés és a fejlődés tekintetében, és az egészségi állapot általános romlásához vezethetnek. Összességében a növekedésre és fejlődésre gyakorolt hosszú távú hatásokról kevés adat áll rendelkezésre.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A zonisamid orális alkalmazás után szinte teljesen felszívódik, a szérumszint- vagy plazma-csúcskoncentrációját általában a gyógyszeradag bevétele után 2-5 órával éri el. A first-pass metabolizmust elhanyagolhatónak tartják. Az abszolút biohasznosulás becsült értéke kb. 100%. Az orális biohasznosulást az étkezés nem befolyásolja, bár a plazma- és szérumszint-csúcskoncentrációk későbbre tolódhatnak.

A zonisamid AUC és C_{max} értékei egyetlen, a 100-800 mg dózistartományba eső adag, vagy több, napi egyszeri, a 100-400 mg tartományba eső adag bevétele után szinte lineárisan emelkednek. Dinamikus egyensúlyi állapotban az emelkedés a dózis alapján várhatóan valamivel több volt, valószínűleg azért, mert a zonisamid telíthető módon kötődik az eritrocitákhoz. Dinamikus egyensúlyi állapot 13 napon belül volt elérhető. Az egy adagban történő alkalmazás esetén a várható képest valamivel nagyobb akkumuláció történik.

Eloszlás

A zonisamid 40-50%-ban emberi plazmafehérjékhez kötött, és *in vitro* vizsgálatok szerint ezt nem befolyásolja a különböző antiepileptikumok (azaz fenitoin, fenobarbitál, karbamazepin és nátrium-valproát) jelenléte. A látszólagos eloszlási térfogat felnőtteknél kb. 1,1-1,7 l/kg, ami azt mutatja, hogy a zonisamid nagy mértékben eloszlik a szövetekben. Az eritrocita/plazma arány alacsony koncentrációnál kb. 15, magasabb koncentrációnál pedig kb. 3.

Biotranszformáció

A zonisamid metabolizációja elsősorban az anyavegyület benzizoxazol-gyűrűjének reduktív hasítása útján történik, amelyet a CYP3A4 idéz elő 2-szulfamoil-acetil-fenol (SMAP) képződése közben, valamint N-acetiláció útján. Az anyavegyület és a SMAP ezenkívül glükuronidálódhat. A metabolitok, amelyek a plazmában nem voltak kimutathatók, nem rendelkeznek antikonvulzív hatással. Nincs arra utaló bizonyíték, hogy a zonisamid saját metabolizmusát indukálná.

Elimináció

A zonisamid látszólagos clearance-e dinamikus egyensúlyi állapotban, orális alkalmazás után kb. 0,70 l/h és terminális eliminációs felezési ideje CYP3A4-indukáló szerek nélkül kb. 60 óra. Az eliminációs felezési idő a dózistól független volt, és értékét az ismételt alkalmazás nem befolyásolta. A szérumszint- vagy plazmakoncentráció ingadozása két adag bevétele közötti időben csekély (< 30%). A

változatlan formájú zonisamid és metabolitjai elsősorban a vizelettel ürülnek ki. Az át nem alakult zonisamid renális clearance-e viszonylag alacsony (körülbelül 3,5 ml/perc); a dózis kb. 15-30%-a változatlanul ürül ki.

Linearitás/nem-linearitás

A zonisamid-expozíció az idő előrehaladtával fokozódik, amíg el nem éri a dinamikus egyensúlyi állapotot, ami körülbelül a 8. hétre következik be. Azonos dózisszintek összehasonlításakor a magasabb össz-testtömegű személyeknél alacsonyabbnak mutatkozik az egyensúlyi szérumkoncentráció, de ez a különbség viszonylag csekélynek tűnik. Epilepsziás betegeknél egyensúlyi állapotban végzett adagolás során az életkornak (≥ 12 éves kor) és a nemnek – az adatok testtömegre történő korrigálása után – nincs látható hatása a zonisamid-expozícióra. A dózis módosítására egyik antiepileptikum – a CYP3A4-induktorokat is beleértve – esetében sincs szükség dózismódosításra.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés

A zonisamid csökkenti a 28 napos átlagos rohamgyakoriságot, és ez a csökkenés a zonisamid átlagos koncentrációjával arányos (log-lineáris).

Különleges betegcsoportok

Csökkent vesefunkciójú betegeknél egyszeri adagban adott zonisamid renális clearance-e pozitív korrelációt mutatott a kreatinin clearance-szel. 20 ml/perc alatti kreatinin-clearance-t mutató betegeknél a zonisamid plazma AUC-értéke 35%-kal emelkedett (lásd még 4.2 pont).

Csökkent májfunkciójú betegek: Csökkent májfunkciójú betegeknél a zonisamid farmakokinetikáját még nem tanulmányozták megfelelő mértékben.

Időskorúak: A fiatalok (21-40 évesek) és az időskorúak (65-75 évesek) között nem figyeltek meg klinikailag jelentős farmakokinetikai különbségeket.

Gyermekek és serdülők (5-18 évesek): A rendelkezésre álló korlátozott adatok azt mutatják, hogy megosztva adott napi 1, 7 vagy 12 mg/kg-os dózissal dinamikus egyensúlyi állapotú gyógyszerszintre beállított gyermekeknél és serdülőknél a testsúlyra történő korrekció elvégzése után a farmakokinetika hasonló a felnőtteknél megfigyelthez.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Klinikai vizsgálatok során nem észlelt, a fokozott anyagcserével kapcsolatos májelváltozásokat (magnagyobbodás, sötétbarna elszíneződés, a hepatocyták enyhe magnagyobbodása a citoplazmában koncentrikus lamelláris testekkel és citoplazmás vakuolizációval) mutattak ki kutyával végzett kísérletekben, a klinikaihoz hasonló expozíciós szinteknél.

A zonisamid nem mutatott sem genotoxikus, sem karcinogén hatást.

A zonisamid az emberben alkalmazotthoz hasonló, vagy annál alacsonyabb terápiás dózissal és anyai plazmakoncentrációnál egérben, patkányban és kutyában fejlődési rendellenességeket, majmokban pedig embrióelhalást okozott, ha az alkalmazás az organogenesis idejére esett.

Egy fiatal patkányoknál, ismételt adagok orális alkalmazásával végzett toxicitási vizsgálat során a testtömeg csökkenését, valamint a vese kórszövetében, a klinikai patológiai paraméterekben és a viselkedésben bekövetkezett változásokat észlelték a maximális ajánlott adagnál gyermekeknél megfigyelthez hasonló expozíciós szintek mellett. A vese kórszövetében és a klinikai patológiai paraméterekben bekövetkezett változásokat a zonisamid szénsavanhidráz-gátló hatásának tulajdonították. Ennél a dózisszintnél reverzibilisek voltak a hatások a regenerációs időszakban. Magasabb dózisszintnél (a terápiás expozícióhoz képest két-háromszoros szisztémás expozíció) a vese kórszöveti elváltozásai súlyosabbak voltak, és csak részben voltak reverzibilisek. A fiatal

patkányoknál megfigyelt legtöbb mellékhatás hasonló volt a zoniszamiddal felnőtt patkányoknál, ismételt dózisok alkalmazásával végzett toxicitási vizsgálatok során észleltekhöz, de renalis tubularis hyalincseppeket és átmeneti hyperplasiát csak a fiatal patkányokkal végzett vizsgálat során figyeltek meg. Ennél a magasabb dózisszintnél fiatal patkányok esetében csökkenés mutatkozott a növekedési, tanulási és fejlődési paraméterekben. Ezekről a hatásokról úgy vélték, hogy valószínűleg a testtömeg-csökkenésnek és a zoniszamid maximális tolerált dózisa mellett jelentkező felerősödött farmakológiai hatásoknak tulajdoníthatók.

Patkányoknál a maximális humán terápiás dózissal megegyező expozíciós szintek mellett kevesebb sárgatestet és beágyazódási területet figyeltek meg, háromszor magasabb expozíciós szintek mellett pedig szabálytalan ösztrusciklust és az élő magzatok számának csökkenését észlelték.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma

Mikrokristályos cellulóz
Hidrogénezett növényi olaj (szójabab eredetű)
Nátrium-laurilszulfát

A kapszulaburok összetevői

Zselatin
Titán-dioxid (E171)
Allura red AC (E129)
Sunset yellow FCF (E110)
Sella
Propilénglikol
Kálium-hidroxid
Fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PVDC/alumínium buborékcsoomagolás 28, 56, 84, 98 és 196 kemény kapszulát tartalmazó csomagokban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2005.03.10.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009.12.21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT
KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS
KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Zonegran kemény kapszula:

Eisai Manufacturing Ltd
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN
Egyesült Királyság

Vagy

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zonegran 25 mg kemény kapszula
zoniszamid

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

25 mg zonisamid kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Hidrogénezett növényi olaj (szójabab eredetű)

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 kemény kapszula
28 kemény kapszula
56 kemény kapszula
84 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Zonegran 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Buborécsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zonegran 25 mg kemény kapszula
zoniszamid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Eisai

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zonegran 50 mg kemény kapszula
zoniszamid

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

50 mg zonisamid kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Hidrogénezett növényi olaj (szójabab eredetű)

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 kemény kapszula
28 kemény kapszula
56 kemény kapszula
84 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Zonegran 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Buborécsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zonegran 50 mg kemény kapszula
zoniszamid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Eisai

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zonegran 100 mg kemény kapszula
zoniszamid

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

100 mg zonisamid kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Hidrogénezett növényi olajat (szójabab eredetű), valamint sunset yellow FCF (E110) és alluravörös AC (E129) színezékeket is tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 kemény kapszula
56 kemény kapszula
84 kemény kapszula
98 kemény kapszula
196 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Zonegran 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Buborécsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zonegran 100 mg kemény kapszula
zoniszamid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Eisai

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Zonegran 25 mg, 50 mg és 100 mg kemény kapszula zoniszamid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Zonegran és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zonegran szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Zonegran-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zonegran-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Zonegran és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Zonegran a zoniszamid hatóanyagot tartalmazza, és epilepszia ellenes gyógyszerként alkalmazzák.

A Zonegran olyan, az agy egy részét érintő (részleges) rohamok kezelésére alkalmazható, melyeket követhetnek az agy egészét érintő rohamok (másodlagos generalizáció).

A Zonegran alkalmazható:

- önmagában rohamok kezelésére felnőtteknél.
- más, epilepsziellenes gyógyszerekkel rohamok kezelésére felnőtteknél, serdülőknél, valamint 6 éves és idősebb gyermekeknél.

2. Tudnivalók a Zonegran szedése előtt

Ne szedje a Zonegran-t

- ha allergiás a zoniszamidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás egyéb szulfonamid típusú gyógyszerekre, például a szulfonamid antibiotikumokra, a tiazid típusú vízhajtókra, illetve a cukorbetegség kezelésére szolgáló, szulfanilurea típusú szerekre.
- ha allergiás a földimogyoróra vagy a szójára, ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zonegran olyan gyógyszer csoportba (szulfonamidok) tartozik, amelyek súlyos allergiás reakciókat, súlyos bőrkiütést és vérképzőszervi rendellenességeket okozhatnak. Ezek nagyon ritkán végzetesek lehetnek (lásd a 4. Lehetséges mellékhatások című pontot).

A Zonegran-kezeléssel kapcsolatosan súlyos bőrkiütések fordulnak elő, beleértve a Stevens-Johnson-szindróma eseteit is.

A Zonegran szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- 12 évesnél fiatalabb gyermek esetén, mivel ebben az esetben *fokozottabb a csökkent verejtékezés, a hőguta, a tüdőgyulladás és a májproblémák* kialakulásának kockázata. 6 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem javasolt a Zonegran alkalmazása.
- ha időskorú, mert lehetséges, hogy módosítani kell Zonegran adagját, és nagyobb valószínűséggel alakulhat ki Önnél allergiás reakció, súlyos bőrkiütés, a lábak és a lábszárak dagadása vagy viszketés a Zonegran szedése alatt (lásd a 4. Lehetséges mellékhatások pont alatt).
- ha májproblémái vannak, mert lehetséges, hogy módosítani kell az Ön Zonegran adagját.
- ha szembetegsége van, például zöldhályog (glaukoma).
- ha veseproblémái vannak, mert lehetséges, hogy módosítani kell az Ön Zonegran adagját.
- ha korábban veseköve volt, mert ebben az esetben fokozottan fennáll a kockázata annak, hogy veséjében még több vesekő keletkezik. **A vesekőképződés kockázatának csökkentésére igyon elegendő vizet.**
- ha olyan helyen él vagy nyaral, ahol meleg az idő. A Zonegran hatására előfordulhat, hogy kevesebbet izzad, ami testhőmérsékletének emelkedéséhez vezethet. **A túlmelegedés kockázatának csökkentésére igyon elegendő vizet, és tartózkodjon hűvös helyen.**
- ha alultáplált, vagy ha sokat fogyott, mert a Zonegran további súlyvesztést okozhat. Tájékoztassa erről kezelőorvosát, mert lehetséges, hogy testsúlyát folyamatosan ellenőrizni kell.
- ha terhes vagy teherbe eshet (további információért lásd a „Terhesség, szoptatás és termékenység” című szakaszt).

Ha a fenti tünetek bármelyike érvényes Önre, tájékoztassa erről kezelőorvosát a Zonegran szedésének megkezdése előtt.

Gyermekek és serdülők

Beszéljen kezelőorvosával az alábbi kockázatokról:

A túlhevülés és kiszáradás megelőzése gyermekeknél

Előfordulhat, hogy a Zonegran hatására gyermekeknél csökken a verejték mennyisége, és túlmelegszik a szervezet, ami – ha nem kezelik – agykárosodáshoz és halálhoz vezethet. A gyermekek fokozottabb kockázatnak vannak kitéve, különösen meleg időben.

Ha gyermeke Zonegran-t szed:

- A gyermek maradjon hűvös helyen, különösen meleg időben;
- A gyermek kerülje a megerőltető testmozgást, különösen meleg időben;
- Itassa gyermekét rengeteg hideg vízzel;
- A gyermek ne szedje a következő gyógyszereket:

szénsavanhidráz-inhibitorok (például topiramát és acetazolamid), valamint antikolinerg hatású szerek (például klomipramin, hidroxizin, difenhidramin, haloperidol, imipramin és oxibutinin).

Ha a gyermeknek nagyon forró a bőre, és eközben keveset verejtékezik vagy egyáltalán nem verejtékezik, tudata zavarttá válik, izomgörcsök lépnek fel, vagy szaporává válik a gyermek szívverése, illetve légzése:

- Vigye gyermekét hűvös, árnyékos helyre;
- Szivaccsal nedvesítse be a gyermek bőrét hűvös (nem hideg) vízzel;
- Itassa a gyermeket hideg vízzel;
- Sürgősen forduljon orvoshoz.

- Testtömeg: Gyermeke testtömegét havonta ellenőriznie kell, és amennyiben a gyermek testtömege nem gyarapodik megfelelően, a lehető leghamarabb forduljon kezelőorvosához. A Zonegran nem javasolt alultáplált, étvágytalan gyermekek számára, 20 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekek esetében pedig óvatosan kell alkalmazni.

- A vér magasabb savszintje és vesekő kialakulása: Csökkentse ezeket a kockázatokat azzal, hogy meggyőződik róla, gyermeke elegendő vizet fogyaszt, és nem szed olyan egyéb gyógyszert, ami vesekőképződést okozhat (lásd: Egyéb gyógyszerek). Kezelőorvosa ellenőrizni fogja gyermeke vérében a bikarbonát szintjét és a veséjét (lásd még 4. pont).

Ne adja ezt a gyógyszert 6 évesnél fiatalabb gyermekeknek, mert ebben a korcsoportban nem ismert, hogy a lehetséges előnyök felülmúlják-e a kockázatokat.

Egyéb gyógyszerek és a Zonegran

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

- A Zonegran-t elővigyázatosan kell alkalmazni felnőtteknél vesekőképződésre hajlamosító egyéb gyógyszerekkel, például topiramáttal vagy acetazolammal együtt. Gyermekeknél ez a kombináció nem javasolt.
- A Zonegran esetlegesen növelheti bizonyos gyógyszerek, például a digoxin és a kinidin szintjét a vérben, emiatt előfordulhat, hogy csökkenteni kell e gyógyszerek dózísát.
- Más gyógyszerek, például a fenitoin, a karbamazepin, a fenobarbitál és a rifampicin csökkentheti a Zonegran szintjét a vérben, ami a Zonegran adagjának módosítását teheti szükségessé.

A Zonegran egyidejű bevétele étellel és itallal

A Zonegran-t étkezés közben és étkezéstől függetlenül is be lehet venni.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön fogamzóképes korú nő, megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia a Zonegran szedése alatt és az azt követő egy hónapon keresztül.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy ezt megbeszélné kezelőorvosával.

Terhesség idején csak akkor szedjen Zonegran-t, ha erre kezelőorvosa utasítja. Kutatások kimutatták, hogy az antiepileptikumot (epilepszia elleni gyógyszert) szedő nők gyermekeinél megnő a veleszületett rendellenességek kockázata. Egy kutatási vizsgálat kimutatta, hogy a terhességük alatt zoniszamiddal kezelt anyák gyermekei a születési korukhoz képest kisebbek voltak, mint a csupán lamotriginnel kezelt anyák gyermekei. Feltétlenül kérjen teljes körű tájékoztatást az epilepszia elleni zonisamid-kezelés terhesség alatti alkalmazásáról.

A Zonegran-kezelés alatt vagy a Zonegran szedésének abbahagyása után 1 hónapig nem szabad szoptatnia.

A Zonegran emberi termékenységre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok. Állatkísérletek a termékenységi jellemzőkben bekövetkezett változásokat igazoltak.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zonegran befolyásolhatja koncentrációképességét, megnyújthatja reakcióidejét és álmosító hatása lehet, különösen a kezelés kezdetén, vagy a gyógyszeradag emelését követően. Gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor fokozott óvatossággal kell eljárni, amennyiben a Zonegran ilyen hatását észleli.

Fontos információk a Zonegran egyes összetevőiről

A Zonegran sunset yellow FCF (E110) nevű sárga és alluravörös AC (E129) nevű piros színezéket tartalmaz

A 100 mg-os Zonegran kemény kapszula egy sunset yellow FCF (E110) nevű sárga és alluravörös AC (E129) nevű piros színezéket tartalmaz, amely allergiás reakciót okozhat.

A Zonegran szójaolajat tartalmaz. Ne alkalmazza a készítményt, amennyiben földimogyoró- vagy szójaallergiája van.

3. Hogyan kell szedni a Zonegran-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az ajánlott felnőtt adag

Ha önmagában szedi a Zonegran-t:

- A kezdő adag naponta egyszer 100 mg.
- Ez kéthetes időközönként maximum 100 mg-mal növelhető.
- Az ajánlott adag naponta egyszer 300 mg.

Ha más epilepsziaellenes gyógyszerrel szedi a Zonegran-t:

- A készítmény szokásos kezdő adagja napi 50 mg, két egyenlő, 25 mg-os adagban bevéve.
- Egy-két hetenként az adag 100 mg-mal emelhető.
- Az ajánlott napi adag 300 és 500 mg között van.
- Egyesek alacsonyabb adagokra is jól reagálnak. Az adag lassabban is emelhető, amennyiben mellékhatásokat észlel, ha Ön időskorú, vagy ha vese- vagy májproblémái vannak.

Alkalmazása legalább 20 kg testtömegű (6-11 éves) gyermekeknél és (12-17 éves) serdülőknél:

- A kezdő adag naponta egyszer 1 mg testtömeg-kilogrammonként.
- Az adagot egy-kéthetes időközönként testtömeg-kilogrammonként 1 mg-os lépésekben lehet növelni.
- Az ajánlott napi adag legfeljebb 55 kg-os testtömegű gyermekek számára testtömeg-kilogrammonként 6-8 mg, 55 kg-nál nagyobb testtömegű gyermekek számára pedig 300-500 mg (amelyik a kevesebb), naponta egyszer bevéve.

Például: Egy 25 kg-os gyermeknek az első héten naponta egyszer 25 mg-ot kell szednie, majd ezután minden hét elején 25 mg-mal kell emelni a napi adagot mindaddig, amíg a napi 150-200 mg-os adagot el nem éri.

Ha a Zonegran szedése során annak hatását túlzottan erősnek vagy csekélynek érzi, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

- A Zonegran kapszulát egészben, vízzel kell lenyelni.
- A kapszulákat nem szabad szétrágni.
- A Zonegran-t naponta egyszer vagy kétszer kell bevenni, a kezelőorvos utasítása szerint.
- Ha a Zonegran-t naponta kétszer szedi, a napi adag egyik felét reggel, másik felét pedig este vegye be.

Ha az előírtnál több Zonegran-t vett be

Ha lehetséges, hogy az előírtnál több Zonegran-t vett be, azonnal értesítse egyik gondozóját (rokonát vagy barátját), kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, vagy jelentkezzen a legközelebbi kórház sürgősségi osztályán, ahova gyógyszerét is vigye magával. Elálmosodhat és eszméletét vesztheti. Hányinger, gyomorfájás, izomrángás, szemmozgások, ájulásérzés, a szívverés lelassulása, a légzés és a veseműködés romlása is előfordulhat. Ilyenkor ne próbáljon meg autót vezetni.

Ha elfelejtette bevenni a Zonegran-t

- Ha elfelejtett bevenni egy adagot, ne aggódjon: vegye be a következő adagot akkor, amikor itt van az ideje.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Zonegran szedését

- A Zonegran hosszan tartó szedésre szánt gyógyszer. Ne csökkentse a gyógyszeradagot, ill. a gyógyszer szedését ne hagyja abba, kivéve, ha kezelőorvosa ezt így rendeli.
- Amennyiben a kezelőorvosa azt tanácsolja, hogy hagyja abba a Zonegran szedését, az adagot fokozatosan fogják csökkenteni, hogy ezáltal csökkenjen a rohamok gyakoribbá válásának kockázata.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Zonegran azon gyógyszerek csoportjába (szulfonamidok) tartozik, melyek súlyos allergiás reakciókat, súlyos bőrkiütést és vérképzőszervi zavarokat okozhatnak, amelyek nagyon ritkán végzetesek lehetnek.

Haladéktalanul keresse fel kezelőorvosát:

- ha légzési nehézségei vannak, ha megdagad az arca, az ajka vagy a nyelve, ha súlyos bőrkiütést kap, mert ezek a tünetek arra utalhatnak, hogy súlyos allergiás reakció lépett fel Önnél.
- ha túlmelegedés jeleit tapasztalja – magas testhőmérséklet, ennek ellenére kis mértékű verejtékezés vagy a verejtékezés teljes hiánya, szapora szívverés és légzés, izomgörcsök és zavartság.
- ha öngyilkossággal vagy önkárosítással kapcsolatos gondolatai vannak. Antiepileptikumokkal – például Zonegran-nal – kezelteknél kis számban öngyilkossági illetve önkárosítási gondolatok fordultak elő.
- ha izomfájdalmi vannak, vagy gyengének érzi magát, mert ezek a tünetek kóros izomleépülés jelei lehetnek, mely veseproblémákhoz vezethet.
- ha hirtelen fájdalom lép fel a hátában vagy a gyomrában, vizeleti fájdalmi vannak vagy vért észlel vizeletében, mert ez vesekőképződésre utalhat.
- ha a Zonegran szedése során szemtünetei jelentkeznek, például szemfájdalom vagy homályos látás.

A lehető leggyorsabban keresse fel kezelőorvosát:

- ha megmagyarázhatatlan bőrkiütést észlel, mert ebből még súlyosabb bőrkiütés vagy bőrhámlás alakulhat ki.
- ha szokatlan fáradtságot érez, ha fáj a torka, megdagadtak a nyirokcsomói, vagy ha azt veszi észre, hogy a testén könnyen képződik véraláfutás, mert ez vérképzőszervi betegség jele lehet.
- ha a vér emelkedett savszintjének jelei állnak fenn - fejfájás, álmoság, légszomj és étvágytalanság. Ezt kezelőorvosának ellenőriznie vagy kezelnie kell.

Kezelőorvosa ilyenkor a Zonegran-kezelés abbahagyása mellett dönthet.

A Zonegran leggyakoribb mellékhatásai enyhék. Ezek a kezelés első hónapjában lépnek fel, és a kezelés folytatásával általában mérséklődnek. 6-17 éves gyermekeknél a mellékhatások megegyeztek az alábbiakban ismertetett mellékhatásokkal, a következők kivételével: tüdőgyulladás, kiszáradás, csökkent verejtékezés (gyakori) és kóros májenzimszintek (nem gyakori).

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- izgatottság, ingerlékenység, zavartság, depresszió
- mozgáskoordinációs zavar, szédülés, feledékenység, álmoság, kettős látás
- étvágytalanság, csökkent bikarbonátszint a vérben (a vér savasodását megakadályozó anyag)

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- alvászavar, különös vagy szokatlan gondolatok szorongás vagy érzélgősség.
- lelassult gondolkodás, koncentrációképesség elvesztése, beszédzavarok, szokatlan érzés a bőrön (bizsergő/égő érzés), remegés, akaratlan szemmozgások.
- vesekő.
- bőrkéreg, viszketés, allergiás reakciók, láz, fáradtság, influenzaszerű tünetek, hajhullás.
- véraláfutás (sérült erekből kiszivárgó vér által okozott kis mértékű bőr alatti bevezetés).
- testsúlycsökkenés, hányinger, emésztési zavar, gyomorfájás, hasmenés (laza széklet), székrekedés.
- a lábak és a lábszárak dagadása.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- düh, agresszió, öngyilkossági gondolatok, öngyilkossági kísérlet.
- hányás.
- epehólyag-gyulladás, epekő.
- húgyúti kő.
- a tüdő fertőzése/gyulladása és húgyúti fertőzések.
- alacsony káliumszint a vérben, görcsök/görcsrohamok.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hallucinációk, emlékezetvesztés, kóma, neuroleptikus malignus szindróma (mozgásképtelenség, izzadás, láz, vizeletvisszatartási képtelenség), sztátusz epileptikus (hosszan tartó vagy ismétlődő görcsrohamok).
- légzési zavarok, légszomj, tüdőgyulladás.
- hasnyálmirigy-gyulladás (erős fájdalmak gyomor- vagy háttájékon).
- májproblémák, veseelégtelenség, emelkedett kreatininszint a vérben (az a salakanyag, amit normális körülmények között a veséknek kell eltávolítaniuk).
- súlyos bőrkéreg vagy bőrhámás (ugyanakkor rosszul érezheti magát vagy lázas lehet).
- kóros izomleépülés (izomfájdalmat vagy -gyengeséget érezhet), ami veseproblémákhoz vezethet.
- nyirokcsomó-duzzanat, vércéltérések (vérszám csökkenés, amely megkönnyíti a fertőzések kialakulását és előfordulhat, hogy sápadt, fáradékony vagy lázas lesz, vagy hogy könnyebben alakulnak ki véraláfutások).
- verejtékezés csökkenése, hóguta.
- zöldhályog (glaukoma), ami a szemben áramló folyadék útjának elzáródását jelenti, és emelkedett szemelnyomást idéz elő. Szemfájdalom, homályos látás vagy csökkent látás jelentkezhet, ami zöldhályog jele lehet.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zonegran-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborécsomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Ne használja fel a gyógyszert, ha bármilyen sérülést észlel a kapszulákon, a buboréksomagoláson, a dobozon vagy a gyógyszeren a megromlás látható jeleit észleli. Ilyenkor adja vissza a gyógyszert gyógyszerésznének.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészt, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zonegran?

A Zonegran hatóanyaga a zonisamid.

A Zonegran 25 mg kemény kapszula 25 mg zonisamidot tartalmaz. A Zonegran 50 mg kemény kapszula 50 mg zonisamidot tartalmaz. A Zonegran 100 mg kemény kapszula 100 mg zonisamidot tartalmaz.

- A kapszula a következő egyéb összetevőket tartalmazza: mikrokristályos cellulóz, hidrogénezett növényi olaj (szőjabab eredetű) és nátrium-laurilszulfát.
- A kapszulahéj összetevői: zselatin, titán-dioxid (E171), sellak, propilénglikol, kálium-hidroxid, fekete vas-oxid (E172). A 100 mg-os kapszula anyaga ezenkívül sunset yellow FCF-et (E110) és allura vöröset (E129) is tartalmaz.

A sunset yellow FCF (E110) és az alluravörös AC (E129), valamint a hidrogénezett növényi olaj (szőjabab eredetű) segédanyagokról lásd a 2. pontban található fontos információkat.

Milyen a Zonegran külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- A Zonegran 25 mg kemény kapszula alsó része átlátszatlan, fehér színű, felső része átlátszatlan, fehér színű, és a kapszula fekete színű márkajellel, valamint „ZONEGRAN 25” jelöléssel van ellátva.
- A Zonegran 50 mg kemény kapszula alsó része átlátszatlan, fehér színű, felső része átlátszatlan, szürke színű, és a kapszula fekete színű márkajellel, valamint „ZONEGRAN 50” jelöléssel van ellátva.
- A Zonegran 100 mg kemény kapszula alsó része átlátszatlan, fehér színű, felső része átlátszatlan, vörös színű, és a kapszula fekete színű márkajellel, valamint „ZONEGRAN 100” jelöléssel van ellátva.

A Zonegran kapszula buboréksomagolásban kapható, dobozonként:

- 25 mg: 14, 28, 56 és 84 kapszula
- 50 mg: 14, 28, 56 és 84 kapszula
- 100 mg: 28, 56, 84, 98 és 196 kapszula.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

E-mail: medinfo_de@eisai.net

Gyártó

Eisai Manufacturing Ltd, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Egyesült Királyság.

Vagy

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Eisai SA/NV
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

България

Eisai GmbH
Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50
(Германия)

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Arriani Pharmaceutical S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España

Eisai Farmacéutica, S.A.
Tel: + (34) 91 455 94 55

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Eisai SA/NV
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Ewopharma Hungary Ltd.
Tel: +36 1 200 46 50

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 2277 8000

Nederland

Eisai B.V.
Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Eisai Farmacêtica, Unipessoal Lda
Tel: + 351 214 875 540

România

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

Slovenija

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

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)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.