

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zonisamide Mylan 25 mg tvrdé tobolky
Zonisamide Mylan 50 mg tvrdé tobolky
Zonisamide Mylan 100 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Zonisamide Mylan 25 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje zonisamidum 25 mg.

Zonisamide Mylan 50 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje zonisamidum 50 mg.

Zonisamide Mylan 100 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje zonisamidum 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Zonisamide Mylan 25 mg tvrdé tobolky

Tvrdá tobolka s bílým neprůhledným tělem a bílým neprůhledným víčkem, označená černým nápisem ‚Z 25‘, obsahující bílý nebo téměř bílý prášek. Tvrdá tobolka měří na délku přibližně 14,4 mm.

Zonisamide Mylan 50 mg tvrdé tobolky

Tvrdá tobolka s bílým neprůhledným tělem a bílým neprůhledným víčkem, označená červeným nápisem ‚Z 50‘, obsahující bílý nebo téměř bílý prášek. Tvrdá tobolka měří na délku přibližně 15,8 mm.

Zonisamide Mylan 100 mg tvrdé tobolky

Tvrdá tobolka s bílým neprůhledným tělem a bílým neprůhledným víčkem, označená černým nápisem ‚Z 100‘, obsahující bílý nebo téměř bílý prášek. Tvrdá tobolka měří na délku přibližně 19,3 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zonisamide Mylan je indikován jako:

- o monoterapie k léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou epilepsií (viz bod 5.1);
- o přídatná terapie k léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 6 let a starších.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování – dospělí

Zvyšování dávek a jejich udržování

Zonisamide Mylan lze užívat v monoterapii nebo přidat ke stávající terapii u dospělých pacientů. Dávka se má titrovat na základě klinického účinku. Doporučené zvyšování a udržování dávek je uvedeno v tabulce č. 1. Někteří pacienti, zejména ti, kteří neužívají léčiva indukující CYP3A4, mohou reagovat na dávky nižší.

Vysazení

Pokud má být léčba přípravkem Zonisamide Mylan ukončena, má být vysazován postupně (viz bod 4.4). V klinických studiích u dospělých pacientů se používalo snížení dávky o 100 mg v týdenních intervalech se souběžnou úpravou dávek dalších antiepileptik (pokud to bylo nezbytné).

Tabulka č. 1 Dospělí pacienti – doporučené schéma zvyšování dávek a jejich udržování

Léčebné schéma	Fáze titrace			Obvyklá udržovací dávka
	1. + 2. týden	3. + 4. týden	5. + 6. týden	
Monoterapie – nově diagnostikovaní dospělí pacienti	100 mg/den (jednou denně)	200 mg/den (jednou denně)	300 mg/den (jednou denně)	300 mg denně (jednou denně). Při potřebě vyšších dávek: zvyšování ve dvoutýdenních intervalech v přírůstcích 100 mg až na maximum 500 mg.
Přidatná terapie – s léčivy indukujícími CYP3A4 (viz bod 4.5)	1. týden 50 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	2. týden 100 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	3. až 5. týden Zvyšování v týdenních intervalech v přírůstcích 100 mg	300 až 500 mg denně (jednou denně nebo rozděleno do dvou dávek).
– bez léčiv indukujících CYP3A4 nebo s poruchou funkce ledvin nebo jater	1. + 2. týden 50 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	3. + 4. týden 100 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	5. až 10. týden Zvyšování ve dvoutýdenních intervalech v přírůstcích až 100 mg	300 až 500 mg denně (jednou denně nebo rozděleno do dvou dávek). Někteří pacienti mohou odpovídat na nižší dávky.

Všeobecná doporučení týkající se dávkování přípravku Zonisamide Mylan u zvláštních populací pacientů

Pediatrická populace (ve věku 6 let a starší)

Zvyšování dávek a jejich udržování

U pediatrických pacientů ve věku 6 let a starších je nutné Zonisamide Mylan přidat ke stávající terapii. Dávka se má titrovat na základě klinického účinku. Doporučené zvyšování a udržování dávek je uvedeno v tabulce č. 2. Někteří pacienti, zejména ti, kteří neužívají léčiva indukující CYP3A4, mohou reagovat na dávky nižší.

Lékaři mají upozornit pediatrické pacienty a jejich rodiče/pečovatele na výstražný rámeček pro pacienta (v příbalové informaci) týkající se prevence úpalu (viz bod 4.4: Pediatrická populace).

Tabulka č. 2 Pediatrická populace (ve věku 6 let a starší) – doporučené schéma zvyšování dávek a jejich udržování

Léčebné schéma	Fáze titrace		Obvyklá udržovací dávka	
	1. týden	2. až 8. týden	Pacienti s hmotností 20 až 55 kg ^a	Pacienti s hmotností > 55 kg
Přídavná terapie – s léčivy indukujícími CYP3A4 (viz bod 4.5)	1 mg/kg/den (jednou denně)	Zvyšování v týdenních intervalech v přírůstcích 1 mg/kg	6 až 8 mg/kg/den (jednou denně)	300–500 mg/den (jednou denně)
– bez léčiv indukujících CYP3A4	1. + 2. týden 1 mg/kg/den (jednou denně)	≥ 3. týden Zvyšování v dvoutýdenních intervalech v přírůstcích 1 mg/kg	6 až 8 mg/kg/den (jednou denně)	300–500 mg/den (jednou denně)

Poznámka:

- a. Aby bylo zajištěno dosažení terapeutické dávky, je nutné sledovat hmotnost dítěte a při změnách hmotnosti u pacientů s hmotností až do 55 kg upravit dávku. Schéma dávkování je 6–8 mg/kg/den až do maximální dávky 500 mg/den.

Bezpečnost a účinnost zonisamidu u dětí ve věku do 6 let nebo s hmotností nižší než 20 kg nebyla dosud stanovena.

Klinické studie poskytují omezené údaje o pacientech s tělesnou hmotností nižší než 20 kg. Proto se děti ve věku 6 let a starší s tělesnou hmotností nižší než 20 kg mají léčit opatrně.

Za použití komerčně dostupných sil tobolek zonisamidu není vždy možné přesně docílit vypočítané dávky. V těchto případech se proto doporučuje zaokrouhlit celkovou dávku zonisamidu nahoru nebo dolů na nejbližší možnou dávku, které lze dosáhnout za použití komerčně dostupných sil tobolek přípravku Zonegran (25 mg, 50 mg a 100 mg).

Vysazení

Pokud má být léčba zonisamidem ukončena, má být vysazován postupně (viz bod 4.4). V klinických studiích u pediatrických pacientů se titrace dávky směrem dolů uskutečnila snižováním dávky v týdenních intervalech o 2 mg/kg (tj. v souladu se schématem uvedeným v tabulce č. 3).

Tabulka č. 3 Pediatrická populace (ve věku 6 let a starší) – doporučené schéma titrace směrem dolů

Hmotnost	Snižování v týdenních intervalech o:
20–28 kg	25 až 50 mg/den*
29–41 kg	50 až 75 mg/den*
42–55 kg	100 mg/den*
> 55 kg	100 mg/den*

* Všechny dávky se podávají jednou denně.

Starší pacienti

Při zahájení léčby u starších pacientů je třeba postupovat opatrně, protože jsou k dispozici jen omezené informace o použití zonisamidu u těchto pacientů. Předepisující lékaři mají rovněž vzít v úvahu bezpečnostní profil zonisamidu (viz bod 4.8).

Porucha funkce ledvin

Léčbu pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba provádět s nezbytnou opatrností, protože o použití přípravku Zonisamide Mylan u těchto pacientů jsou k dispozici jen omezené informace a může být

zapotřebí pomalejší titrace přípravku Zonisamide Mylan. Protože se zonisamid a jeho metabolity vylučují ledvinami, má být vysazen u pacientů, u nichž dojde k akutnímu renálnímu selhání nebo kde bude pozorováno klinicky významné trvalé zvýšení kreatininu v séru.

U osob s poruchou funkce ledvin byla renální clearance jednotlivých dávek zonisamidu v pozitivní korelaci s clearance kreatininu. Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací zonisamidu byla vyšší o 35 % u osob s clearance kreatininu < 20 ml/min.

Porucha funkce jater

Použití u pacientů s poruchou funkce jater nebylo studováno. Proto se použití u pacientů s těžkou poruchou jater nedoporučuje. Při léčbě pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater se musí postupovat opatrně a může být nezbytná pomalejší titrace přípravku Zonisamide Mylan.

Způsob podání

Zonisamide Mylan tvrdé tobolky se užívají perorálně.

Vliv stravy

Zonisamide Mylan se může užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na sulfonamidy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nevysvětlená vyrážka

V souvislosti s léčbou zonisamidem se vyskytují závažné vyrážky, včetně případů Stevens-Johnsonova syndromu.

Je nutno zvážit vysazení zonisamidu u pacientů, u nichž se objeví jinak nevysvětlený exantém. Všichni pacienti, u nichž se objeví vyrážka během užívání zonisamidu, musí být pod pečlivým dohledem a zvýšená pozornost a opatrnost musí být věnována těm pacientům, kteří užívají současně jiná antiepileptika, jež mohou nezávisle (sama o sobě) vyvolávat kožní exantémy.

Záchvaty z vysazení

V souladu se současnou klinickou praxí se vysazení zonisamidu u pacientů s epilepsií musí provádět postupným snižováním dávky, aby se snížila možnost záchvatů z vysazení přípravku. Neexistují dostatečné údaje o vysazení doprovodných antiepileptických léků, jakmile bylo dosaženo kontroly nad záchvaty pomocí zonisamidu v situaci, kdy k nim byl přidáván, aby bylo dosaženo monoterapie zonisamidem. Proto se musí vysazení doprovodných antiepileptických léčivých přípravků provádět opatrně.

Reakce na sulfonamid

Zonisamid je derivátem benzisoxazolu, který obsahuje sulfonamidovou skupinu. Závažné, imunitně vzniklé nežádoucí reakce, které jsou spojovány s léčivými přípravky obsahujícími sulfonamidovou skupinu, zahrnují exantém, alergickou reakci a závažné hematologické poruchy včetně aplastické anémie, která může být ve velmi vzácných případech fatální.

Byly hlášeny případy agranulocytózy, trombocytopenie, leukopenie, aplastické anémie, pancytopenie a leukocytózy. K posouzení případné souvislosti mezi dávkováním a dobou trvání léčby a těmito účinky není dostatek informací.

Akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

U dospělých a pediatrických pacientů, kterým byl podáván zonisamid, byl hlášen syndrom akutní myopie provázený sekundárním glaukomem s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují akutní nástup

snížené zrakové ostrosti a/nebo bolest oka. Oftalmologické nálezy mohou zahrnovat myopii, snižování hloubky přední komory, oční hyperemii (zarudnutí) a zvýšený nitrooční tlak. Tento syndrom může souviset se supraciliární efuzí, jejímž důsledkem je přední dislokace čočky a duhovky, a se sekundárním glaukomem s uzavřeným úhlem. Příznaky se mohou vyskytnout v řádu hodin až týdnů od začátku léčby. Léčba zahrnuje ukončení podávání zonisamidu tak rychle, jak je to dle úsudku ošetřujícího lékaře možné, a příslušná opatření na snížení nitroočního tlaku. Neléčený zvýšený nitrooční tlak jakéhokoliv původu může vést k závažným následkům, včetně trvalé ztráty zraku. Při léčbě pacientů s poruchami oka v anamnéze je třeba při léčbě zonisamidem postupovat s opatrností.

Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptickými přípravky v různých indikacích byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Rovněž metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií antiepileptických léčivých přípravků ukázala na mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupné údaje nevylučují možnost zvýšeného rizika u zonisamidu.

Proto je nutné u pacientů monitorovat příznaky sebevražedných myšlenek a chování a zvážit vhodnou léčbu. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) musí být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou péči, objeví-li se známky sebevražedných myšlenek a chování.

Ledvinové kameny

U některých pacientů, zejména u pacientů s predispozicí k nefrolitiáze, může být zvýšené riziko tvorby ledvinových kamenů a výskytu s tím spojených známek a příznaků, např. ledvinové koliky, bolesti ledvin nebo bolesti v boku. Nefrolitiáza může vést k chronickému poškození ledvin. Mezi rizikové faktory nefrolitiázy patří dřívější tvorba kamenů a nefrolitiáza a hyperkalciurie v rodinné anamnéze. Žádný z těchto rizikových faktorů není spolehlivým prediktorem tvorby kamenů v průběhu léčby zonisamidem. Dále mohou být vystaveni zvýšenému riziku pacienti užívající jiná léčiva spojená s nefrolitiázou. Zvýšený příjem tekutin a výdej moči může napomoci při snížení rizika tvorby kamenů, zejména u pacientů s predisponujícími rizikovými faktory.

Metabolická acidóza

S léčbou zonisamidem je spojena hyperchloremická non-anion gap metabolická acidóza (tj. snížení sérových bikarbonátů pod normální referenční rozmezí při absenci chronické respirační alkalózy). Tato metabolická acidóza je způsobena ztrátou bikarbonátů ledvinami v důsledku inhibičního účinku zonisamidu na karboanhydrázu. Taková nerovnováha elektrolytů byla pozorována při užívání zonisamidu v placebem kontrolovaných klinických studiích a v postmarketingovém období. Metabolická acidóza vyvolaná zonisamidem se zpravidla vyskytuje při počáteční léčbě, nicméně objevit se může kdykoliv během léčby. Úbytky bikarbonátů jsou obvykle nízké až střední (průměrný pokles zhruba 3,5 mEq/l při denních dávkách 300 mg u dospělých), vzácně se u pacientů mohou objevit závažnější úbytky. Podmínky nebo terapie, které jsou predispozicí pro acidózu (jako onemocnění ledvin, těžké respirační poruchy, status epilepticus, průjem, chirurgické zákroky, ketogenní dieta nebo léčivé přípravky), mohou přispívat k účinku zonisamidu na snížení bikarbonátů.

Riziko metabolické acidózy způsobené zonisamidem se jeví jako častější a závažnější u mladších pacientů. U pacientů léčených zonisamidem, u nichž jsou přítomny okolnosti, které mohou zvýšit riziko acidózy, nebo u nichž existuje zvýšené riziko nežádoucích následků metabolické acidózy a u pacientů s příznaky ukazujícími na metabolickou acidózu, je třeba provést patřičné vyšetření a monitoraci sérového bikarbonátu. Pokud se metabolická acidóza rozvine a přetrvává, je třeba zvážit snížení dávky nebo přerušování léčby zonisamidem (za použití postupného vysazování nebo snižování terapeutických dávek), protože by se mohla vyvinout osteopenie.

Pokud je učiněno rozhodnutí pokračovat u pacienta s léčbou zonisamidem navzdory přetrvávající metabolické acidóze, je třeba zvážit alkalizující léčbu.

Při podávání zonisamidu dospělým pacientům, kteří jsou současně léčeni inhibitory karboanhydrázy, například topiramátem nebo acetazolamidem, by se mělo postupovat opatrně, protože neexistuje dostatek údajů pro vyloučení farmakodynamické interakce (viz také bod 4.4 Pediatrická populace a bod 4.5).

Úpal

Zvláště u pediatrických pacientů byly hlášeny případy sníženého pocení a zvýšené tělesné teploty (celé upozornění je uvedeno v bodě 4.4 Pediatrická populace). U dospělých pacientů je nutné postupovat opatrně v případě, kdy je zonisamid předepisován s jinými léčivými přípravky, které pacienty činí náchylné k potížím spojeným s působením tepla; do této skupiny patří inhibitory karboanhydrázy a léčivé přípravky s anticholinergní aktivitou (viz také bod 4.4 Pediatrická populace).

Pankreatitida

U pacientů užívajících zonisamid, u nichž se objevily klinické známky a příznaky pankreatitidy, se doporučuje sledovat hladiny pankreatické lipázy a amylázy. Jestliže je pankreatitida zjevná, přičemž neexistuje další zřejmá příčina, doporučuje se zvážit vysazení zonisamidu a zahájit příslušnou léčbu.

Rhabdomyolýza

U pacientů užívajících zonisamid, u nichž se objevují silné bolesti svalů a/nebo slabost za přítomnosti či nepřítomnosti horečky, se doporučuje, aby byly vyhodnoceny markery poškození svalů, včetně sérových hladin kreatinfosfokinázy a aldolázy. Jsou-li zvýšeny, přičemž neexistuje další zřejmá příčina, například trauma nebo záchvaty grand mal, doporučuje se zvážit vysazení zonisamidu a zahájit příslušnou léčbu.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby zonisamidem a ještě po dobu jednoho měsíce po ukončení terapie účinnou antikoncepci (viz bod 4.6). Zonisamid smí být podáván ženám ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pouze pokud je to nezbytně nutné, a pouze v případě, kdy se potenciální prospěch považuje za takový, aby ospravedlnil riziko pro plod. Ženy ve fertilním věku mají být poučeny odborným lékařem ohledně možných účinků zonisamidu na plod a před započtím léčby mají být s pacientkou projednána tato rizika v poměru k výhodám. Ženy, které plánují otěhotnět, mají navštívit svého odborného lékaře, aby přehodnotil léčbu zonisamidem a zvážil jiné možnosti léčby. Lékaři léčící pacientky zonisamidem mají zajistit, aby byly tyto pacientky plně informovány o nutnosti používat odpovídající účinnou antikoncepci, a na základě svého klinického úsudku rozhodnout, zda jsou perorální kontraceptiva nebo složky perorálních kontraceptiv adekvátní pro daný klinický stav každé pacientky.

Tělesná hmotnost

Zonisamid může způsobit pokles tělesné hmotnosti. Jestliže pacient ztrácí tělesnou hmotnost nebo má podváhu během užívání tohoto léku, je možné uvažovat o potravinovém doplňku nebo zvýšení příjmu potravy. Pokud dojde k podstatnému nežádoucímu úbytku tělesné hmotnosti, má se zvážit vysazení zonisamidu. Pokles tělesné hmotnosti je potenciálně závažnější u dětí (viz bod 4.4 Pediatrická populace).

Pediatrická populace

Upozornění a opatření uvedená výše lze uplatnit také u dospívajících a pediatrických pacientů. Upozornění a opatření uvedená níže jsou důležitější pro pediatrické a dospívající pacienty.

Úpal a dehydratace

Prevence přehřátí a dehydratace u dětí

Zonisamid může u dětí způsobovat snížené pocení a přehřátí. Pokud se tento stav neléčí, může vést k poškození mozku a úmrtí dítěte. Děti jsou nejvíce ohroženy zvláště za horkého počasí.

Jestliže dítě užívá zonisamid:

- je třeba dítě ochlazovat, zvláště za horkého počasí,
- dítě se musí vyvarovat velké fyzické zátěže, zvláště za horkého počasí,
- dítě musí pít velké množství studené vody,
- dítě nesmí užívat žádné z těchto léků:

inhibitory karboanhydrázy (např. topiramát a acetazolamid) a anticholinergní látky (např. klomipramin, hydroxyzin, difenhydramin, haloperidol, imipramin, oxybutynin).

JESTLIŽE SE U DÍTĚTE VYSKYTNE KTERÝKOLI Z NÍŽE UVEDENÝCH PŘÍZNAKŮ, JE NUTNÉ OKAMŽITĚ VYHLEDAT LÉKAŘSKOU PÉČI:

Kůže je na dotek velmi horká a dítě se potí málo nebo vůbec, nebo dítě začne být zmatené, má svalové křeče, rychleji mu tluče srdce nebo zrychleně dýchá.

- Odved'te dítě na chladné, stinné místo.
- Chlad'te kůži dítěte vodou.
- Dejte dítěti napít studené vody.

Zvláště u pediatrických pacientů byly hlášeny případy sníženého pocení a zvýšené tělesné teploty. V některých případech byl diagnostikován úpal vyžadující hospitalizaci. Byl hlášen úpal vyžadující hospitalizaci s následkem smrti. Většina těchto případů byla hlášena v obdobích teplého počasí. Lékaři musí pacienty a jejich pečovatele informovat o potenciální závažnosti úpalu, o situacích, v nichž může k přehřátí dojít, a také o krocích, které je nutné podniknout v případě výskytu jakýchkoli známek či příznaků. Je nutné varovat pacienty nebo osoby, jež o ně pečují, aby udržovali hydrataci organismu, vyvarovali se působení nadměrných teplot a namáhavé fyzické činnosti v závislosti na stavu pacienta. Lékaři, kteří lék předepisují, mají upozornit pediatrické pacienty a jejich rodiče/pečovatele na pokyny uvedené v příbalové informaci, týkající se prevence úpalu a přehřátí u dětí. V případě známek nebo příznaků dehydratace, oligohidrózy nebo zvýšené tělesné teploty je nutné zvážit vysazení zonisamidu.

Zonisamid se u pediatrických pacientů nesmí používat jako souběžná medikace s jinými léčivými přípravky, které predisponují pacienta k poruchám souvisejícím s teplem; mezi takové léky patří inhibitory karboanhydrázy a léčivé přípravky s anticholinergní aktivitou.

Tělesná hmotnost

Pokles tělesné hmotnosti vedoucí ke zhoršení celkového stavu a selhání antiepileptické léčby byl spojen s fatálním průběhem (viz bod 4.8). Zonisamid se nedoporučuje u pediatrických pacientů, kteří mají podváhu (definice BMI kategorií dle WHO, upravené podle věku) nebo mají sníženou chuť k jídlu.

Výskyt poklesu tělesné hmotnosti je stejný napříč věkovými skupinami (viz bod 4.8); vzhledem k potenciální závažnosti poklesu tělesné hmotnosti u dětí je však nutné sledovat u této populace hmotnost. Pokud se tělesná hmotnost pacienta nezvyšuje v souladu s růstovými grafy, je nutné zvážit použití doplňků stravy nebo zvýšení příjmu potravy; jinak je nutné zonisamid vysadit.

Klinické studie poskytují omezené údaje o pacientech s tělesnou hmotností nižší než 20 kg. Proto se děti ve věku 6 let a starší s tělesnou hmotností nižší než 20 kg mají léčit opatrně. Dlouhodobý účinek poklesu tělesné hmotnosti na růst a vývoj v pediatrické populaci není znám.

Metabolická acidóza

Zdá se, že riziko metabolické acidózy indukované zonisamidem je častější a závažnější u pediatrických a dospívajících pacientů. V této populaci se má provádět příslušné hodnocení a sledování hladin sérového bikarbonátu (celé upozornění je uvedeno v bodě 4.4 – Metabolická acidóza; informace o výskytu nízkého bikarbonátu jsou uvedeny v bodě 4.8). Dlouhodobý účinek nízkých hladin bikarbonátu na růst a vývoj není znám.

Zonisamid se u pediatrických pacientů nesmí používat jako souběžná medikace s jinými inhibitory karboanhydrázy, jako je topiramát a acetazolamid (viz bod 4.5).

Ledvinové kameny

U pediatrických pacientů se objevily ledvinové kameny (celé upozornění je uvedeno v bodě 4.4 Ledvinové kameny).

U některých pacientů, zejména u pacientů s predispozicí k nefrolitiáze, může být zvýšené riziko tvorby ledvinových kamenů a výskytu s tím spojených známek a příznaků, např. ledvinové koliky, bolesti ledvin nebo bolesti v boku. Nefrolitiáza může vést k chronickému poškození ledvin. Mezi rizikové faktory nefrolitiázy patří dřívější tvorba kamenů a nefrolitiáza a hyperkalciurie v rodinné anamnéze.

Žádný z těchto rizikových faktorů není spolehlivým prediktorem tvorby kamenů v průběhu léčby zonisamidem.

Zvýšený příjem tekutin a výdej moči může napomoci při snížení rizika tvorby kamenů, zejména u pacientů s predisponujícími rizikovými faktory. Vyšetření ledvin ultrazvukem se má provádět dle uvážení lékaře. V případě, že se zjistí přítomnost ledvinových kamenů, je nutné zonisamid vysadit.

Dysfunkce jater

U pediatrických a dospívajících pacientů se objevily zvýšené hladiny hepatobiliárních parametrů, např. alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST), gamaglutamyltransferázy (GGT) a bilirubinu. U pozorovaných hodnot nad horní hranici normálu nebyla nalezena žádná souvislost. Pokud však existuje podezření na jaterní příhodu, je nutné zhodnotit funkci jater a zvážit vysazení zonisamidu.

Kognitivní funkce

Kognitivní porucha byla u pacientů trpících epilepsií spojena se skrytou patologií a/nebo s podáváním antiepileptické léčby. V placebem kontrolované studii zonisamidu provedené u pediatrických a dospívajících pacientů byla část pacientů s kognitivní poruchou numericky větší ve skupině se zonisamidem než ve skupině s placebem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek zonisamidu na enzymy cytochromu P450

Studie prováděné *in vitro* s použitím lidských jaterních mikrozomů vykazují nulovou nebo malou (<25%) inhibici isoenzymů 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A4 cytochromu P450 při hladinách zonisamidu přibližně dvojnásobných nebo vyšších, než jsou klinicky významné sérové hladiny nenavázaného zonisamidu. Proto se nepředpokládá, že by zonisamid ovlivňoval farmakokinetiku jiných léčivých přípravků prostřednictvím mechanismů zprostředkovaných cytochromem P450, jak se to prokázalo *in vivo* u karbamazepinu, fenytoinu, ethinylestradiolu a desipraminu.

Potenciál zonisamidu k ovlivňování dalších léčivých přípravků

Antiepileptické léčivé přípravky

U pacientů s epilepsií nevedlo podávání zonisamidu v ustáleném stavu ke klinicky významným farmakokinetickým účinkům na karbamazepin, lamotrigin, fenytoin nebo natrium-valproát.

Perorální kontraceptiva

V klinických studiích na zdravých dobrovolnících podávání zonisamidu v ustáleném stavu neovlivnilo sérové koncentrace ethinylestradiolu ani norethisteronu u kombinovaného perorálního kontraceptiva.

Inhibitory karboanhydrázy

Zonisamid se má používat opatrně u dospělých pacientů léčených současně inhibitory karboanhydrázy, jako je topiramát a acetazolamid, z důvodu nedostatku údajů pro vyloučení možných farmakodynamických interakcí (viz bod 4.4).

Zonisamid se u pediatrických pacientů nesmí používat jako souběžná medikace s jinými inhibitory karboanhydrázy, jako je topiramát a acetazolamid (viz bod 4.4 Pediatrická populace).

P-gp substrát

Studie *in vitro* ukazuje, že zonisamid je slabým inhibitorem P-gp (MDR1) s IC_{50} 267 μ mol/l a zonisamid má teoretický potenciál ovlivňovat farmakokinetiku látek, které jsou substráty P-gp. Při zahájení nebo ukončení léčby zonisamidem, případně při změně dávky zonisamidu u pacientů, kteří rovněž dostávají léčivé přípravky, které jsou P-gp substráty (např. digoxin, chinidin), se doporučuje postupovat opatrně.

Potenciální interakce léčivých přípravků ovlivňujících zonisamid

V klinických studiích nemělo současné podávání lamotriginu zjevný účinek na farmakokinetiku zonisamidu. Kombinace zonisamidu s jinými léčivými přípravky, které mohou vést ke vzniku

uroлитиázy, může zvýšit riziko vzniku ledvinových kamenů, proto je třeba se vyvarovat současného podávání takových léčivých přípravků.

Zonisamid je částečně metabolizován CYP3A4 (redukční štěpení) a rovněž N-acetyltransferázami a konjugací s glukuronovou kyselinou. Proto látky, které mohou indukovat či inhibovat tyto enzymy, mohou ovlivňovat farmakokinetiku zonisamidu:

- Indukce enzymu: Expozice zonisamidu je nižší u epileptických pacientů užívajících léčivé přípravky indukující CYP3A4, jako jsou například fenytoin, karbamazepin a fenobarbital. Je nepravděpodobné, že tyto účinky budou klinicky významné při přidání zonisamidu k existující terapii, ovšem mohou nastat změny v koncentracích zonisamidu, jestliže budou vysazeny, bude upravena jejich dávka či budou nasazena další antiepileptika indukující CYP3A4 nebo jiné léčivé přípravky a může dojít k tomu, že úprava dávky zonisamidu bude nutná. Rifampicin je silným induktorem CYP3A4. Bude-li společně podáván nezbytné, pacient má být bedlivě sledován a dávka zonisamidu a dalších substrátů CYP3A4 se musí upravit podle potřeby.
- Inhibice CYP3A4: Na základě klinických údajů se ukazuje, že známé specifické a nespecifické inhibitory CYP3A4 nemají žádný klinicky významný účinek na farmakokinetické parametry expozice zonisamidu. Podávání ketokonazolu (400 mg/denně) nebo cimetidinu (1200 mg/denně) za ustáleného stavu nemělo klinicky významné účinky na farmakokinetiku zonisamidu podávaného jednorázově zdravým jedincům. Proto není nutná úprava dávkování zonisamidu, když je společně podáván se známými inhibitory CYP3A4.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby zonisamidem a ještě po dobu jednoho měsíce po ukončení terapie účinnou antikoncepci.

Zonisamid smí být podáván ženám ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pouze pokud je to nezbytně nutné a pouze v případě, kdy se potenciální prospěch považuje za takový, aby ospravedlnil riziko pro plod.

Ženy ve fertilním věku, které jsou léčeny zonisamidem, mají být poučeny odborným lékařem. Ženy, které plánují otěhotnět, mají navštívit svého odborného lékaře, aby přehodnotil léčbu zonisamidem a zvážil jiné možnosti léčby. Podobně jako je tomu u všech antiepileptik, je nutné vyvarovat se náhlého vysazení zonisamidu, neboť to může vést k záchvatům typu „breakthrough“, které mohou mít závažné následky pro ženu a nenarozené dítě. U potomků matek léčených antiepileptickými léčivými přípravky je riziko vrozené vady zvýšeno 2-3krát. Mezi nejčastěji hlášené vady patří rozštěp rtu, kardiovaskulární malformace a defekt neurální trubice. Léčba několika antiepileptickými přípravky najednou může být spojena s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie.

Těhotenství

Údaje o podávání zonisamidu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Údaje ze studie registru svědčí o zvýšení procenta dětí narozených s nízkou porodní hmotností (low birth weight, LBW), předčasně narozených dětí a dětí s hypotrofií (small for gestational age, SGA). Toto zvýšení činí cca 5 % až 8 % u LBW, cca 8 % až 10 % u předčasně narozených dětí a cca 7 % až 12 % u SGA v porovnání s matkami léčenými monoterapií lamotriginem.

Zonisamid smí být během těhotenství podáván pouze, pokud je to nezbytně nutné, a pouze v případě, kdy se potenciální prospěch považuje za takový, aby ospravedlnil riziko pro plod. Jestliže je zonisamid předepsán během těhotenství, mají být pacientky plně informovány o možném poškození plodu a doporučuje se užívat minimální účinné dávky spolu s pečlivým sledováním pacientek.

Kojení

Zonisamid se vylučuje do lidského mateřského mléka; koncentrace v mateřském mléce je podobná koncentraci v plazmě matky. Je nutné rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání zonisamidu. Kvůli dlouhé retenční době zonisamidu v lidském organismu se kojení nesmí obnovit dříve než za jeden měsíc od ukončení léčby zonisamidem.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné klinické údaje týkající se účinků zonisamidu na fertilitu u člověka. Studie se zvířaty prokázaly změny parametrů fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Avšak vzhledem k tomu, že někteří pacienti mohou trpět ospalostí nebo mít problémy s koncentrací, zejména na počátku léčby nebo po zvýšení dávky, musí být pacienti upozorněni na to, aby postupovali opatrně během činností vyžadujících vysoký stupeň bdělosti, např. při řízení vozidel či obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích byl zonisamid podáván více než 1200 pacientům, více než 400 z nich užívalo zonisamid alespoň 1 rok. Dále existují rozsáhlé zkušenosti se zonisamidem v Japonsku po jeho uvedení na trh od roku 1989 a v USA od roku 2000.

Je nutné uvést, že zonisamid je derivátem benzisoxazolu, který obsahuje sulfonamidovou skupinu. Závažné imunálně založené nežádoucí účinky, které jsou spojovány s léčivými přípravky obsahujícími sulfonamidovou skupinu, zahrnují vyrážku, alergickou reakci a závažné hematologické poruchy včetně aplastické anémie, která může být velmi vzácně fatální (viz bod 4.4).

Nejčastějšími nežádoucími účinky v kontrolovaných studiích přídatné terapie byly somnolence, závratě a anorexie. Nejčastějšími nežádoucími účinky v randomizované, kontrolované studii monoterapie porovnávající zonisamid s karbamazepinem s prodlouženým uvolňováním byly snížená hladina bikarbonátů, snížená chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti. Výrazně abnormálně nízké hladiny bikarbonátů v séru (pokles na méně než 17 mEq/l a o více než 5 mEq/l) se vyskytoval u 3,8 %. Značný pokles tělesné hmotnosti o 20 % a více se vyskytoval u 0,7 %.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky spojené se zonisamidem získané z klinických studií a po uvedení na trh jsou uvedeny v následující tabulce. Četnosti výskytu jsou uspořádány podle následujícího schématu:

velmi časté	≥ 1/10
časté	≥ 1/100 až < 1/10
méně časté	≥ 1/1 000 až < 1/100
vzácné	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
velmi vzácné	< 1/10 000
není známo	z dostupných údajů nelze určit

Tabulka č. 4 Nežádoucí účinky spojené se zonisamidem zjištěné v klinických studiích přídatné léčby a v rámci sledování po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Velmi vzácné
Infekce a infestace			Pneumonie Infekce močového traktu	

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Velmi vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému		Ekchymóza		Agranulocytóza Aplastická anémie Leukocytóza Leukopenie Lymfadenopatie Pancytopenie Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita		Syndrom lékem indukované hypersenzitivity Vyrážka po podání léku s eozinofilií a systémovými příznaky
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie		Hypokalémie	Metabolická acidóza Renální tubulární acidóza
Psychiatrické poruchy	Agitovanost Iritabilita Stav zmatenosti Deprese	Afektivní labilita Anxieta Nespavost Psychotická porucha	Zlost Agrese Sebevražedné myšlenky Pokus o sebevraždu	Halucinace
Poruchy nervového systému	Ataxie Závratě Zhoršení paměti Somnolence	Bradyfrenie Porucha pozornosti Nystagmus Parestézie Porucha řeči Třes	Konvulze	Amnézie Kóma Záchvat grand mal Myastenický syndrom Neuroleptický maligní syndrom Status epilepticus
Poruchy oka	Diplopie			Glaukom s uzavřeným úhlem Bolest oka Myopie Rozmazané vidění Snížená zraková ostrost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Dyspnoe Aspirační pneumonie Respirační selhání Hypersenzitivní pneumonitida
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha Zácpa Průjem Dyspepsie Nauzea	Zvracení	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest			Cholecystitida Cholelitiáza	Hepatocelulární poškození
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Exantém Pruritus Alopecie		Anhidróza Multiformní erytém Stevens-Johnsonův syndrom Toxická epidermální nekrolýza

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Velmi vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest		Nefrolitiáza	Močové kameny	Hydronefróza Renální selhání Abnormality moče
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava Onemocnění podobné chřipce Pyrexie Periferní edém		
Vyšetření	Snížená hladina bikarbonátu	Snížení tělesné hmotnosti		Zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi Zvýšení kreatininu v krvi Zvýšení močoviny v krvi Abnormální testy jaterních funkcí
Poranění, otravy a procedurální komplikace				Úpal

Navíc byly zaznamenány izolované případy náhlého nevysvětlitelného úmrtí u pacientů s epilepsií (Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients, SUDEP), kteří užívali zonisamid.

Tabulka č. 5 Nežádoucí účinky v randomizované, kontrolované studii monoterapie porovnávající zonisamid s karbamazepinem s prodlouženým uvolňováním

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA†)	Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace			Infekce močového traktu Pneumonie
Poruchy krve a lymfatického systému			Leukopenie Trombocytopenie
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu	Hypokalémie
Psychiatrické poruchy		Agitovanost Deprese Nespavost Změny nálad Anxieta	Stav zmatenosti Akutní psychóza Agrese Sebevražedné myšlenky Halucinace
Poruchy nervového systému		Ataxie Závratě Zhoršení paměti Somnolence Bradyfrenie Porucha pozornosti Parestézie	Nystagmus Porucha řeči Třes Konvulze
Poruchy oka		Diplopie	

Třída orgánových systémů (terminologie MedDRA†)	Velmi časté	Časté	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Respirační porucha
Gastrointestinální poruchy		Zácpa Průjem Dyspepsie Nauzea Zvracení	Bolest břicha
Poruchy jater a žlučových cest			Akutní cholecystitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Exantém	Pruritus Ekchymóza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava Pyrexie Podrážděnost	
Vyšetření	Snížená hladina bikarbonátu	Snížení tělesné hmotnosti Zvýšená hladina kreatininfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina alaninaminotransferázy Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Abnormální hodnoty vyšetření moči

† MedDRA verze 13.1

Další informace o zvláštních populacích:

Starší pacienti

Sdružená analýza údajů o bezpečnosti u 95 starších osob prokázala relativně vyšší frekvenci hlášení periferního edému a pruritu ve srovnání s dospělou populací.

Zhodnocení údajů po uvedení na trh naznačuje, že pacienti ve věku 65 let nebo starší udávají vyšší frekvenci výskytu následujících příhod v porovnání s obecnou populací: Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a syndrom hypersenzitivity vyvolaný léčivem (DIHS).

Pediatrická populace

Profil nežádoucích účinků zonisamidu u pediatrických pacientů ve věku 6 až 17 let v placebem kontrolovaných klinických studiích odpovídal profilu nežádoucích účinků zonisamidu u dospělých. Mezi 465 subjekty v pediatrické databázi bezpečnosti (včetně dalších 67 subjektů z prodloužené fáze kontrolovaného klinického hodnocení) bylo 7 úmrtí (1,5 %; 14,6/1 000 pacientoroků): 2 případy status epilepticus, z nichž jeden souvisel se závažným poklesem hmotnosti (10 % za 3 měsíce) u subjektu s podvážou a následným selháním léčby; 1 případ poranění/hematomu hlavy a 4 úmrtí u subjektů s dříve existujícím funkčním neurologickým deficitem z různých příčin (2 případy sepse/orgánového selhání vyvolaného pneumonií, 1 SUDEP a 1 zranění hlavy). Celkem 70,4 % pediatrických pacientů, kteří dostávali ZNS v kontrolované studii nebo v jejím otevřeném prodloužení, mělo alespoň jednu hodnotu bikarbonátu nižší než 22 mmol/l, vyžadující léčbu. Hladina bikarbonátu byla nízká také dlouho (medián 188 dní).

Sdružená analýza údajů o bezpečnosti u 420 pediatrických subjektů (183 subjektů ve věku 6 až 11 let a 237 subjektů ve věku 12 až 16 let se střední dobou expozice přibližně 12 měsíců) prokázala relativně vyšší frekvenci hlášení pneumonie, dehydratace, sníženého pocení, abnormálních jaterních testů, zánětu středního ucha, faryngitidy, sinusitidy a infekcí horních cest dýchacích, kašle, epistaxe a rinitidy, bolesti břicha, zvracení, vyrážky, ekzému a horečky ve srovnání s dospělou populací (zejména u subjektů ve věku do 12 let) a s nízkou incidencí amnézií, zvýšení kreatininu, lymfadenopatií a trombocytopenií. Výskyt poklesu tělesné hmotnosti o 10 % nebo více byl 10,7 %

(viz bod 4.4). U některých případů poklesu tělesné hmotnosti byl opožděný přechod k dalšímu Tannerovu stadiu a opožděné zrání kostí.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

Objevily se případy náhodného a úmyslného předávkování u dospělých a pediatrických pacientů. V některých případech byla předávkování asymptomatická, zejména pokud byla neprodleně provedena laváž či vyvoláno zvracení. V některých případech bylo předávkování následováno příznaky jako jsou somnolence, nauzea, gastritida, nystagmus, myoklonie, kóma, bradykardie, snížená funkce ledvin, hypotenze a respirační deprese. Velmi vysoká plazmatická koncentrace zonisamidu 100,1 µg/ml byla zaznamenána přibližně 31 hodin poté, co se pacient předávkoval zonisamidem a klonazepamem. Pacient upadl do kómatu a nastala u něho respirační deprese, ale za pět dní byl znovu při vědomí bez následků.

Léčba

V současné době nejsou k dispozici žádná specifická antidota zonisamidu. Po podezření na nedávné předávkování může být indikováno vyprázdnění žaludku gastrickou laváží nebo vyvoláním zvracení za obvyklých opatření k ochraně dýchacích cest. Je indikována všeobecná podpůrná péče včetně častého sledování vitálních funkcí a pečlivého sledování. Zonisamid má dlouhý eliminační poločas, proto mohou jeho účinky přetrvávat. I když nebyla hemodialýza formálně studována jako léčba při předávkování, snižovala hemodialýza plazmatické koncentrace zonisamidu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a může být považována za léčbu předávkování, je-li léčba klinicky indikována.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX15

Zonisamid je derivátem benzisoxazolu. Je to antiepileptikum se slabou aktivitou karboanhydrázy *in vitro*. Chemicky není příbuzný s dalšími antiepileptiky.

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku zonisamidu není plně objasněn, ale zdá se, že působí na napětově řízené natriové a kalciové kanály, čímž přeruší synchronizované výboje neuronů, sníží šíření výbojů a přeruší následnou epileptickou aktivitu. Zonisamid má rovněž modulační účinek na inhibici neuronů zprostředkovanou GABA.

Farmakodynamické účinky

Antikonvulzivní aktivita zonisamidu byla vyhodnocována v celé řadě modelů u několika živočišných druhů s indukovanými či přirozenými záchvaty a ukázalo se, že v těchto modelech zonisamid působí jako širokospektrální antiepileptikum. Zonisamid zamezuje křečím vyvolaným maximálním elektrošokem a omezuje šíření záchvatu včetně propagace záchvatů z kortexu do subkortikálních struktur a potlačuje ložisko epileptogenní aktivity. Na rozdíl od fenytoinu a karbamazepinu však zonisamid působí přednostně na záchvaty vznikající v kortexu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Monoterapie u parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní

Účinnost zonisamidu v monoterapii byla stanovena v dvojité zaslepené studii noninferiority s paralelními skupinami, v níž byl srovnáván s karbamazepinem s prodlouženým uvolňováním u 583 dospělých pacientů s nově diagnostikovanými parciálními záchvaty se sekundárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty nebo bez nich. Pacienti byli randomizováni do skupin léčených karbamazepinem a zonisamidem po dobu až 24 měsíců v závislosti na jejich odpovědi. U pacientů byla provedena titrace na úvodní cílovou dávku 600 mg karbamazepinu nebo 300 mg zonisamidu. U pacientů, u nichž došlo k záchvatu, byla provedena titrace na další cílovou dávku, tj. 800 mg karbamazepinu nebo 400 mg zonisamidu. U pacientů, u nichž došlo k dalšímu záchvatu, byla provedena titrace na maximální cílovou dávku 1200 mg karbamazepinu nebo 500 mg zonisamidu. Pacienti, u nichž se neobjevil žádný záchvat po dobu 26 týdnů při úrovni cílové dávky, pokračovali v užívání této dávky po dalších 26 týdnů. Hlavní výsledky této studie jsou uvedeny v následující tabulce:

Tabulka č. 6 Výsledky týkající se účinnosti dle studie monoterapie 310

	Zonisamid	Karbamazepin		
n (ITT populace)	281	300		
Šest měsíců bez záchvatu			Rozdíl	IS _{95%}
PP populace*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 % ; 3,1 %
ITT populace	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 % ; 1,4 %
≤ 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 % ; 3,7 %
> 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 % ; 5,6 %
Dvanáct měsíců bez záchvatu				
PP populace*	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	- 17,2 % ; 1,5 %
ITT populace	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	- 16,1 % ; 0,7 %
≤ 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 % ; 1,3 %
> 4 záchvaty během 3měsíčního základního období	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 % ; 17,4 %
Podtyp záchvatu (6 měsíců bez záchvatu – PP populace)				
Všechny parciální	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 % ; 0,0 %
Jednoduchý parciální	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 % ; 14,7 %
Komplexní parciální	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 % ; -5,9 %
Všechny generalizované tonicko-klonické	78,9 %	81,6 %	-2,8	-11,5 % ; 6,0 %
Sekundární tonicko-klonické	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 % ; 7,1 %
Generalizované tonicko-klonické	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 % ; 10,5 %

--	--	--	--	--

PP = populace absolvující léčbu dle protokolu (*Per Protocol Population*); ITT = populace s léčebným záměrem (*Intent to Treat*)

*Primární cílový parametr

Přídavná terapie při léčbě dospělých pacientů s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní

U dospělých pacientů byla účinnost zonisamidu prokázána ve 4 dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích v délce trvání 24 týdnů s dávkováním buď jednou či dvakrát denně. Tyto studie ukázaly, že průměrné snížení frekvence parciálních záchvatů je spojeno s dávkou zonisamidu při ustálené účinnosti v dávkách 300 až 500 mg denně.

Pediatrická populace

Přídavná terapie při léčbě dospívajících a pediatrických pacientů (ve věku 6 let a starších) s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní

U pediatrických pacientů (ve věku 6 let a starších) byla účinnost zonisamidu prokázána ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii, do které bylo zařazeno 207 subjektů. Doba léčby byla až 24 týdnů. Snížení frekvence výskytu záchvatů o 50 % nebo více oproti výchozí hodnotě v průběhu 12týdenního období se stabilní dávkou bylo pozorováno u 50 % subjektů léčených zonisamidem a u 31 % pacientů s placebem.

Zvláštní bezpečnostní témata, která vyplynula z pediatrických studií, byla: snížená chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti, snížené hladiny bikarbonátu, zvýšené riziko tvorby ledvinových kamenů a dehydratace. Všechny tyto účinky, a zvláště pokles hmotnosti, mohou mít škodlivý vliv na růst a vývoj a mohou vést k celkovému zhoršení zdraví. Údaje o účincích na dlouhodobý růst a vývoj jsou omezené.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Zonisamid je po perorálním podání téměř úplně absorbován, maximálních sérových nebo plazmatických koncentrací dosahuje obecně během 2 až 5 hodin po podání. Panuje přesvědčení, že metabolismus prvního průchodu je zanedbatelný. Absolutní biologická dostupnost se odhaduje přibližně na 100%. Perorální biologická dostupnost není ovlivněna potravou, ačkoliv maximální plazmatické a sérové koncentrace mohou být opožděny.

Hodnoty AUC a C_{max} zonisamidu se zvyšovaly téměř lineárně po jednorázové dávce v rozsahu dávek 100 až 800 mg a po vícenásobných dávkách v rozsahu 100 až 400 mg jednou denně. Zvýšení za ustáleného stavu bylo mírně vyšší než se na základě dávky očekávalo, pravděpodobně kvůli saturovatelné vazbě zonisamidu na erythrocyty. Ustáleného stavu bylo dosaženo během 13 dnů. Při jednorázové dávce se vyskytla slabě vyšší akumulace než bylo očekáváno.

Distribuce

Zonisamid se ze 40 až 50 % váže na proteiny lidské plazmy, přičemž studie *in vitro* ukazují, že vazba není ovlivněna přítomností různých antiepileptik (tj. fenytoinu, fenobarbitalu, karbamazepinu a natrium-valproátu). Zdanlivý distribuční objem je přibližně 1,1 až 1,7 l/kg u dospělých, což naznačuje, že zonisamid je značně distribuován do tkání. Poměr erythrocyty/plazma je přibližně 15 při nízkých koncentracích a přibližně 3 při vyšších koncentracích.

Biotransformace

Zonisamid je metabolizován primárně redukčním štěpením benzisoxazolového kruhu výchozího léčiva prostřednictvím CYP3A4, za vzniku 2-sulfamoylacetylfenolu (SMAP), a také N-acetylací. Výchozí léčivo a SMAP mohou být navíc glukuronizovány. Metabolity, které nelze v plazmě detekovat, jsou bez antikonvulzivní aktivity. Neexistuje však žádný důkaz toho, že zonisamid indukuje svůj vlastní metabolismus.

Eliminace

Zdánlivá clearance zonisamidu za ustáleného stavu po perorálním podání je přibližně 0,70 l/h a terminální eliminační poločas je přibližně 60 hodin za nepřítomnosti induktorů CYP3A4. Eliminační poločas nezávisel na dávce a nebyl ovlivněn opakovaným podáváním. Fluktuační sérových či plazmatických koncentrací nad dávkový interval je nízká (<30 %). Hlavní cestou exkrece metabolitů zonisamidu a nezměněného léčiva je moč. Renální clearance nezměněného zonisamidu je relativně nízká (přibližně 3,5 ml/min), asi 15 až 30 % dávky se eliminuje v nezměněné podobě.

Linearita/nelinearita

Expozice zonisamidem se zvyšuje s časem přibližně po dobu 8 týdnů, dokud není dosaženo ustáleného stavu. Při porovnání stejné úrovně dávky se ukazuje, že jedinci s vyšší celkovou tělesnou hmotností mají nižší sérové koncentrace za ustáleného stavu, ale zdá se, že tento vliv je poměrně mírný. Věk (≥ 12 let) a pohlaví po úpravě na tělesnou hmotnost nemají žádný zjevný vliv na expozici zonisamidem u epileptických pacientů během užívání ustálené dávky. Při používání antiepileptik včetně induktorů CYP3A4 není nutné upravovat dávku.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Zonisamid snižuje průměrnou 28denní frekvenci záchvatů a pokles je úměrný (log-lineárně) průměrné koncentraci zonisamidu.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Renální clearance jednorázových dávek zonisamidu byla v pozitivní korelaci s clearancí kreatininu. Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací zonisamidu byla zvýšena o 35 % u jedinců s clearancí kreatininu < 20 ml/min (viz rovněž bod 4.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyla farmakokinetika zonisamidu odpovídajícím způsobem studována.

Starší pacienti

Ve farmakokinetice nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly mezi mladými pacienty (21 až 40 let) a staršími pacienty (65 až 75 let).

Děti a dospívající (5 až 18 let)

Omezené údaje naznačují, že farmakokinetika u dětí a dospívajících užívajících ustálenou dávku léčiva 1, 7 nebo 12 mg/kg denně, v rozdělených dávkách, je po úpravě na tělesnou hmotnost podobná farmakokinetice pozorované u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nálezy nezjištěné v klinických studiích, ale pozorované u psů při hladinách expozice podobných klinickému užívání, byly změny jater (zvětšení, tmavohnědé zbarvení, mírné zvětšení hepatocytů s koncentrickými lamelárními tělísky v cytoplazmě a vakuolizace cytoplazmy) spojované se zvýšeným metabolismem.

Zonisamid nebyl genotoxický a nemá kancerogenní potenciál.

Zonisamid způsoboval vývojové abnormality u myší, laboratorních potkanů a psů a měl letální účinek na embryo u opic, když byl podáván v období organogeneze, přičemž dávka zonisamidu a plazmatické hladiny u samic byly podobné nebo nižší než terapeutické hladiny u lidí.

Ve studii perorální toxicity s opakovanou dávkou u juvenilních potkanů byl při expozicích hladinám podobným hladinám zaznamenaných u pediatrických pacientů při maximální doporučené dávce pozorován pokles tělesné hmotnosti, změny histopatologických a klinických patologických parametrů ledvin a změny chování. Změny histopatologických a klinických patologických parametrů ledvin byly považovány za změny spojené s inhibicí karboanhydrázy zonisamidem. Při této hladině dávky byly účinky reverzibilní během zotavovacího období. Při vyšších dávkách (2 – 3násobná systémová expozice ve srovnání s terapeutickou expozicí) byly účinky na histopatologii ledvin závažnější a jen částečně reverzibilní. Většina nežádoucích účinků pozorovaných u juvenilních potkanů byla podobná nežádoucím účinkům pozorovaným ve studiích toxicity zonisamidu s opakovanou dávkou u dospělých potkanů, ale hyalinní kapky v tubulech ledvin a přechodná hyperplazie byly pozorovány pouze ve studii u juvenilních potkanů. U těchto vyšších dávek vykazovali juvenilní potkani zpomalení růstu, učení a vývojových parametrů. Tyto účinky byly považovány za pravděpodobně spojené se sníženou tělesnou hmotností a zesílenými farmakologickými účinky zonisamidu při maximální tolerované dávce.

Při expozici dávkám ekvivalentním maximální terapeutické dávce u člověka byl u potkanů pozorován snížený počet žlutých tělísek a implantačních míst; při expozici trojnásobně vyšším dávkám byl pozorován nepravidelný estrální cyklus a snížený počet živých plodů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Zonisamide Mylan 25 mg a 100 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky

Mikrokrytalická celulóza
Natrium-lauryl-sulfát
Hydrogenovaný rostlinný olej

Obal tobolky

Oxid titaničitý (E171)
Želatina

Potiskový inkoust

Šelak
Černý oxid železitý (E172)
Hydroxid draselný

Zonisamide Mylan 50 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky

Mikrokrytalická celulóza
Natrium-lauryl-sulfát
Hydrogenovaný rostlinný olej

Obal tobolky

Oxid titaničitý (E171)
Želatina

Potiskový inkoust

Šelak
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

36 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Zonisamide Mylan 25 mg a 50 mg tvrdé tobolky

Blistry z PVC-PVdC s hliníkovou fólií v papírových krabičkách obsahujících 14, 28 nebo 56 tobolek. Perforované jednodávkové blistry z PVC-PVdC s hliníkovou fólií v papírových krabičkách obsahujících 14 x 1 tobolku.

Zonisamide Mylan 100 mg tvrdé tobolky

Blistry z PVC-PVdC s hliníkovou fólií v papírových krabičkách obsahujících 28, 56, 98 nebo 196 tobolek.

Perforované jednodávkové blistry z PVC-PVdC s hliníkovou fólií v papírových krabičkách obsahujících 56 x 1 tobolku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan S.A.S
117 allée des Parcs,
69 800 Saint Priest,
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Zonisamide Mylan 25 mg tvrdé tobolky

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

Zonisamide Mylan 50 mg tvrdé tobolky

EU/1/16/1093/005

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

Zonisamide Mylan 100 mg tvrdé tobolky

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. března 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

J. Uriach y Compañía, S.A.
Av. Camí Reial, 51-57
ES-08184 – Palau-solità i Plegamans
Barcelona
Španělsko

B PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky na předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a případných pozdějších novelách zveřejněných na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zonisamide Mylan 25 mg tvrdé tobolky
zonisamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tvrdá tobolka obsahuje zonisamidum 25 mg

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdé tobolky

Blistry:

14 tvrdých tobolek

28 tvrdých tobolek

56 tvrdých tobolek

Jednodávkové blistry:

14 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs,
69 800 Saint Priest,
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Zonisamide Mylan 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR– 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistrové balení

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zonisamide Mylan 25 mg tvrdé tobolky
zonisamidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan S.A.S.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zonisamide Mylan 50 mg tvrdé tobolky.
zonisamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tvrdá tobolka obsahuje zonisamidum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdé tobolky

Blistry:

14 tvrdých tobolek

28 tvrdých tobolek

56 tvrdých tobolek

Jednodávkové blistry:

14 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs,
69 800 Saint Priest,
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Zonisamide Mylan 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistrové balení

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zonisamide Mylan 50 mg tvrdé tobolky
zonisamidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan S.A.S.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zonisamide Mylan 100 mg tvrdé tobolky.
zonisamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tvrdá tobolka obsahuje zonisamidum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdé tobolky

Blistry:

28 tvrdých tobolek

56 tvrdých tobolek

98 tvrdých tobolek

196 tvrdých tobolek

Jednodávkové blistry:

56 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs,
69 800 Saint Priest,
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Zonisamide Mylan 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR– 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR– DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistrové balení

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zonisamide Mylan 100 mg tvrdé tobolky
zonisamidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan S.A.S.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Zonisamide Mylan 25 mg tvrdé tobolky
Zonisamide Mylan 50 mg tvrdé tobolky
Zonisamide Mylan 100 mg tvrdé tobolky
zonisamidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento léčivý přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento léčivý přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Zonisamide Mylan a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Zonisamide Mylan užívat
3. Jak se Zonisamide Mylan užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Zonisamide Mylan uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Zonisamide Mylan a k čemu se používá

Zonisamide Mylan obsahuje léčivou látku zonisamid a používá se k léčbě epilepsie.

Zonisamide Mylan se používá k léčbě záchvatů, které postihují jednu část mozku (parciální záchvaty), po nichž může, ale také nemusí následovat záchvat postihující celý mozek (sekundární generalizace).

Zonisamide Mylan lze používat:

- samostatně k léčbě záchvatů u dospělých,
- s dalšími antiepileptickými přípravky k léčbě záchvatů u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 6 let a starších.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Zonisamide Mylan užívat

Neužívejte Zonisamide Mylan:

- jestliže jste alergický(á) na zonisamid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže jste alergický(á) na jiné sulfonamidové léky. Jsou to např.: sulfonamidová antibiotika, thiazidová diuretika a sulfonylureová antidiabetika.

Upozornění a opatření

Zonisamide Mylan patří do skupiny léčiv (sulfonamidy), která mohou způsobovat závažné alergické reakce, závažné kožní vyrážky a krevní poruchy, které mohou velmi vzácně vést k úmrtí (viz bod 4. Možné nežádoucí účinky).

U malého počtu lidí léčených antiepileptiky, jako je zonisamid, se vyskytly myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu. Pokud na vás kdykoli přijdou takové myšlenky, okamžitě kontaktujte svého lékaře.

V souvislosti s léčbou zonisamidem se vyskytují závažné vyrážky, včetně případů Stevens-Johnsonova syndromu.

Před užitím přípravku Zonisamide Mylan se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže jste mladší 12 let, protože můžete být vystaven(a) většímu riziku *sníženého pocení, úpalu, pneumonie (zápal plic) a jaterních potíží*. Jestliže jste mladší 6 let, léčba přípravkem Zonisamide Mylan se u Vás nedoporučuje.
- jestliže jste starší pacient(ka), protože Vaši dávku přípravku Zonisamide Mylan bude možná nutné upravit a během užívání přípravku Zonisamide Mylan se u Vás může pravděpodobněji objevit alergická reakce, závažná kožní vyrážka, otoky chodidel a nohou a svědění (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky).
- jestliže máte potíže s játry, protože Vaši dávku přípravku Zonisamide Mylan možná bude nutné upravit.
- jestliže máte problém s očima, např. glaukom (zelený zákal).
- jestliže máte potíže s ledvinami, protože Vaši dávku přípravku Zonisamide Mylan možná bude nutné upravit.
- jestliže jste již dříve trpěl(a) ledvinovými kameny, protože hrozí zvýšené nebezpečí vzniku většího počtu ledvinových kamenů. **Snižte riziko vzniku ledvinových kamenů pitím dostatečného množství vody.**
- jestliže žijete v místě nebo jste na dovolené v místě, kde je teplé počasí. Zonisamide Mylan může způsobit snížené pocení, což povede ke zvýšení Vaší tělesné teploty. **Snižte riziko přehřátí pitím dostatečného množství vody a pobývejte na chladnějším místěch.**
- jestliže máte podváhu nebo jste hodně zhubl(a), protože Zonisamide Mylan může způsobit další ztrátu tělesné hmotnosti. Oznamte to svému lékaři, protože možná bude nutno tělesnou hmotnost sledovat.
- jestliže jste těhotná nebo byste mohla otěhotnět (další informace viz bod „Těhotenství, kojení a plodnost“).

Jestliže se Vás kterýkoliv ze shora uvedených stavů týká, poraďte se se svým lékařem předtím, než budete Zonisamide Mylan užívat.

Děti a dospívající

Poradte se s lékařem o následujících rizicích:

Prevence přehřátí a dehydratace u dětí

Zonisamide Mylan může u Vašeho dítěte způsobovat snížené pocení a přehřátí. Pokud se tento stav neléčí, může vést k poškození mozku a úmrtí Vašeho dítěte. Děti jsou nejvíce ohroženy zvláště za horkého počasí.

Jestliže Vaše dítě užívá Zonisamide Mylan:

- je třeba Vaše dítě ochlazovat, zvláště za horkého počasí,
- musí se vyvarovat velké fyzické zátěže, zvláště za horkého počasí,
- podávejte Vašemu dítěti k pití velké množství studené vody,
- nesmí užívat žádné z těchto léků:

inhibitory karboanhydrázy (např. topiramát a acetazolamid) a anticholinergní látky (např. klomipramin, hydroxyzin, difenhydramin, haloperidol, imipramin a oxybutynin).

Jestliže je kůže Vašeho dítěte na dotek velmi horká a dítě se potí málo nebo vůbec, nebo dítě začne být zmatené, má svalové křeče, rychleji mu tluče srdce nebo zrychleně dýchá:

- odvedte Vaše dítě na chladné, stinné místo,
- omývejte kůži dítěte houbičkou namočenou v chladné (ne studené) vodě,
- dejte Vašemu dítěti napít studené vody,
- vyhledejte okamžitou lékařskou pomoc.

- Tělesná hmotnost: Musíte každý měsíc sledovat hmotnost Vašeho dítěte a co nejdříve navštívit lékaře, pokud Vaše dítě dostatečně nepřibírá na váze. Zonisamide Mylan se nedoporučuje u dětí, které mají podváhu nebo malou chuť k jídlu, a musí se používat opatrně u dětí s hmotností nižší než 20 kg.
- Zvýšená hladina kyselin v krvi a ledvinové kameny: Snižte tato rizika tím, že zajistíte, aby Vaše dítě pilo dostatečné množství vody a neužívalo jiné léky, které by mohly zapříčinit vznik ledvinových kamenů (viz Další léčivé přípravky). Váš lékař bude sledovat hladinu bikarbonátu v krvi Vašeho dítěte a jeho ledviny (viz také bod 4).

Nepodávejte tento lék dětem mladším 6 let, protože u této věkové skupiny není známo, jestli jsou potenciální přínosy větší než rizika.

Další léčivé přípravky a Zonisamide Mylan

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

- Zonisamide Mylan se má používat opatrně u dospělých, pokud se užívá s jinými léky, které mohou způsobit vznik ledvinových kamenů, jako je topiramát nebo acetazolamid. U dětí se tato kombinace nedoporučuje.
- Zonisamide Mylan může zvýšit hladinu léků, jako je digoxin a chinidin, v krvi, takže bude možná nutné snížit jejich dávku.
- Další léky, jako fenytoin, karbamazepin, fenobarbiton nebo rifampicin, mohou snížit hladinu přípravku Zonisamide Mylan v krvi, takže může být potřeba přizpůsobit dávku přípravku Zonisamide Mylan.

Zonisamide Mylan s jídlem a pitím

Zonisamide Mylan se může užívat s jídlem nebo bez jídla.

Těhotenství a kojení

Pokud jste žena ve věku, kdy můžete otěhotnět, musíte po dobu užívání přípravku Zonisamide Mylan a následně i po dobu jednoho měsíce po ukončení jeho užívání používat vhodnou antikoncepci.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Svou léčbu byste neměla ukončit bez porady se svým lékařem.

Zonisamide Mylan smíte užívat během těhotenství pouze v případě, že tak rozhodne lékař. Výzkumy prokázaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívající antiepileptické léky. Jedna studie ukázala, že děti narozené matkám, které během těhotenství užívaly zonisamid, byly při narození menší, než se očekává pro jejich věk, v porovnání s dětmi narozenými matkám léčeným samotným lamotriginem. Ujistěte se, že máte veškeré informace o rizicích a přínosech užívání zonisamidu k léčbě epilepsie během těhotenství.

Nekojte během užívání přípravku Zonisamide Mylan a ještě jeden měsíc po jeho vysazení.

Nejsou dostupné žádné klinické údaje týkající se účinků zonisamidu na plodnost u člověka. Studie na zvířatech prokázaly změny parametrů plodnosti.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Zonisamide Mylan může ovlivnit Vaši schopnost se soustředit a reagovat a může způsobit, že se budete cítit ospalý(á), zejména na počátku léčby nebo po zvýšení dávky. Jestliže na Vás Zonisamide Mylan tímto způsobem působí, buďte mimořádně opatrný(á) při řízení dopravních prostředků a obsluze strojů.

3. Jak se Zonisamide Mylan užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka u dospělých

Pokud užíváte Zonisamide Mylan samostatně:

- Úvodní dávka je 100 mg denně užívaná jednou denně.
- Může být zvýšena až o 100 mg v intervalech dvou týdnů.
- Doporučená dávka je 300 mg jednou denně.

Pokud užíváte Zonisamide Mylan s dalšími léky k léčbě epilepsii:

- Úvodní dávka je 50 mg denně podávaných ve dvou stejných dávkách po 25 mg.
- Může být zvýšena až o 100 mg v intervalech jednoho až dvou týdnů.
- Doporučená denní dávka se pohybuje v rozmezí 300 až 500 mg.
- Někteří lidé reagují na nižší dávky. Dávku lze zvyšovat pomaleji, pokud budete mít nežádoucí účinky, jste starší nebo pokud trpíte ledvinovými či jaterními potížemi.

Použití u dětí (ve věku 6 až 11 let) a dospívajících (ve věku 12 až 17 let) s hmotností alespoň 20 kg:

- Úvodní dávka je 1 mg na kg tělesné hmotnosti užívaná jednou denně.
- Může být zvýšena o 1 mg na kg tělesné hmotnosti v intervalech jednoho až dvou týdnů.
- Doporučená denní dávka je 6 až 8 mg na kg tělesné hmotnosti pro dítě s tělesnou hmotností do 55 kg nebo 300 až 500 mg pro dítě s tělesnou hmotností větší než 55 kg (podle toho, která z dávek je nižší), užívaná jednou denně.

Příklad: Dítě, které váží 25 kg, by mělo užívat 25 mg jednou denně po dobu prvního týdne. Potom by se měla dávka zvýšit o 25 mg na začátku každého týdne, dokud nebude dosaženo denní dávky mezi 150 a 200 mg.

Jestliže máte pocit, že účinek přípravku Zonisamide Mylan je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

- Tobolky Zonisamide Mylan se musí polykat celé a zapít vodou.
- Tobolky nežvýkejte.
- Zonisamide Mylan se může užívat jednou či dvakrát denně podle pokynů svého lékaře.
- Pokud budete tobolky Zonisamide Mylan užívat dvakrát denně, polovinu denní dávky je třeba užívat ráno a druhou polovinu večer.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Zonisamide Mylan, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Zonisamide Mylan, než jste měl(a), oznamte to okamžitě osobě, která o Vás pečuje (příbuznému či příteli), svému lékaři nebo lékárníkovi, nebo se obraťte na pohotovost nejbližší nemocnice a vezměte si svůj lék s sebou. Můžete se cítit ospalý(a) a mohl(a) byste ztratit vědomí. Může Vám být také nevolno, může Vás bolet břicho, můžete trpět záškubky svalů a pohyby očí, může Vám být mdlo, můžete mít zpomalenou srdeční činnost, oslabené dýchání a sníženou funkci ledvin. Nesmíte řídit dopravní prostředek.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Zonisamide Mylan

- Jestliže jste zapomněl(a) užít jednu dávku, nemějte obavy: vezměte si svoji příští dávku podle časového plánu.
- Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat Zonisamide Mylan

- Zonisamide Mylan je určen k dlouhodobému podávání. Nesnižujte si dávku ani nepřestávejte svůj lék užívat, pokud tak lékař neurčí.

- Jestliže Vám lékař doporučí ukončení léčby, dávka přípravku Zonisamide Mylan se bude snižovat postupně, aby se snížilo riziko zvýšení počtu záchvatů.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Zonisamide Mylan patří do skupiny léčiv (sulfonamidy), která mohou způsobovat závažné alergické reakce, závažné kožní vyrážky a krevní poruchy, které mohou velmi vzácně vést k úmrtí.

Okamžitě kontaktujte svého lékaře, pokud:

- máte obtíže s dýcháním, nateklý obličej, rty nebo jazyk, nebo závažnou kožní vyrážku, jelikož tyto příznaky mohou naznačovat, že máte těžkou alergickou reakci,
- vykazujete známky přehřátí – máte vysokou tělesnou teplotu, ale potíte se málo nebo vůbec, srdce Vám tlučte rychle a dýcháte rychle, máte svalové křeče a jste zmatený(á),
- trpíte myšlenkami na sebepoškození nebo sebevraždu. U malého počtu osob léčených antiepileptiky, jako je Zonisamide Mylan, se vyskytly myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu,
- máte bolest ve svalech nebo pocit slabosti, protože to mohou být známky abnormálního odbourávání svalů, které může vést k ledvinovým onemocněním,
- trpíte náhlou bolestí v zádech nebo v břiše, cítíte bolest při močení nebo jste si všiml(a) krve v moči, což může být známkou ledvinových kamenů.
- se u Vás během užívání zonisamidu rozvine porucha se zraku, např. bolest oka/očí nebo rozmazané vidění.

Co nejdříve se obraťte na svého lékaře, jestliže:

- máte nevysvětlitelnou kožní vyrážku, protože by se mohla vyvinout v závažnější kožní vyrážku nebo olupování pokožky,
- cítíte se neobvykle unaven(a) nebo jako kdybyste měl(a) horečku, bolí Vás v krku, máte oteklé uzliny nebo jste zjistil(a), že Vám mnohem snadněji vznikají modřiny, protože to může znamenat, že máte krevní poruchu,
- vykazujete známky zvýšené hladiny kyselin v krvi – bolest hlavy, ospalost, dechová nedostatečnost a ztráta chuti k jídlu. Váš lékař může potřebovat tento stav sledovat nebo léčit.

Lékař může rozhodnout, že byste měl(a) přestat Zonisamide Mylan užívat.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky přípravku Zonisamide Mylan jsou mírné. Vyskytují se během prvního měsíce léčby a často s pokračující léčbou klesají. U dětí ve věku 6–17 let byly nežádoucí účinky stejné jako nežádoucí účinky popsané níže s následujícími výjimkami: zápal plic, dehydratace, snížené pocení (časté), abnormální jaterní enzymy (méně časté), infekce středního ucha, bolest v krku, infekce v oblasti vedlejších nosních dutin nebo hrudníku, kašel, krvácení z nosu, rýma, bolest břicha, zvracení, vyrážka, ekzém a horečka.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí):

- neklid, podrážděnost, zmatenost, deprese,
- špatná svalová koordinace, závratě, zhoršená paměť, ospalost, dvojité vidění,
- ztráta chuti k jídlu, snížená hladina bikarbonátu v krvi (látka, která brání nadměrnému okyselení krve).

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):

- spánkové potíže, podivné nebo neobvyklé myšlenky, pocit úzkosti nebo emoční labilita,

- zpomalené myšlení, ztráta koncentrace, poruchy řeči, abnormální kožní vjemy (mravenčení), třes, mimovolní pohyby očí,
- ledvinové kameny,
- kožní vyrážky, svědění, alergické reakce, horečka, únava, příznaky podobné chřipce, vypadávání vlasů,
- ekchymóza (malá modřina způsobená krví unikající z porušených cév v kůži),
- snížení tělesné hmotnosti, pocit na zvracení, trávicí potíže, bolest břicha, průjem (řídka stolice), zácpa,
- otoky chodidel a nohou,
- zvracení,
- náhlé změny nálad,
- zvýšené hladiny kreatininu v krvi (odpadní produkt, který by ledviny měly normálně odstraňovat),
- zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí):

- vztek, agrese, sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu,
- zánět žlučníku, žlučové kameny,
- kameny v močových cestách,
- infekce/zánět plic, infekce močových cest,
- nízké hladiny draslíku v krvi, křeče/epileptické záchvaty,
- poruchy dýchání,
- halucinace,
- abnormální výsledky rozboru moči.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí):

- ztráta paměti, kóma, neuroleptický maligní syndrom (neschopnost se pohybovat, pocení, horečka, únik moči), status epilepticus (prodloužené nebo opakované záchvaty),
- dušnost, zápal plic,
- zánět slinivky břišní (silná bolest v břiše nebo v zádech),
- jaterní choroby, selhání ledvin,
- závažné vyrážky nebo olupování pokožky (zároveň můžete pociťovat nevolnost nebo se vyvine horečka),
- abnormální odbourávání svalů (můžete ve svalech cítit bolest nebo slabost), což může vést k ledvinovým obtížím,
- zduřelé uzliny, krevní choroby (snížení počtu krvinek, což může zvyšovat pravděpodobnost infekce a můžete být bledý(á), cítit se unaveně či jako když máte horečku, nebo zjistit, že se Vám snadněji tvoří modřiny),
- snížené pocení, přehřátí,
- problémy s močí,
- zvýšené hladiny kreatinfosfokinázy a močoviny v krvi, které se mohou objevit při rozboru krve
- abnormální výsledky testů fungování jater.
- glaukom, což je hromadění tekutiny v oku způsobující zvýšený nitrooční tlak. Mohou se vyskytnout bolest oka/očí, rozmazané vidění nebo zhoršené vidění; to mohou být známky glaukomu.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Zonisamide Mylan uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a na krabičce za Použitelné do. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Zonisamide Mylan obsahuje

Zonisamid 25 mg tvrdé tobolky:

Léčivou látkou je zonisamidum. Jedna tobolka obsahuje zonisamidum 25 mg.

Dalšími složkami jsou:

- obsah tobolek: mikrokrystalická celulóza, hydrogenovaný rostlinný olej a natrium-lauryl-sulfát
- obal tobolky: želatina a oxid titaničitý (E171),
- potiskový inkoust: šelak, černý oxid železitý (E172) a hydroxid draselný.

Zonisamid 50 mg tvrdé tobolky:

Léčivou látkou je zonisamidum. Jedna tobolka obsahuje zonisamidum 50 mg.

Dalšími složkami jsou:

- obsah tobolek: mikrokrystalická celulóza, hydrogenovaný rostlinný olej a natrium-lauryl-sulfát
- obal tobolky: želatina a oxid titaničitý (E171)
- potiskový inkoust: šelak a červený oxid železitý (E172)

Zonisamid 100 mg tvrdé tobolky:

Léčivou látkou je zonisamidum. Jedna tobolka obsahuje zonisamidum 100 mg.

Dalšími složkami jsou:

- obsah tobolek: mikrokrystalická celulóza, hydrogenovaný rostlinný olej a natrium-lauryl-sulfát
- obal tobolky: želatina a oxid titaničitý (E171)
- potiskový inkoust: šelak, černý oxid železitý (E172) a hydroxid draselný.

Jak Zonisamide Mylan vypadá a co obsahuje toto balení

Tvrdé tobolky Zonisamide Mylan 25 mg mají bílé tělo a bílé víčko, jsou označeny černým nápisem „Z 25“ a obsahují bílý nebo téměř bílý prášek.

Tvrdé tobolky Zonisamide Mylan 50 mg mají bílé tělo a bílé víčko, jsou označeny červeným nápisem „Z 50“ a obsahují bílý nebo téměř bílý prášek.

Tvrdé tobolky Zonisamide Mylan 100 mg mají bílé tělo a bílé víčko, jsou označeny černým nápisem „Z 100“ a obsahují bílý nebo téměř bílý prášek.

Zonisamide Mylan 25 mg a 50 mg je k dispozici v blistrech obsahujících 14, 28 nebo 56 tobolek a v perforovaných jednodávkových blistrech obsahujících 14 x 1 tobolku.

Zonisamide Mylan 100 mg je k dispozici v blistrech obsahujících 28, 56, 98 nebo 196 tobolek a v perforovaných jednodávkových blistrech obsahujících 56 x 1 tobolku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

Držitel rozhodnutí o registraci

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
Francie

Výrobce

J. Uriach y Compania S.A.
Av Cami Reial 51-57
08184 Palau-Solita i Plegamans – Barcelona
Španělsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tel/Tél: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Mylan AB
Tlf: + 46 855 522 750
(Sverige)

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6172 888 01

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Mylan Pharmaceuticals S.L.
Tel: + 34 93 37 86 400

France

Mylan S.A.S.
Tél: +33 4 37 25 75 00

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

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

Norge

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750
(Sverige)

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 26

Hrvatska

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

Ireland

Generics [UK] Ltd.
Tel: + 44 1707 853000
(United Kingdom)

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750
(Svíþjóð)

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Latvija

BGP Products SIA
Tel: +371 676 055 80

România

A&G Med Trading SRL
Tel: + 4021 332 49 91

Slovenija

GSP Proizvodi d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 85

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd.
Tel: + 44 1707 853000
(United Kingdom)

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.