

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zonegran 25 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 25 mg zonizamido.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 0,75 mg hidrinto augalinio aliejaus (sojų)

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

Balta matinė pagrindinė kapsulės dalis ir baltas matinis dangtelis, ant kurio juodais dažais išspausdintas užrašas „ZONEGRAN 25“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Zonegran skirtas:

- monoterapijai gydant suaugusiųjų, kuriems buvo naujai diagnozuota epilepsija, dalinius priepuolius, su antrine generalizacija arba be jos (žr. 5.1 skyrių);
- gretutiniam gydymui gydant suaugusiųjų, paauglių ir 6 metų bei vyresnių vaikų dalinius priepuolius, su antrine generalizacija arba be jos.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas – suaugusieji

Dozės didinimas ir palaikymas

Suaugusiesiems Zonegran gali būti skiriamas monoterapija arba esamam gydymui papildyti. Dozė turi būti didinama atsižvelgiant į klinikinį poveikį. Rekomenduojama dozės didinimo tvarka ir palaikomoji dozė nurodytos 1 lentelėje. Kai kuriems pacientams, ypač nevartojantiems CYP3A4 skatinančių preparatų, gali pakakti ir mažesnių dozių.

Vartojimo nutraukimas

Jei Zonegran vartojimą reikia nutraukti, tai daryti reikia palaipsniui (žr. 4.4 skyrių). Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai, metu dozė kas savaitę buvo mažinama po 100 mg, tuo pat metu koreguojant kitų vaistų nuo epilepsijos dozes (jei reikėjo).

1 lentelė Suaugusieji – rekomenduojama dozės didinimo ir palaikymo tvarka

Gydymo tvarka	Titravimo fazė			Įprasta palaikomoji dozė
	1-oji ir 2-oji savaitė	3-oji ir 4-oji savaitė	5-oji ir 6-oji savaitė	
Monoterapija – suaugę pacientai, kuriems liga naujai diagnozuota	100 mg per parą (kartą per parą)	200 mg per parą (kartą per parą)	300 mg per parą (kartą per parą)	300 mg per parą (kartą per parą). Jei reikalinga didesnė dozė: didinkite kas dvi savaites po 100 mg iki maksimalios 500 mg dozės.
Gretutinis gydymas - su CYP3A4 induktoriais (žr. 4.5 skyrių)	1-oji savaitė	2-oji savaitė	Nuo 3-osios iki 5-osios savaitės	300-500 mg per parą (kartą per parą arba padalijant į dvi dozes).
	50 mg per parą (padalijant į dvi dozes)	100 mg per parą (padalijant į dvi dozes)	Didinama kas savaitę po 100 mg	
- be CYP3A4-induktorių arba esant inkstų ar kepenų veiklos sutrikimui	1-oji ir 2-oji savaitė	3-oji ir 4-oji savaitė	Nuo 5-osios iki 10-osios savaitės	300-500 mg per parą (kartą per parą arba padalijant į dvi dozes). Kai kuriems pacientams gali pakakti ir mažesnių dozių.
	50 mg per parą (padalijant į dvi dozes)	100 mg per parą (padalijant į dvi dozes)	Didinama kas dvi savaites po ne daugiau kaip 100 mg	

Bendros Zonegran dozavimo rekomendacijos tam tikroms pacientų populiacijoms

Vaikų (6 metų ir vyresnių) populiacija

Dozės didinimas ir palaikymas

6 metų ir vyresniems vaikams Zonegran reikia skirti esamam gydymui papildyti. Dozė turi būti didinama atsižvelgiant į klinikinį poveikį. Rekomenduojama dozės didinimo tvarka ir palaikomoji dozė nurodytos 2 lentelėje. Kai kuriems pacientams, ypač nevartojantiems CYP3A4 skatinančių preparatų, gali pakakti ir mažesnių dozių.

Gydytojai turi atkreipti pacientų vaikų ir jų tėvų arba globėjų dėmesį į Paciento atmintinę (pakuotės lapelyje), kurioje nurodyta, kaip išvengti šiluminio smūgio (žr. 4.4 skyriuje „Vaikų populiacija“).

2 lentelė Vaikų (6 metų ir vyresnių) populiacija – rekomenduojama dozės didinimo ir palaikymo tvarka

Gydymo tvarka	Titravimo fazė		Įprasta palaikomoji dozė	
Gretutinis gydymas - su CYP3A4 induktoriais (žr. 4.5 skyrių)	1-oji savaitė	Nuo 2-osios iki 8-osios savaitės	Pacientai, sveriantys 20-55 kg ^a	Pacientai, sveriantys > 55 kg
	1 mg/kg per parą (kartą per parą)	Didinama kas savaitę po 1 mg/kg	6-8 mg/kg per parą (kartą per parą)	300-500 mg per parą (kartą per parą)
- be CYP3A4 induktorių	1-oji ir 2-oji savaitė	Nuo 3-osios savaitės	6-8 mg/kg per parą (kartą per parą)	300-500 mg per parą (kartą per parą)
	1 mg/kg per parą (kartą per parą)	Didinama kas dvi savaites po 1 mg/kg		

Pastaba:

- a. Siekiant užtikrinti, kad būtų palaikoma gydomoji dozė, reikia stebėti vaiko svorį ir, keičiantis svoriui iki 55 kg, koreguoti dozę. Skiriama 6-8 mg/kg per parą dozė, neviršijant didžiausios 500 mg per parą dozės.

Zonegran saugumas ir veiksmingumas vaikams, jaunesniems nei 6 metų arba sveriantiems mažiau nei 20 kg, dar neištirti.

Klinikinių tyrimų duomenų apie pacientus, sveriančius mažiau nei 20 kg, yra nedaug. Todėl 6 metų ir vyresnius vaikus, kurių svoris nesiekia 20 kg, reikia gydyti atsargiai.

Vartojant rinkai tiekiamo stiprumo Zonegran kapsules, ne visada įmanoma tiksliai pasiekti apskaičiuotą dozę. Todėl tokiais atvejais rekomenduojama visą Zonegran dozę suapvalinti iki artimiausios esamos didesnės ar mažesnės dozės, kurią galima pasiekti vartojant rinkai tiekiamo stiprumo Zonegran kapsules (25 mg, 50 mg ir 100 mg).

Vartojimo nutraukimas

Jei Zonegran vartojimą reikia nutraukti, tai daryti reikia palaipsniui (žr. 4.4 skyrių). Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai vaikai, metu dozė buvo kas savaitę mažinama maždaug po 2 mg/kg (t. y., pagal 3 lentelėje pateiktą tvarką).

3 lentelė Vaikų (6 metų ir vyresnių) populiacija – rekomenduojama dozės mažinimo tvarka

Svoris	Dozė kas savaitę mažinama po:
20-28 kg	25–50 mg per parą*
29-41 kg	50–75 mg per parą*
42-55 kg	100 mg per parą*
> 55 kg	100 mg per parą*

Pastaba:

- * Visos dozės vartojamos kartą per parą.

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams pradėti gydymą reikia atsargiai, nes nėra pakankamai informacijos apie Zonegran vartojimą senyviems pacientams. Skiriant šį vaistinį preparatą taip pat reikia atsižvelgti į Zonegran saugumo profilį (žr. 4.8 skyrių).

Pacientai, kurių inkstų veikla sutrikusi

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi, turi būti gydomi atsargiai, kadangi nėra pakankamai informacijos apie šių pacientų gydymą Zonegran ir gali prireikti lėčiau didinti Zonegran dozę. Kadangi zonizamidas ir jo metabolitai yra šalinami per inkstus, pacientams, kuriems išsivystė ūminis inkstų nepakankamumas arba buvo pastebėtas kliniškai reikšmingas ilgalaikis kreatinino kiekio padidėjimas serume, zonizamido vartojimą reikia nutraukti.

Pacientų, kurių inkstų veikla sutrikusi, vienkartinį zonizamido dozių klirensas buvo tiesiogiai proporcingas kreatinino klirensui. Pacientų, kurių kreatinino klirensas buvo < 20 ml/min., zonizamido plazmos plotas po kreive (AUC) padidėjo 35 %.

Pacientai, kurių kepenų veikla sutrikusi

Preparato vartojimas esant kepenų funkcijos sutrikimui nėra ištirtas. Todėl jį vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas, nerekomenduojama. Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, vaistą reikia skirti atsargiai ir gali prireikti Zonegran dozę didinti lėčiau.

Vartojimo metodas

Zonegran kietosios kapsulės vartojamos per burną.

Maisto poveikis

Zonegran gali būti vartojamas kartu su maistu arba be jo (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba sulfonamidams.

Zonegran sudėtyje yra hidrinto augalinio aliejaus (sojų). Jei pacientui yra alergija žemės riešutams arba sojai, šio vaistinio preparato vartoti negalima.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nepaaiškinamas bėrimas

Vartojant Zonegran pastebimi sunkūs bėrimai, tarp jų Stivenso-Džonsono sindromo atvejai.

Zonegran vartojimą rekomenduojama nutraukti pacientams, kuriems atsiranda kitaip nepaaiškinamas bėrimas. Visus pacientus, kuriems vartojant Zonegran atsirado bėrimas, reikia atidžiai stebėti, ypač didelį dėmesį skiriant tiems, kurie kartu vartoja kitus vaistus nuo epilepsijos, galinčius savarankiškai sukelti odos bėrimą.

Priepuoliai nutraukus vartojimą

Remiantis esama klinicine patirtimi, jei reikia nutraukti Zonegran vartojimą epilepsija sergantiems pacientams, dozė turi būti mažinama palaipsniui, kad būtų sumažinta priepuolių nutraukus vartojimą rizika. Nėra pakankamai duomenų, kad tais atvejais, kai kartu su kitais vaistais nuo epilepsijos papildomai vartojant Zonegran traukuliai nebesikartojo, būtų galima nutraukti šių vaistų vartojimą ir skirti tik Zonegran. Todėl kartu skiriamų vaistinių preparatų nuo epilepsijos vartojimą nutraukti reikia atsargiai.

Reakcijos į sulfonamidus

Zonegran yra benzisoksazolio darinys, į kurį įeina sulfonamidų grupė. Su sulfonamidų grupės medžiagų turinčių vaistinių preparatų vartojimu susijusios sunkios imuninės nepageidaujamos reakcijos: bėrimas, alerginė reakcija ir sunkūs hematologiniai sutrikimai, tarp jų ir aplastinė anemija, kurie labai retai gali būti mirtini.

Buvo pastebėti agranulocitozės, trombocitopenijos, leukopenijos, aplastinės anemijos, pancitopenijos ir leukocitozės atvejai. Ryšiui (jei yra) tarp dozės bei gydymo trukmės ir šių nepageidaujamų reakcijų įvertinti nepakanka duomenų.

Ūminė miopija ir antrinė uždaro kampo glaukoma

Zonizamidu gydomiems suaugusiesiems ir vaikams nustatytas ūminės miopijos sindromas, susijęs su antrine uždaro kampo glaukoma. Vieni iš simptomų yra staigus regėjimo aštrumo sumažėjimas ir (arba) akies skausmas. Gali būti diagnozuoti tokie oftalmologiniai sutrikimai: miopija, priekinės kameros sekluma, akies hiperemija (paraudimas) ir padidėjęs akispūdis. Šis sindromas gali būti susijęs su supraciliarine efuzija, dėl kurios į priekį pastumiami lęšiukas ir rainelė, bei antrine uždaro kampo glaukoma. Simptomai gali pasireikšti praėjus kelioms valandoms ar savaitėms nuo gydymo pradžios. Taikomas toks gydymas: kiek galima greičiau gydančio gydytojo nuožiūra nutraukiamas zonizamido vartojimas ir imamas priemonių akispūdžiui sumažinti. Negydomas dėl bet kokių priežasčių padidėjęs akispūdis gali sukelti sunkias komplikacijas, įskaitant negrįžtamą apakimą. Pacientus, kuriems anksčiau buvo akių sutrikimų, zonizamidu reikia gydyti atsargiai.

Mintys apie savižudybę ir suicidinis elgesys

Pacientams, kurie esant įvairioms indikacijoms buvo gydomi vaistais nuo epilepsijos, pasireiškė minčių apie savižudybę ir suicidinis elgesys. Atlikus randomizuotų, placebo kontroliuojamų vaistinių preparatų nuo epilepsijos klinikinių tyrimų metaanalizę, nustatyta nedidelė padidėjusi minčių apie savižudybę ir suicidinio elgesio rizika. Šios rizikos mechanizmas nežinomas ir turimi duomenys neatmeta galimybės, kad Zonegran ją didina.

Todėl reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia minčių apie savižudybę ir suicidinio elgesio požymių, ir apsvarstyti atitinkamo gydymo būtinybę. Pacientams (ir pacientų globėjams) reikia patarti, atsiradus minčių apie savižudybę ir suicidinio elgesio požymių, kreiptis medicininės pagalbos.

Inkstų akmenligė

Kai kuriems pacientams, ypač linkusiems į inkstų akmenligę, gali būti didesnė inkstų akmenų susidarymo ir susijusių požymių bei simptomų, pvz., inkstų dieglių, inkstų arba šonų skausmų, atsiradimo rizika. Inkstų akmenligė gali sukelti lėtinį inkstų pažeidimą. Tarp inkstų akmenligės rizikos veiksnių yra ankstesnis akmenų susidarymas inkstuose, šeimoje anksčiau buvę inkstų akmenligės ir hiperkalciurijos atvejai. Nė pagal vieną iš šių rizikos veiksnių negalima patikimai prognozuoti akmenų susidarymo gydymo zonizamidu metu. Didesnės rizikos grupei galima priskirti ir pacientus, vartojančius kitus, nefrolitiazę galinčius paskatinti vaistus. Norint sumažinti inkstų akmenų susidarymo pavojų, reikia gerti daug skysčių, tuo pačiu didinant šlapimo kiekį, tai ypač svarbu tam polinkį turintiems pacientams.

Metabolinė acidozė

Su Zonegran vartojimu siejama hiperchloreminė metabolinė acidozė su neanijoniniu tarpu (t. y., sumažėjęs hidrokarbonatų kiekis serume, mažesnis už normalią standartinę ribą, nesant lėtinės kvėpavimo alkalozės). Metabolinę acidozę sukelia hidrokarbonatų kiekio inkstuose mažėjimas dėl zonizamido slopinamojo poveikio karboanhidrazei. Toks elektrolitų pusiausvyros sutrikimas nustatytas vartojant Zonegran placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu ir pateikus preparatą į rinką. Paprastai zonizamido sukeliamą metabolinę acidozę pasireiškia gydymo pradžioje, nors tokių atvejų galima pastebėti ir bet kuriuo gydymo laikotarpiu metu. Hidrokarbonatų kiekio mažėjimas

paprastai yra mažas arba vidutinis (suaugusiesiems vartojant 300 mg paros dozes, hidrokarbonatų kiekis vidutiniškai sumažėjo maždaug 3,5 mEq/l); retais atvejais pacientams nustatytas didesnis šio kiekio sumažėjimas. Prie zonizamido sukeliama hidrokarbonatų kiekio mažėjimo gali prisidėti ir acidozė galinčios sukelti būklės arba gydymas (pvz., inkstų liga, sunkūs kvėpavimo takų sutrikimai, epilepsinė būklė, viduriavimas, operacija, ketogeninė dieta arba vaistiniai preparatai).

Jaunesniems pacientams zonizamidas dažniau sukelia metabolinę acidozė ir šiems pacientams ji būna sunkesnė. Zonizamidą vartojantiems pacientams, kuriems nustatytos gretutinės ligos, galinčios didinti acidozės riziką, taip pat pacientams, kuriems yra padidėjusi nepageidaujamų metabolinės acidozės reiškinių rizika, ir pacientams, kuriems pasireiškia metabolinei acidozei būdingų simptomų, reikia tinkamai įvertinti ir stebėti hidrokarbonatų kiekį serume. Jei pasireiškė metabolinė acidozė ir ji nepraeina, svarstytinas Zonegran dozės mažinimas arba vartojimo nutraukimas (palaipsniui nutraukiant vartojimą arba mažinant gydomąją dozę), nes gali pasireikšti osteopenija. Jei acidozė nepraeina ir nusprendžiama toliau gydyti pacientus Zonegran, svarstytinas šarmingumą didinantis gydymas.

Metabolinė acidozė gali sukelti hiperamonemiją, apie kurią pranešta su encefalopatija ar be jos gydant zonizamidu. Hiperamonemijos rizika gali padidėti pacientams, kartu vartojantiems kitų vaistinių preparatų, kurie gali sukelti hiperamonemiją (pvz., valproatą), arba kuriems yra karbamido ciklo sutrikimas, arba sumažėjęs kepenų mitochondrijų aktyvumas. Pacientams, kuriems gydymo zonizamidu metu pasireiškia nepaaiškinamas mieguistumas ar protinės būklės pokyčių, rekomenduojama apsvarstyti hiperamoneminės encefalopatijos tikimybę ir išmatuoti amoniako kiekį.

Zonegran turi būti atsargiai vartojamas suaugusiems pacientams, kurie tuo pat metu yra gydomi karboanhidrazės inhibitoriais, pvz., topiramatu ar acetazolamidu, kadangi duomenų apie jų farmakodinaminę sąveiką nepakanka (taip pat žr. 4.4 skyriuje „Vaikų populiacija“ ir 4.5 skyrių).

Šiluminis smūgis

Buvo pastebėti, daugiausiai vaikams ir paaugliams, sumažėjusio prakaitavimo ir pakilusios kūno temperatūros atvejai (išsamus įspėjimas pateikiamas 4.4 skyriuje „Vaikų populiacija“). Zonegran turi būti atsargiai vartojamas suaugusiesiems kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie pacientams gali sukelti su perkaitimu susijusių sutrikimų, pvz., su karboanhidrazės inhibitoriais ir anticholinerginių poveikį turinčiais vaistiniais preparatais (žr. 4.4 skyriuje „Vaikų populiacija“).

Pankreatitas

Rekomenduojama stebėti Zonegran vartojančių pacientų, kuriems pasireiškia klinikiniai pankreatito požymiai ir simptomai, kasos lipazės ir amilazės aktyvumą. Esant aiškiam pankreatitui, nenustačius kitos aiškos priežasties, rekomenduojama apsvarstyti Zonegran vartojimo nutraukimo galimybę ir pradėti atitinkamą gydymą.

Rabdomiolizė

Zonegran vartojantiems pacientams, kuriems pasireiškia sunkus raumenų skausmas ir (arba) silpnumas su arba be karščiavimo, rekomenduojama nustatyti raumenų pažeidimo rodiklius – kreatino fosfokinazės ir aldolazės aktyvumą serume. Padidėjus aktyvumui ir nesant kitų aiškių priežasčių, pvz., traumų ar didžiųjų epilepsijos priepuolių, rekomenduojama nutraukti Zonegran vartojimą ir pradėti atitinkamą gydymą.

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Zonegran metu ir paskui bent vieną mėnesį (žr. 4.6 skyrių). Vaisingos moterys, kurios nesinaudoja veiksminga kontracepcija, negali vartoti Zonegran, nebent tai akivaizdžiai būtina ir jeigu laikoma, kad galima naudoti pateisinamą riziką vaisiui. Zonizamidu gydomoms vaisingoms moterims turi būti suteikta specializuota medicininė konsultacija. Moteris turi būti visapusiškai informuota ir suprasti galimą Zonegran poveikį vaisiui bei

prieš pradėdant gydymą su paciente turi būti aptarta galima rizika ir nauda. Prieš pradėdant vaisingų moterų gydymą Zonegran turi būti apgalvotas ištyrimas dėl nėštumo. Moterys, kurios planuoja pastoti, prieš pastojant ir prieš nutraukiant kontracepciją turi susitikti su savo specialistais, kad iš naujo būtų įvertintas gydymas Zonegran ir apsvarstytos kitos gydymo galimybės. Vaisingoms moterims turi būti patarta nedelsiant kreiptis į gydytoją, jei Zonegran vartojimo metu pastoja arba įtaria, kad gali būti nėščia.

Gydytojai, skiriantys pacientams Zonegran, turi įsitikinti, kad pacientės būtų išsamiai informuotos apie būtinybę naudoti tinkamas veiksmingas kontracepcijos metodus ir remdamiesi klinicine patirtimi įvertinti, ar geriamųjų kontraceptikų arba jų komponentų dozės yra nustatytos tinkamai, atsižvelgiant į atskiro paciento klinikinę būklę.

Kūno svoris

Zonegran vartojimas gali sukelti svorio mažėjimą. Jei šio vaisto vartojimo metu paciento svoris mažėja arba yra nepakankamas, rekomenduojama vartoti dietinius maisto papildus arba daugiau valgyti. Esant per dideliame nepageidaujamam svorio mažėjimui, Zonegran vartojimą rekomenduojama nutraukti. Svorio mažėjimas gali būti ryškesnis vaikams (žr. 4.4 skyriuje „Vaikų populiacija“).

Vaikų populiacija

Anksčiau paminėti įspėjimai ir atsargumo priemonės taip pat taikomi pacientams paaugliams ir vaikams. Toliau paminėti įspėjimai ir atsargumo priemonės daugiau taikomi pacientams vaikams ir paaugliams.

Šiluminis smūgis ir dehidracija

Kaip išvengti vaikų perkaitimo ir dehidracijos

Zonegran vaikams gali sukelti prakaitavimo sumažėjimą ir perkaitimą, kurie, jei vaikas nebus gydomas, gali sukelti smegenų pažeidimą ir mirtį. Vaikams rizika yra didžiausia, ypač karštu oru.

Kai vaikas vartoja Zonegran:

- vaikas turi nesukaisti, ypač karštu oru;
- vaikas turi vengti intensyvios fizinės veiklos, ypač karštu oru;
- vaikas turi gerti daug šalto vandens;
- vaikui negalima vartoti šių vaistų:

karboanhidrazės inhibitorių (pvz., topiramato ir acetazolamido) bei anticholinerginį poveikį turinčių preparatų (pvz., klomipramino, hidroksizino, difenhidramino, haloperidolio, imipramino ir oksibutinino).

TOLIAU NURODYTAIS ATVEJAIS VAIKUI REIKALINGA SKUBI MEDICININĖ PAGALBA:

Oda yra labai įkaitusi ir prakaituoja mažai arba neprakaituoja, vaikas sumišo, pasireiškė raumenų spazmai arba pagreitėjo širdies plakimas ar kvėpavimas.

- ☐ Nuveskite vaiką į vėsią, pavėsingą vietą.
- ☐ Palaikykite vaiko odą vėsią aptrinami vandeniu.
- ☐ Duokite vaikui gerti šalto vandens.

Buvo pastebėti (daugiausiai pacientams vaikams) sumažėjusio prakaitavimo ir pakilusios kūno temperatūros atvejai. Kai kuriais atvejais buvo diagnozuotas šiluminis smūgis, reikalaujantis gydymo ligoninėje. Nustatytas šiluminio smūgio, dėl kurio prireikė gydymo ligoninėje ir kuris baigėsi mirtimi, atvejis. Dauguma atvejų buvo pastebėti šiltuoju metų laiku. Gydytojai turi aptarti su pacientais ir jų globėjais galimą šiluminio smūgio rimtumą, kokiose situacijose jis gali pasireikšti ir kokių veiksmų reikia imtis pastebėjus bet kokius požymius ar simptomus. Pacientus ir jų globėjus reikia įspėti, kad būtina užtikrinti pacientų organizmo hidraciją, vengti būti pernelyg aukštos temperatūros aplinkoje ir, priklausomai nuo paciento būklės, vengti sunkios fizinės veiklos. Gydytojai turi atkreipti pacientų

vaikų ir jų tėvų arba globėjų dėmesį į pakuotės lapelyje pateikiamus patarimus, kaip išvengti vaikų šiluminio smūgio ir perkaitimo. Pasireiškus dehidracijos, oligohidrozės požymiams ar simptomams arba pakilus kūno temperatūrai, reikia svarstyti Zonegran vartojimo nutraukimą.

Zonegran negalima vartoti pacientams vaikams kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie pacientams gali sukelti su perkaitimu susijusius sutrikimus, pvz., su karboanhidrazės inhibitoriais ir anticholinerginį poveikį turinčiais vaistiniais preparatais.

Kūno svoris

Svorio mažėjimas, sukeliantis bendros būklės blogėjimą ir negebėjimą vartoti vaistus nuo epilepsijos, buvo susijęs su mirtinomis pasekmėmis (žr. 4.8 skyrių). Zonegran nerekomenduojama vartoti pacientams vaikams, kurie per mažai sveria (apibrėžiama vadovaujantis PSO pagal amžių pakoreguotomis KMI kategorijomis) arba kurių apetitas sumažėjęs.

Sumažėjusio kūno svorio dažnis yra toks pat visose amžiaus grupėse (žr. 4.8 skyrių), tačiau, atsižvelgiant į galimą vaikų sumažėjusio kūno svorio rimtumą, šioje populiacijoje svorį reikia stebėti. Jei pacientas nepriauga svorio, kad atitiktų augimo lenteles, gali reikėti vartoti maisto papildus arba daugiau valgyti, priešingu atveju Zonegran vartojimą reikia nutraukti.

Klinikinių tyrimų duomenų apie pacientus, kurių svoris nesiekia 20 kg, yra nedaug. Todėl 6 metų ir vyresnius vaikus, kurių svoris nesiekia 20 kg, reikia gydyti atsargiai. Ilgalaikis svorio mažėjimo vaikų populiacijoje poveikis augimui ir vystymuisi nežinomas.

Metabolinė acidozė

Pacientams vaikams ir paaugliams zonizamidas dažniau sukelia metabolinę acidozę ir šiems pacientams ji būna sunkesnė. Šiai populiacijai reikia tinkamai įvertinti ir stebėti hidrokarbonatų kiekį serume (išsamų įspėjimą žr. 4.4 skyriuje „Metabolinė acidozė“, o informaciją apie hidrokarbonatų kiekio sumažėjimo dažnį žr. 4.8 skyriuje). Ilgalaikis sumažėjusio hidrokarbonatų kiekio poveikis augimui ir vystymuisi nežinomas.

Zonegran negalima vartoti pacientams vaikams kartu su kitais karboanhidrazės inhibitoriais, pvz., topiramatu ir acetazolamidu (žr. 4.5 skyrių).

Inkstų akmenligė

Pasitaikę inkstų akmenligės atvejų pacientams vaikams (išsamų įspėjimą žr. 4.4 skyriuje „Inkstų akmenligė“).

Kai kuriems pacientams, ypač linkusiems į inkstų akmenligę, gali būti didesnė inkstų akmenų susidarymo ir susijusių požymių bei simptomų, pvz., inkstų dieglių, inkstų arba šonų skausmų, atsiradimo rizika. Inkstų akmenligė gali sukelti lėtinį inkstų pažeidimą. Tarp inkstų akmenligės rizikos veiksnių yra ankstesnis akmenų susidarymas inkstuose, šeimoje anksčiau buvę inkstų akmenligės ir hiperkalciurijos atvejai. Nė pagal vieną iš šių rizikos veiksnių negalima patikimai prognozuoti akmenų susidarymo gydymo zonizamidu metu.

Norint sumažinti inkstų akmenų susidarymo pavojų, reikia gerti daug skysčių, kartu didinant šlapimo kiekį, tai ypač svarbu tam polinkį turintiems pacientams. Gydytojo nuožiūra reikia atlikti inkstų tyrimą ultragarsu. Aptikus inkstų akmenligę, Zonegran vartojimą reikia nutraukti.

Kepenų veiklos sutrikimas

Pacientams vaikams ir paaugliams nustatyti padidėję kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimų rodikliai, pvz., padidėję alaninaminotransferazės (ALT), aspartataminotransferazės (AST) bei gamaglutamiltransferazės (GGT) aktyvumas ir bilirubino kiekis, be jokio nuoseklaus nustatomų verčių, didesnių už viršutinę normos ribą, modelio. Tačiau įtarus nepageidaujamą poveikį kepenims, reikia įvertinti kepenų funkciją ir svarstyti Zonegran vartojimo nutraukimą.

Pažintinės funkcijos

Epilepsija sergančių pacientų pažintinių funkcijų sutrikimas buvo susijęs su gretutine patologija ir (arba) gydymo vaistais nuo epilepsijos skyrimu. Atliekant placebo kontroliuojamą zonizamido tyrimą,

kuriame dalyvavo pacientai vaikai ir paaugliai, pacientų su sutrikusiomis pažintinėmis funkcijomis dalis skaitine reikšme buvo didesnė zonizamido grupėje, palyginus su placebo grupe.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Zonegran poveikis citochromo P450 fermentams

In vitro tyrimai, kurių metu buvo naudojamos žmogaus kepenų mikrosomos, nerodo jokio arba rodo mažą (<25 %) citochromo P450 fermentų 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 arba 3A4 slopinimą, esant maždaug du kartus ar daugiau didesniai zonizamido lygiui už kliniškai reikšmingas nesusijungusios dalies koncentracijas serume. Todėl manoma, jog, kaip parodė tyrimai *in vivo* su karbamazepinu, fenitoinu, etinilestradioliu ir desipraminu, Zonegran, dalyvaujant citochromo P450 fermentui, kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai įtakos neturi.

Galimas Zonegran poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Vaistiniai preparatai nuo epilepsijos

Epilepsija sergantiems pacientams pastovios Zonegran dozės jokio kliniškai reikšmingo poveikio karbamazepinui, lamotriginui, fenitoinui bei natrio valproatui neturėjo.

Geriamieji kontraceptikai

Klinikinių tyrimų su sveikais tiriamaisiais metu pastovios Zonegran dozės, vartojamos su sudėtiniais geriamaisiais kontraceptikais, neturėjo įtakos etinilestradiolio arba noretisterono koncentracijai serume.

Karboanhidrazės inhibitoriai

Zonegran reikia atsargiai vartoti suaugusiems pacientams, kurie tuo pat metu yra gydomi karboanhidrazės inhibitoriais, pvz., topiramatu ir acetazolamidu, nes apie galimą farmakodinaminę sąveiką duomenų nepakanka (žr. 4.4 skyrių).

Zonegran negalima vartoti pacientams vaikams kartu su kitais karboanhidrazės inhibitoriais, pvz., topiramatu ir acetazolamidu (žr. 4.4 skyriuje „Vaikų populiacija“).

P-gp substratas

In vitro tyrimas rodo, kad zonizamidas yra silpnas P-gp (MDR1) su 267 $\mu\text{mol/l}$ IC₅₀ inhibitorius ir teoriškai zonizamidas gali veikti medžiagų, kurie yra P-gp substratai, farmakokinetiką. Patartina atsargiai pradėti ar nutraukti gydymą zonizamidu arba keisti zonizamido dozes pacientams, kurie taip pat vartoja vaistinius preparatus, kurie yra P-gp substratai (pvz., digoksiną, chinidiną).

Galimos vaistinių preparatų sąveikos, turinčios poveikį Zonegran

Klinikinių tyrimų metu kartu vartojant lamotriginą aiškaus poveikio zonizamido farmakokinetikai nepastebėta. Zonegran vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais, galinčiais sukelti urolitiazę, gali padidinti akmenų inkstuose susidarymą, todėl reikia vengti kartu vartoti tokius vaistinius preparatus.

Zonizamidas yra dalinai metabolizuojamas CYP3A4 (redukcinis skilimas), taip pat N-acetil-transferazės ir kartu su gliukurono rūgštimi, todėl medžiagos, galinčios skatinti ar slopinti šiuos fermentus, gali turėti įtakos zonizamido farmakokinetikai:

- Fermentų indukcija: zonizamido poveikis epilepsija sergantiems pacientams, vartojantiems CYP3A4 skatinančias medžiagas, pvz., fenitoiną, karbamazepiną ir fenobarbitoną, yra mažesnis. Manoma, kad esamą gydymą papildžius preparatu Zonegran šis poveikis nebus kliniškai reikšmingas, tačiau tuo pat metu pradėjus, nutraukus vartoti CYP3A4 skatinančius vaistus nuo epilepsijos ar kitus vaistinius preparatus arba pakoregavus jų dozę, gali pakisti zonizamido koncentracija, ir Zonegran dozę gali reikėti koreguoti. Rifampicinas yra stiprus

CYP3A4 induktorius. Jei būtina vartoti kartu, pacientą reikia atidžiai stebėti ir, jei reikia, koreguoti Zonegran ir kitų CYP3A4 substratų dozes.

- CYP3A4 slopinimas: remiantis klinikiniais duomenimis, žinomi specifiniai ir nespecifiniai CYP3A4 inhibitoriai kliniškai reikšmingo poveikio zonizamido farmakokinetikai neturi. Pastovios ketokonazolio (400 mg/p.) arba cimetidino (1200 mg/p.) dozės kliniškai reikšmingo poveikio sveikiems tiriamiesiems skiriamos vienos zonizamido dozės farmakokinetikai neturėjo. Todėl vartojant kartu su žinomais CYP3A4 inhibitoriais Zonegran dozės keisti gali nereikėti.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Zonegran metu ir paskui bent vieną mėnesį.

Vaisingos moterys, kurios nesinaudoja veiksminga kontracepcija, negali vartoti Zonegran, nebent tai akivaizdžiai būtina ir jeigu laikoma, kad galima nauda pateisina riziką vaisiui. Zonizamidu gydomoms vaisingoms moterims būtina specializuota medicininė konsultacija.

Moteris turi būti visapusiškai informuota ir suprasti galimą Zonegran poveikį vaisiui bei prieš pradedant gydymą su paciete turi būti aptarta galima rizika ir nauda. Prieš pradedant vaisingų moterų gydymą Zonegran turi būti apgalvotas ištyrimas dėl nėštumo. Moterys, kurios planuoja pastoti, prieš pastojant ir prieš nutraukiant kontracepciją turi susitikti su savo specialistais, kad iš naujo būtų įvertintas gydymas Zonegran ir apsvarstytos kitos gydymo galimybės..

Kaip ir visų vaistų nuo epilepsijos, reikia vengti staiga nutraukti zonizamido vartojimą, nes tai gali sukelti traukulių proveržius, kurie gali turėti rimtų padarinių moteriai ir negimusiam kūdikiui. Vaistiniu preparatu nuo epilepsijos gydomų moterų vaikams apsigimimų rizika padidėja 2-3 kartus. Dažniausi apsigimimai yra kiškio lūpa, širdies bei kraujagyslių apsigimimai ir nervinio vamzdelio defektas. Vartojant kelis vaistinius preparatus nuo epilepsijos, galima didesnė paveldimų apsigimimų rizika, nei vartojant vieną preparatą.

Nėštumas

Duomenų apie Zonegran vartojimą nėštumo metu nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galima didesnių apsigimimų ir nervų sistemos vystymosi sutrikimų rizika žmonėms nežinoma.

Registro tyrimo duomenys rodo, kad daugiau kūdikių gimsta mažo gimimo svorio (MGS), neišnešioti arba per maži pagal nėštumo trukmę (MNT). Palyginti su lamotrigino monoterapiją vartojusiomis moterimis, MGS atvejų padidėjo maždaug nuo 5 % iki 8 %, neišnešiotų kūdikių – maždaug nuo 8 % iki 10 %, o MNT atvejų – maždaug nuo 7 % iki 12 %.

Zonegran negalima vartoti nėštumo metu, nebent tai akivaizdžiai būtina ir jeigu laikoma, kad galima nauda pateisina riziką vaisiui. Jeigu Zonegran skiriamas nėštumo metu, pacientės turi būti išsamiai informuotos apie galimą žalą vaisiui ir rekomenduojama skirti minimalią veiksmingą dozę bei atidžiai jas stebėti.

Žindymas

Zonizamidas išsiskiria į motinos pieną; jo koncentracija piene yra panaši į koncentraciją motinos plazmoje. Reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo Zonegran. Dėl

ilgo zonizamido išsilaikymo organizme žindymą galima tęsti tik praėjus vienam mėnesiui nuo Zonegran vartojimo pabaigos.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie zonizamido poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė pakitusius vaisingumo rodiklius (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau, atsižvelgiant į tai, kad kai kuriems pacientams gali pasireikšti mieguistumas arba nesugebėjimas susikaupti, ypač gydymo pradžioje arba padidinus dozę, reikia įspėti pacientus užsiimant veikla, reikalaujančia labai geros reakcijos, pvz., vairuojant ar valdant mechanizmus, būti atsargiems.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų metu Zonegran buvo skirtas daugiau nei 1200 pacientų, iš kurių daugiau nei 400 vartojo Zonegran ne mažiau nei vienerius metus. Taip pat sukaupta nemažai patirties pateikus zonizamidą į rinką 1989 m. Japonijoje ir 2000 m. JAV.

Zonegran yra benzisoksazolio darinys, į kurį įeina sulfonamidų grupė. Su sulfonamidų grupės medžiagų turinčių vaistinių preparatų vartojimu susijusios sunkios imuninės nepageidaujamos reakcijos: bėrimas, alerginė reakcija ir sunkūs hematologiniai sutrikimai, tarp jų ir aplastinė anemija, kurie labai retai gali būti mirtini (žr. 4.4 skyrių).

Dažniausiai gretutinio gydymo tyrimų metu pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo mieguistumas, galvos svaigimas ir anoreksija. Atliekant randomizuotą, kontroliuojamą monoterapijos tyrimą, lyginantį zonizamidą su pailginto atpalaidavimo karbamazepinu, dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo sumažėjusi hidrokarbonatų koncentracija, sumažėjęs apetitas ir sumažėjęs svoris. Aiškiai nenormaliai mažo hidrokarbonatų kiekio dažnis (sumažėjimas iki mažiau kaip 17 mEq/l ir daugiau kaip 5 mEq/l) buvo 3,8 %. Ryškaus svorio sumažėjimo 20 % arba daugiau dažnis sudarė 0,7 %.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Klinikinių tyrimų metu ir preparatą pateikus į rinką pastebėtos su Zonegran vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos išdėstytos toliau pateiktoje lentelėje. Šių atvejų dažnis pateiktas pagal tokią schemą:

Labai dažni	$\geq 1/10$
Dažni	nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$
Nedažni	nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$
Reti	nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$
Labai reti	$< 1/10\ 000$
Dažnis nežinomas	negali būti įvertintas pagal turimus duomenis

4 lentelė Gretutinio vartojimo klinikinių tyrimų metu ir preparatą pateikus į rinka pastebėtos su Zonegran vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemos klasė (MedDRA terminija)	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Labai reti
Infekcijos ir infestacijos			Plaučių uždegimas Šlapimo takų infekcija	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Ekchimozė		Agranulocitozė Aplastinė anemija Leukocitozė Leukopenija Limfadenopatija Pancitopenija Trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas		Vaisto sukulto padidėjusio jautrumo sindromas Vaisto sukeltas bėrimas kartu su eozinofilija ir sisteminiais simptomais
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija		Hipokalemija	Metabolinė acidozė Inkstinė kanalėlių (tubulinė) acidozė
Psichikos sutrikimai	Sujaudinimas Dirglumas Sumišimo būseną Depresija	Afektinis labilumas Nerimas Nemiga Psichikos sutrikimai	Pyktis Agresyvumas Mintys apie savižudybę Bandymas nusižudyti	Haliucinacijos
Nervų sistemos sutrikimai	Ataksija Svaigulys Atminties sutrikimas Mieguistumas	Bradifrenija Dėmesio sutrikimas Nistagmas Parestezija Kalbos sutrikimas Tremoras	Traukuliai	Amnezija Koma Didysis epilepsijos priepuolis Miasteninis sindromas Piktybinis neuroleptinis sindromas Epilepsinė būklė
Akių sutrikimai	Diplopija			Uždaro kampo glaukoma Akies skausmas Miopija Miglotas regėjimas Sumažėjęs regėjimo aštrumas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				Dusulys Aspiracinė pneumonija Kvėpavimo sutrikimas Padidėjusio jautrumo reakcijos tipo pneumonitas

Organų sistemos klasė (MedDRA terminija)	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Labai reti
Virškinimo trakto sutrikimai		Pilvo skausmas Vidurių užkietėjimas Viduriavimas Dispepsija Pykinimas	Vėmimas	Pankreatitas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Cholecistitas Cholelitiazė	Hepatoceliulinis pažeidimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Bėrimas Niežulys Alopecija		Anhidrozė Daugiaformė eritema Stivenso-Džonsono sindromas Toksinė epidermio nekrolizė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				Rabdomiolizė
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Nefrolitiazė	Šlapimo takų akmenys	Hidronefrozė Inkstų nepakankamumas Pakitimai šlapime
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Nuovargis Gripo tipo liga Pireksija Periferinė edema		
Tyrimai	Hidro-karbonatų kiekio sumažėjimas	Svorio sumažėjimas		Kreatino fosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje Kreatinino kiekio padidėjimas kraujyje Šlapalo kiekio padidėjimas kraujyje Pakitę kepenų funkcijos tyrimų rezultatai
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos				Šiluminis smūgis

Taip pat pastebėti pavieniai staigios nepaaiškinamos mirties atvejai ZONEGRAN vartojančių epilepsija sergančių pacientų tarpe.

5 lentelė Randomizuoto, kontroliuojamo monoterapijos tyrimo, lyginančio zonizamidą su pailginto atpalaidavimo karbamazepinu, metu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemos klasė (MedDRA terminija)	Labai dažni	Dažni	Nedažni
Infekcijos ir infestacijos			Šlapimo takų infekcija Plaučių uždegimas

Organų sistemos klasė (MedDRA terminija)	Labai dažni	Dažni	Nedažni
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Leukopenija Trombocitopenija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Sumažėjęs apetitas	Hipokalemija
Psichikos sutrikimai		Sujaudinimas Depresija Nemiga Nuotaikos svyravimas Nerimas	Sumišimo būseną Ūminė psichozė Agresyvumas Mintys apie savižudybę Haliucinacijos
Nervų sistemos sutrikimai		Ataksija Svaigulys Atminties sutrikimas Mieguistumas Bradifrenija Dėmesio sutrikimas Parestezija	Nistagmas Kalbos sutrikimas Tremoras Traukuliai
Akių sutrikimai		Diplopija	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Kvėpavimo sutrikimas
Virškinimo trakto sutrikimai		Vidurių užkietėjimas Viduriavimas Dispepsija Pykinimas Vėmimas	Pilvo skausmas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai			Ūminis cholecistitas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Bėrimas	Niežulys Ekchimozė
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Nuovargis Pireksija Dirglumas	
Tyrimai	Hidro-karbonatų kiekio sumažėjimas	Svorio sumažėjimas Kreatino fosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje Alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimas kraujyje Aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimas kraujyje	Pakitę šlapimo tyrimų rezultatai

† MedDRA 13.1 versija

Papildoma informacija apie tam tikras populiacijas

Senyvi pacientai

Apibendrinta 95 senyvų tiriamųjų asmenų saugumo duomenų analizė parodė santykinai dažniau nei suaugusiųjų populiacijoje nustatytą periferinę edemą ir niežulį.

Peržiūrėti po vaisto registracijos gauti duomenys rodo, kad 65 metų ir vyresniems pacientams dažniau nei bendrajai populiacijai nustatyti šie reiškiniai: Stivenso-Džonsono sindromas (angl., *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) ir vaisto sukulto padidėjusio jautrumo sindromas (angl., *Drug Induced Hypersensitivity syndrome*, DIHS).

Vaikų populiacija

Placebu kontroliuojamais tyrimais 6-17 metų pacientams vaikams nustatytas zonizamido nepageidaujamų reiškinių pobūdis buvo panašus kaip suaugusiesiems. Iš 465 į vaikų saugumo duomenų bazę įtrauktų tiriamųjų (įskaitant dar 67 tiriamuosius iš kontroliuojamojo klinikinio tyrimo tęstinės fazės) 7 tiriamieji mirė (1,5 %; 14,6 atvejai iš 1 000 asmens metų): 2 atvejai dėl epilepsinės būklės, vienas iš kurių buvo susijęs su ryškiu per mažai sveriančio tiriamojo asmens svorio sumažėjimu (10 % per 3 mėnesius) ir tolesniu negebėjimu vartoti vaistus, 1 atvejis dėl galvos sužalojimo/hematomos ir 4 mirtys tiriamųjų asmenų su jau buvusiais funkciniais neurologiniais sutrikimais dėl įvairių priežasčių (2 atvejai plaučių uždegimo sukulto sepsio ir (arba) organų nepakankamumo, 1 epilepsija sergančių pacientų staigios nepaiškinamos mirties (angl. *Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients*, SUDEP) ir 1 galvos sužalojimo atvejis). Kontroliuojamojo tyrimo arba atvirosios tęstinės šio tyrimo fazės metu iš viso 70,4 % tiriamų vaikų, kurie vartojo ZNS, mažiausiai vieną kartą gydymo metu hidrokarbonatų kiekis sumažėjo iki mažiau kaip 22 mmol/l. Mažas hidrokarbonatų kiekis taip pat išliko ilgai (mediana – 188 dienos).

Apibendrinta saugumo duomenų analizė, į kurią buvo įtraukti 420 tiriamų vaikų (183 iš jų buvo 6-11 metų ir 237 12-16 metų, vidutinė vaisto ekspozicijos trukmė buvo maždaug 12 mėnesių) duomenys, parodė santykinai dažniau nustatytą plaučių uždegimą, dehidraciją, sumažėjusį prakaitavimą, pakitusius kepenų funkcijos tyrimų rezultatus, vidurinės ausies uždegimą, faringitą, sinusitą ir viršutinių kvėpavimo takų infekciją, kosulį, kraujavimą iš nosies ir rinitą, pilvo skausmą, vėmimą, išbėrimą bei egzemą ir karščiavimą nei suaugusiųjų populiacijai (ypač jaunesniems nei 12 metų tiriamiesiems) ir retai nustatytą amneziją, padidėjusį kreatinino kiekį, limfadenopatiją ir trombocitopeniją. 10 % ar daugiau sumažėjusio kūno svorio dažnis sudarė 10,7 % (žr. 4.4 skyrių). Kai kuriais svorio sumažėjimo atvejais nustatytas uždelstas perėjimas į kitą Tanerio brendimo stadiją ir sulėtėjęs kaulų vystymasis.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pasitaikė suaugusių ir paauglių bei vaikų netyčinio ir tyčinio preparato perdozavimo atvejų. Kai kurie perdozavimo atvejai, ypač jei nedelsiant buvo skatinamas vėmimas ar išplaunamas skrandis, buvo besimptomiai. Kitais atvejais perdozavimą lydėjo tokie simptomai kaip mieguistumas, pykinimas, gastritas, nistagmas, mioklonusas, koma, bradikardija, susilpnėjusi inkstų funkcija, hipotenzija ir kvėpavimo slopinimas. Praėjus maždaug 31 val. po ZONEGRAN ir klonazepamo perdozavimo pastebėta labai didelė 100,1 µg/ml zonizamido koncentracija plazmoje; pacientui pasireiškė koma ir kvėpavimo veiklos slopinimas, tačiau po penkių dienų jis atgavo sąmonę ir ligos pasekmių nebuvo.

Gydymas

Specialių priešnuodžių perdozavus ZONEGRAN nėra. Įtarus perdozavimą, rekomenduojama nedelsiant išplauti skrandį arba skatinti vėmimą, imantis įprastų atsargumo priemonių kvėpavimo takams apsaugoti. Rekomenduojama bendra palaikomoji slauga, taip pat dažnas gyvybinių procesų rodiklių sekimas ir atidus stebėjimas. Zonizamidas pasižymi ilga pusinės eliminacijos trukme, todėl jo poveikis gali būti ilgalaikis. Nors nebuvo specialiai tirta perdozavimui gydyti, hemodializė sumažino zonizamido koncentraciją pacientų su susilpnėjusia inkstų funkcija plazmoje ir, jei kliniškai indikuotina, gali būti taikoma perdozavimui gydyti.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – preparatai nuo epilepsijos, kiti preparatai nuo epilepsijos, ATC kodas – N03AX15

Zonizamidas yra benzisoksazolio darinys. Tai vaistas nuo epilepsijos, *in vitro* pasižymintis silpnu karboanhidrazės veikimu. Jis nėra chemiškai susijęs su kitais vaistais nuo epilepsijos.

Veikimo mechanizmas

Zonizamido veikimo mechanizmas dar nėra visiškai ištirtas, tačiau nustatyta, kad jis veikia potencialų skirtumui (įtampai) jautrius natrio bei kalcio kanalus ir taip nutraukia sinchronizuotas neuronų veikimo potencialų iškrovas, sumažina prasidedančio traukulinio aktyvumo plitimą ir nutraukia tolesnį epilepsinį aktyvumą. Zonizamidas taip pat turi moduliacinį poveikį gama aminosviesto rūgšties (GASR, angl. *gama-aminobutyric acid*, GABA) sąlygojamam neuronų slopinimui.

Farmakodinaminis poveikis

Zonizamido prieštraukulinis poveikis buvo vertinamas taikant įvairius modelius, naudojant keletą gyvūnų rūšių su sukeltais arba įgimtais traukuliais; šiuose modeliuose zonizamidas veikė kaip plataus spektro preparatas nuo epilepsijos. Zonizamidas apsaugo nuo maksimalių elektros iškrūvio sukeltų priepuolių ir apriboja priepuolių plitimą, taip pat plitimą iš smegenų žievės į požievines struktūras, ir slopina epileptogeninio židinio aktyvumą. Tačiau skirtingai nei fenitoinas ir karbamazepinas, zonizamidas labiausiai veikia smegenų žievėje generuojamus priepuolius.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Monoterapija gydant dalinius priepuolius, su antrine generalizacija arba be jos

Zonegran veiksmingumas taikant monoterapiją buvo nustatytas atlikus dvigubai aklą, lygiagrečių grupių, ne mažesnio veiksmingumo palyginimo su pailginto atpalaidavimo (PA) karbamazepinu, tyrimą 583 suaugusiems tiriamiesiems, kuriems buvo naujai diagnozuoti daliniai priepuoliai, su antrinės generalizacijos toniniais-kloniniais priepuoliais arba be jų. Tiriamieji buvo randomizuoti vartoti karbamazepiną arba zonizamidą ne ilgiau kaip 24 mėnesius, priklausomai nuo atsako. Tiriamiesiems dozė buvo titruojama iki pradinės tikslinės 600 mg karbamazepino arba 300 mg zonizamido dozės. Tiriamiesiems, kuriems pasireiškė priepuolis, dozė buvo titruojama iki kitos tikslinės dozės, t. y., 800 mg karbamazepino arba 400 mg zonizamido. Tiriamiesiems, kuriems pasireiškė tolesnis priepuolis, dozė buvo titruojama iki didžiausios tikslinės 1 200 mg karbamazepino arba 500 mg zonizamido dozės. Tiriamieji, kuriems vartojant tikslinę dozę nebuvo priepuolių, toliau vartojo šią dozę dar 26 savaites.

Pagrindiniai šio tyrimo rezultatai pateikti šioje lentelėje.

6 lentelė Monoterapijos tyrimo 310 veiksmingumo rezultatai

	Zonizamidas	Karbamazepinas		
n (ITT populiacija)	281	300		
Šeši mėnesiai be priepuolių			Skirt.	PI _{95 %}
PP populiacija*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 % ; 3,1 %
ITT populiacija	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 % ; 1,4 %
≤ 4 priepuoliai per 3 mėnesių pradinį laikotarpį	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 % ; 3,7 %
> 4 priepuoliai per 3 mėnesių pradinį laikotarpį	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 % ; 5,6 %
Dvylika mėnesių be priepuolių				
PP populiacija	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	- 17,2 % ; 1,5 %
ITT populiacija	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	- 16,1 % ; 0,7 %
≤ 4 priepuoliai per 3 mėnesių pradinį laikotarpį	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 % ; 1,3 %
> 4 priepuoliai per 3 mėnesių pradinį laikotarpį	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 % ; 17,4 %
Priepuolių potipis (PP populiacija, kuriems 6 mėnesius nebuvo priepuolių)				
Visi daliniai	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 % ; 0,0 %
Paprastieji daliniai	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 % ; 14,7 %
Kompleksiniai daliniai	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 % ; -5,9 %
Visi generalizuoti toniniai-kloniniai	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 % ; 6,0 %
Antriniai toniniai-kloniniai	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 % ; 7,1 %
Generalizuoti toniniai-kloniniai	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 % ; 10,5 %

PP = populiacija pagal protokolą (angl. *Per Protocol*); ITT = ketinti gydyti pacientai (angl. *Intent To Treat*)

*Pirminė vertinamoji baigtis

Gretutinis gydymas gydant suaugusiųjų dalinius priepuolius, su antrine generalizacija arba be jos

Suaugusiesiems Zonegran veiksmingumas buvo nustatytas keturiuose dvigubai akluose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose, preparatą vartojant kartą arba du kartus per parą iki 24 savaičių. Šie tyrimai rodo, kad vidutinio dalinių priepuolių dažnio sumažėjimas yra susijęs su Zonegran doze, veiksmingumas išlieka vartojant 300-500 mg per parą dozes.

Vaikų populiacija

Gretutinis gydymas gydant pacientų paauglių ir vaikų (6 metų ir vyresnių) dalinius priepuolius, su antrine generalizacija arba be jos

Pacientams vaikams (6 metų ir vyresniems) zonizamido veiksmingumas buvo nustatytas dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 207 tiriamieji, kurie buvo gydomi iki 24 savaičių. Priepuolių dažnis per 12 savaičių stabilios dozės vartojimo laikotarpį sumažėjo 50 % ar daugiau, palyginus su pradiniu dažniu, 50 % zonizamidu gydytų tiriamųjų ir 31 % placebo vartojusių pacientų.

Atliekant vaikų tyrimus, nustatytos šios specifinės saugumo problemos: sumažėjęs apetitas ir svorio mažėjimas, sumažėjęs hidrokarbonatų kiekis, padidėjusi inkstų akmenligės ir dehidracijos rizika. Visas šis poveikis ir ypač svorio mažėjimas gali turėti neigiamą poveikį augimui ir vystymuisi bei sukelti bendrą sveikatos būklės blogėjimą. Apskritai duomenų apie poveikį ilgalaikiam augimui ir vystymuisi nepakanka.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgertas zonizamidas beveik visas rezorbuojamas, didžiausia jo koncentracija serume arba plazmoje paprastai susidaro per 2-5 val. Manoma, kad pirmojo prasiskverbimo per kepenis metu (*first-pass*) metabolizmas yra nežymus. Manoma, kad visiškas bioprieinamumas sudaro maždaug 100 %. Išgerto preparato biologiniam prieinamumui maistas įtakos neturi, nors didžiausios koncentracijos plazmoje ir serume gali susidaryti vėliau.

Po vienos dozės, viršijančios 100-800 mg, ir po kelių dozių, viršijančių 100-400 mg kartą per parą, buvo pastebėtas beveik linijinis zonizamido ploto po kreive (AUC) ir C_{max} verčių didėjimas. Šis didėjimas esant pusiausvyrinei koncentracijai buvo šiek tiek didesnis nei buvo tikėtasi pagal dozę, galbūt dėl zonizamido jungimosi su eritrocitais. Pusiausvyrinė koncentracija pasiekama per 13 dienų. Skiriant vienkartinės dozės pastebėtas šiek tiek didesnis nei tikėtasi kaupimasis.

Pasiskirstymas

Zonizamidas 40 - 50 % susijungia su žmogaus plazmos baltymais, *in vitro* tyrimai parodė, kad įvairūs vaistiniai preparatai nuo epilepsijos (t.y., fenitoinas, fenobarbitonas, karbamazepinas ir natrio valproatas) tam įtakos neturi. Tariamasis pasiskirstymo tūris suaugusių žmonių organizme yra apie 1,1 – 1,7 l/kg; tai rodo, jog zonizamidas plačiai pasiskirsto audiniuose. Eritrocitų/plazmos santykis yra maždaug 15 esant mažai koncentracijai ir maždaug 3 esant didesnei koncentracijai.

Biotransformacija

Zonizamidas visų pirma yra metabolizuojamas per pirminio vaisto benzisoksazolio žiedo redukciniį skilimą veikiant CYP3A4 ir susidarant 2-sulfamoilacetilfenoliui (SMAP), taip pat vykstant N-acetilinio procesui. Pirminiam vaistui ir SMAP taip pat gali būti būdingas gliukuronizacijos procesas. Metabolitams, kurių plazmoje neaptikta, veikimas prieš epilepsiją nebūdingas. Tai, kad zonizamidas skatina savo metabolizmą, nėra įrodyta.

Eliminacija

Išgėrus preparato tiriamas zonizamido klirensas esant pusiausvyrinei koncentracijai sudaro apie 0,70 l/h, o galutinė pusinės eliminacijos trukmė nesant CYP3A4 induktorių yra maždaug 60 val. Pusinės eliminacijos trukmė nepriklausė nuo dozės ir pakartotinis vartojimas įtakos neturėjo. Koncentracijos serume arba plazmoje svyravimas per dozavimo intervalą buvo nedidelis (< 30 %). Didžiausia zonizamido metabolitų ir nepakitusio vaistinio preparato dalis išsiskyrė per šlapimą.

Nepakitusio zonizamido išsiskyrimas per inkstus buvo gana mažas (apie 3,5 ml/min.); apie 15 - 30 % šios dozės pašalinama nepakitusi.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Laikui bėgant zonizamido ekspozicija didėja iki maždaug 8 savaičių, kol pasiekama pusiausvyrinė koncentracija. Lyginant tas pačias dozes, nustatyta, kad pacientų, kurių bendras kūno svoris buvo didesnis, pusiausvyrinė koncentracija serume buvo mažesnė, tačiau šis skirtumas buvo santykinai nedidelis. Amžius ($\square$ 12 metų) ir lytis, atsižvelgiant į kūno svorio skirtumus, neturi didelės įtakos zonizamido ekspozicijai epilepsija sergantiems pacientams, skiriant preparato dozes, kai pasiekama pusiausvyrinė koncentracija. Vartojant bet kokius vaistus nuo epilepsijos, įskaitant CYP3A4 induktorius, dozės koreguoti nereikia.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Zonizamidas sumažina 28 dienų vidutinį priepuolių dažnį; šis mažėjimas proporcingas (logaritminė-tiesinė priklausomybė) vidutinei zonizamido koncentracijai.

Tam tikros pacientų grupės

Esant sutrikusiai inkstų funkcijai, vienkartinių zonizamido dozių išsiskyrimas per inkstus buvo tiesiogiai proporcingas kreatinino klirensui. Pacientams, kurių kreatinino klirensas buvo < 20 ml/min., zonizamido AUC padidėjo 35 % (taip pat žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija: zonizamido farmakokinetika esant sutrikusiai kepenų funkcijai nėra tinkamai ištirta.

Senyvi pacientai: kliniškai reikšmingų farmakokinetikos skirtumų tarp jaunų (21-40 metų) ir senyvų (65-75 metų) pacientų nepastebėta.

Vaikai ir paaugliai (5-18 metų): negausūs duomenys rodo, kad vaikų ir paauglių farmakokinetika skiriant padalytas 1, 7 ar 12 mg/kg per parą dozes, kol pasiekama pusiausvyrinė koncentracija, pakoregavus pagal kūno svorį, yra panaši į suaugusiųjų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nors klinikinių tyrimų metu nepastebėta, šunims esant panašiai į klinikinę ekspozicijai buvo pastebėti kepenų pakitimai (padidėjimas, spalvos pasikeitimas į tamsiai rudą, nedidelis hepatocitų padidėjimas, taip pat keratinosomos citoplazmoje ir citoplazmos vakuolizacija), susiję su padidėjusiu metabolizmu.

Zonizamido genotoksiškumo arba galimo kancerogeniškumo nenustatyta.

Organogenezės laikotarpiu taikant panašias arba mažesnes nei žmonėms taikomas gydomasias zonizamido dozes ir esant panašiai arba mažesnei koncentracijai motinos plazmoje, zonizamidas sukėlė vystymosi anomalijų pelėms, žiurkėms ir šunims, taip pat turėjo mirtiną poveikį beždžionių embrionui ir vaisiui.

Kartotinių dozių peroralinio toksiškumo tyrimo su žiurkių jaunikliais duomenys, ekspozicijai esant panašiai kaip pacientams vaikams duodant didžiausią rekomenduojamą dozę, rodo sumažėjusį kūno svorį ir inkstų histopatologijos, klinikinės patologijos rodiklių bei elgsenos pokyčius. Manoma, kad inkstų histopatologijos ir klinikinės patologijos rodiklių pokyčiai susiję su zonizamido sukeliama karboanhidrazės slopinimu. Vartojant šią dozę, sveikimo laikotarpiu šis poveikis buvo grįžtamas. Duodant didesnes dozes (susidarant 2-3 kartus didesnei sisteminei ekspozicijai, palyginus su terapine ekspozicija), poveikis inkstų histopatologijai buvo sunkesnis ir tik iš dalies grįžtamas. Žiurkių jaunikliams nustatytas nepageidaujamas poveikis dažniausiai buvo panašus į poveikį, pastebėtą atliekant zonizamido kartotinių dozių toksiškumo tyrimus su suaugusiomis žiurkėmis, tačiau inkstų kanalėlių hialininiai lašeliai ir laikina hiperplazija nustatyta tik atliekant tyrimą su žiurkių jaunikliais. Duodant šias didesnes dozes, žiurkių jaunikliams nustatyti blogesni augimo, mokymosi ir vystymosi

rodikliai. Tikėtina, kad šis poveikis buvo susijęs su sumažėjusiu kūno svoriu ir padidėjusiu zonizamido farmakologiniu poveikiu skiriant didžiausią toleruojamą dozę.

Žiurkėms, ekspozicijai atitinkant didžiausią gydomąją dozę žmonėms, nustatytas sumažėjęs geltonkūnių skaičius ir implantacijos vietų kiekis, o esant tris kartus didesnei ekspozicijai, nustatyti nereguliarūs rujos ciklai ir sumažėjęs gyvų embrionų skaičius.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė

Hidrintas augalinis aliejus (sojų)

Natrio laurilsulfatas

Kapsulės apvalkalas

Želatina

Titano dioksidas (E171)

Šelakas

Propilenglikolis

Kalio hidroksidas

Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PVDC/aliuminio lizdinės plokštelės, kuriose yra 14, 28, 56 ir 84 kietosios kapsulės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Amdipharm Limited

3 Burlington Road,

Dublin 4, D04 RD68,

Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/307/001

EU/1/04/307/005

EU/1/04/307/002

EU/1/04/307/013

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2005 m. kovo 10 d.

Paskutinio perregistravimo data 2009 m. gruodžio 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zonegran 50 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 50 mg zonizamido.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 1,5 mg hidrinto augalinio aliejaus (sojų)

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

Balta matinė pagrindinė kapsulės dalis ir pilkas matinis dangtelis, ant kurio juodais dažais išspausdintas užrašas „ZONEGRAN 50“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Zonegran skirtas:

- monoterapijai gydant suaugusiųjų, kuriems buvo naujai diagnozuota epilepsija, dalinius priepuolius, su antrine generalizacija arba be jos (žr. 5.1 skyrių);
- gretutiniam gydymui gydant suaugusiųjų, paauglių ir 6 metų bei vyresnių vaikų dalinius priepuolius, su antrine generalizacija arba be jos.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas – suaugusieji

Dozės didinimas ir palaikymas

Suaugusiesiems Zonegran gali būti skiriamas monoterapija arba esamam gydymui papildyti. Dozė turi būti didinama atsižvelgiant į klinikinį poveikį. Rekomenduojama dozės didinimo tvarka ir palaikomoji dozė nurodytos 1 lentelėje. Kai kuriems pacientams, ypač nevartojantiems CYP3A4 skatinančių preparatų, gali pakakti ir mažesnių dozių.

Vartojimo nutraukimas

Jei Zonegran vartojimą reikia nutraukti, tai daryti reikia palaipsniui (žr. 4.4 skyrių). Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai, metu dozė kas savaitę buvo mažinama po 100 mg, tuo pat metu koreguojant kitų vaistų nuo epilepsijos dozes (jei reikėjo).

1 lentelė Suaugusieji – rekomenduojama dozės didinimo ir palaikymo tvarka

Gydymo tvarka	Titravimo fazė			Įprasta palaikomoji dozė
	1-oji ir 2-oji savaitė	3-oji ir 4-oji savaitė	5-oji ir 6-oji savaitė	
Monoterapija – suaugę pacientai, kuriems liga naujai diagnozuota	100 mg per parą (kartą per parą)	200 mg per parą (kartą per parą)	300 mg per parą (kartą per parą)	300 mg per parą (kartą per parą). Jei reikalinga didesnė dozė: didinkite kas dvi savaites po 100 mg iki maksimalios 500 mg dozės.
Gretutinis gydymas - su CYP3A4 induktoriais (žr. 4.5 skyrių)	1-oji savaitė	2-oji savaitė	Nuo 3-osios iki 5-osios savaitės	300-500 mg per parą (kartą per parą arba padalijant į dvi dozes).
	50 mg per parą (padalijant į dvi dozes)	100 mg per parą (padalijant į dvi dozes)	Didinama kas savaitę po 100 mg	
- be CYP3A4-induktorių arba esant inkstų ar kepenų veiklos sutrikimui	1-oji ir 2-oji savaitė	3-oji ir 4-oji savaitė	Nuo 5-osios iki 10-osios savaitės	300-500 mg per parą (kartą per parą arba padalijant į dvi dozes). Kai kuriems pacientams gali pakakti ir mažesnių dozių.
	50 mg per parą (padalijant į dvi dozes)	100 mg per parą (padalijant į dvi dozes)	Didinama kas dvi savaites po ne daugiau kaip 100 mg	

Bendros Zonegran dozavimo rekomendacijos tam tikroms pacientų populiacijoms

Vaikų (6 metų ir vyresnių) populiacija

Dozės didinimas ir palaikymas

6 metų ir vyresniems vaikams Zonegran reikia skirti esamam gydymui papildyti. Dozė turi būti didinama atsižvelgiant į klinikinį poveikį. Rekomenduojama dozės didinimo tvarka ir palaikomoji dozė nurodytos 2 lentelėje. Kai kuriems pacientams, ypač nevartojantiems CYP3A4 skatinančių preparatų, gali pakakti ir mažesnių dozių.

Gydytojai turi atkreipti pacientų vaikų ir jų tėvų arba globėjų dėmesį į Paciento atmintinę (pakuotės lapelyje), kurioje nurodyta, kaip išvengti šiluminio smūgio (žr. 4.4 skyriuje „Vaikų populiacija“).

2 lentelė Vaikų (6 metų ir vyresnių) populiacija – rekomenduojama dozės didinimo ir palaikymo tvarka

Gydymo tvarka	Titravimo fazė		Įprasta palaikomoji dozė	
Gretutinis gydymas - su CYP3A4 induktoriais (žr. 4.5 skyrių)	1-oji savaitė	Nuo 2-osios iki 8-osios savaitės	Pacientai, sveriantys 20-55 kg ^a	Pacientai, sveriantys > 55 kg
	1 mg/kg per parą (kartą per parą)	Didinama kas savaitę po 1 mg/kg	6-8 mg/kg per parą (kartą per parą)	300-500 mg per parą (kartą per parą)
- be CYP3A4 induktorių	1-oji ir 2-oji savaitė	Nuo 3-osios savaitės	6-8 mg/kg per parą (kartą per parą)	300-500 mg per parą (kartą per parą)
	1 mg/kg per parą (kartą per parą)	Didinama kas dvi savaites po 1 mg/kg		

Pastaba:

- a. Siekiant užtikrinti, kad būtų palaikoma gydomoji dozė, reikia stebėti vaiko svorį ir, keičiantis svoriui iki 55 kg, koreguoti dozę. Skiriama 6-8 mg/kg per parą dozė, neviršijant didžiausios 500 mg per parą dozės.

Zonegran saugumas ir veiksmingumas vaikams, jaunesniems nei 6 metų arba sveriantiems mažiau nei 20 kg, dar neištirti.

Klinikinių tyrimų duomenų apie pacientus, sveriančius mažiau nei 20 kg, yra nedaug. Todėl 6 metų ir vyresnius vaikus, kurių svoris nesiekia 20 kg, reikia gydyti atsargiai.

Vartojant rinkai tiekiamo stiprumo Zonegran kapsules, ne visada įmanoma tiksliai pasiekti apskaičiuotą dozę. Todėl tokiais atvejais rekomenduojama visą Zonegran dozę suapvalinti iki artimiausios esamos didesnės ar mažesnės dozės, kurią galima pasiekti vartojant rinkai tiekiamo stiprumo Zonegran kapsules (25 mg, 50 mg ir 100 mg).

Vartojimo nutraukimas

Jei Zonegran vartojimą reikia nutraukti, tai daryti reikia palaipsniui (žr. 4.4 skyrių). Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai vaikai, metu dozė buvo kas savaitę mažinama maždaug po 2 mg/kg (t. y., pagal 3 lentelėje pateiktą tvarką).

3 lentelė Vaikų (6 metų ir vyresnių) populiacija – rekomenduojama dozės mažinimo tvarka

Svoris	Dozė kas savaitę mažinama po:
20-28 kg	25–50 mg per parą*
29-41 kg	50–75 mg per parą*
42-55 kg	100 mg per parą*
> 55 kg	100 mg per parą*

Pastaba:

- * Visos dozės vartojamos kartą per parą.

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams pradėti gydymą reikia atsargiai, nes nėra pakankamai informacijos apie Zonegran vartojimą senyviems pacientams. Skiriant šį vaistinį preparatą taip pat reikia atsižvelgti į Zonegran saugumo profilį (žr. 4.8 skyrių).

Pacientai, kurių inkstų veikla sutrikusi

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi, turi būti gydomi atsargiai, kadangi nėra pakankamai informacijos apie šių pacientų gydymą Zonegran ir gali prireikti lėčiau didinti Zonegran dozę. Kadangi zonizamidas ir jo metabolitai yra šalinami per inkstus, pacientams, kuriems išsivystė ūminis inkstų nepakankamumas arba buvo pastebėtas kliniškai reikšmingas ilgalaikis kreatinino kiekio padidėjimas serume, zonizamido vartojimą reikia nutraukti.

Pacientų, kurių inkstų veikla sutrikusi, vienkartinį zonizamido dozių klirensas buvo tiesiogiai proporcingas kreatinino klirensui. Pacientų, kurių kreatinino klirensas buvo < 20 ml/min., zonizamido plazmos plotas po kreive (AUC) padidėjo 35 %.

Pacientai, kurių kepenų veikla sutrikusi

Preparato vartojimas esant kepenų funkcijos sutrikimui nėra ištirtas. Todėl jį vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas, nerekomenduojama. Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, vaistą reikia skirti atsargiai ir gali prireikti Zonegran dozę didinti lėčiau.

Vartojimo metodas

Zonegran kietosios kapsulės vartojamos per burną.

Maisto poveikis

Zonegran gali būti vartojamas kartu su maistu arba be jo (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba sulfonamidams.

Zonegran sudėtyje yra hidrinto augalinio aliejaus (sojų). Jei pacientui yra alergija žemės riešutams arba sojai, šio vaistinio preparato vartoti negalima.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nepaaiškinamas bėrimas

Vartojant Zonegran pastebimi sunkūs bėrimai, tarp jų Stivenso-Džonsono sindromo atvejai.

Zonegran vartojimą rekomenduojama nutraukti pacientams, kuriems atsiranda kitaip nepaaiškinamas bėrimas. Visus pacientus, kuriems vartojant Zonegran atsirado bėrimas, reikia atidžiai stebėti, ypač didelį dėmesį skiriant tiems, kurie kartu vartoja kitus vaistus nuo epilepsijos, galinčius savarankiškai sukelti odos bėrimą.

Priepuoliai nutraukus vartojimą

Remiantis esama klinicine patirtimi, jei reikia nutraukti Zonegran vartojimą epilepsija sergantiems pacientams, dozė turi būti mažinama palaipsniui, kad būtų sumažinta priepuolių nutraukus vartojimą rizika. Nėra pakankamai duomenų, kad tais atvejais, kai kartu su kitais vaistais nuo epilepsijos papildomai vartojant Zonegran traukuliai nebesikartojo, būtų galima nutraukti šių vaistų vartojimą ir skirti tik Zonegran. Todėl kartu skiriamų vaistinių preparatų nuo epilepsijos vartojimą nutraukti reikia atsargiai.

Reakcijos į sulfonamidus

Zonegran yra benzisoksazolio darinys, į kurį įeina sulfonamidų grupė. Su sulfonamidų grupės medžiagų turinčių vaistinių preparatų vartojimu susijusios sunkios imuninės nepageidaujamos reakcijos: bėrimas, alerginė reakcija ir sunkūs hematologiniai sutrikimai, tarp jų ir aplastinė anemija, kurie labai retai gali būti mirtini.

Buvo pastebėti agranulocitozės, trombocitopenijos, leukopenijos, aplastinės anemijos, pancitopenijos ir leukocitozės atvejai. Ryšiui (jei yra) tarp dozės bei gydymo trukmės ir šių nepageidaujamų reakcijų įvertinti nepakanka duomenų.

Ūminė miopija ir antrinė uždaro kampo glaukoma

Zonizamidu gydomiems suaugusiesiems ir vaikams nustatytas ūminės miopijos sindromas, susijęs su antrine uždaro kampo glaukoma. Vieni iš simptomų yra staigus regėjimo aštrumo sumažėjimas ir (arba) akies skausmas. Gali būti diagnozuoti tokie oftalmologiniai sutrikimai: miopija, priekinės kameros sekluma, akies hiperemija (paraudimas) ir padidėjęs akispūdis. Šis sindromas gali būti susijęs su supraciliarine efuzija, dėl kurios į priekį pastumiami lęšiukas ir rainelė, bei antrine uždaro kampo glaukoma. Simptomai gali pasireikšti praėjus kelioms valandoms ar savaitėms nuo gydymo pradžios. Taikomas toks gydymas: kiek galima greičiau gydančio gydytojo nuožiūra nutraukiamas zonizamido vartojimas ir imamas priemonių akispūdžiui sumažinti. Negydomas dėl bet kokių priežasčių padidėjęs akispūdis gali sukelti sunkias komplikacijas, įskaitant negrįžtamą apakimą. Pacientus, kuriems anksčiau buvo akių sutrikimų, zonizamidu reikia gydyti atsargiai.

Mintys apie savižudybę ir suicidinis elgesys

Pacientams, kurie esant įvairioms indikacijoms buvo gydomi vaistais nuo epilepsijos, pasireiškė minčių apie savižudybę ir suicidinis elgesys. Atlikus randomizuotų, placebo kontroliuojamų vaistinių preparatų nuo epilepsijos klinikinių tyrimų metaanalizę, nustatyta nedidelė padidėjusi minčių apie savižudybę ir suicidinio elgesio rizika. Šios rizikos mechanizmas nežinomas ir turimi duomenys neatmeta galimybės, kad Zonegran ją didina.

Todėl reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia minčių apie savižudybę ir suicidinio elgesio požymių, ir apsvarstyti atitinkamo gydymo būtinybę. Pacientams (ir pacientų globėjams) reikia patarti, atsiradus minčių apie savižudybę ir suicidinio elgesio požymių, kreiptis medicininės pagalbos.

Inkstų akmenligė

Kai kuriems pacientams, ypač linkusiems į inkstų akmenligę, gali būti didesnė inkstų akmenų susidarymo ir susijusių požymių bei simptomų, pvz., inkstų dieglių, inkstų arba šonų skausmų, atsiradimo rizika. Inkstų akmenligė gali sukelti lėtinį inkstų pažeidimą. Tarp inkstų akmenligės rizikos veiksnių yra ankstesnis akmenų susidarymas inkstuose, šeimoje anksčiau buvę inkstų akmenligės ir hiperkalciurijos atvejai. Nė pagal vieną iš šių rizikos veiksnių negalima patikimai prognozuoti akmenų susidarymo gydymo zonizamidu metu. Didesnės rizikos grupei galima priskirti ir pacientus, vartojančius kitus, nefrolitiazę galinčius paskatinti vaistus. Norint sumažinti inkstų akmenų susidarymo pavojų, reikia gerti daug skysčių, tuo pačiu didinant šlapimo kiekį, tai ypač svarbu tam polinkį turintiems pacientams.

Metabolinė acidozė

Su Zonegran vartojimu siejama hiperchloreminė metabolinė acidozė su neanijoniniu tarpu (t. y., sumažėjęs hidrokarbonatų kiekis serume, mažesnis už normalią standartinę ribą, nesant lėtinės kvėpavimo alkalozės). Metabolinę acidozę sukelia hidrokarbonatų kiekio inkstuose mažėjimas dėl zonizamido slopinamojo poveikio karboanhidrazei. Toks elektrolitų pusiausvyros sutrikimas nustatytas vartojant Zonegran placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu ir pateikus preparatą į rinką. Paprastai zonizamido sukeliamą metabolinę acidozę pasireiškia gydymo pradžioje, nors tokių atvejų galima pastebėti ir bet kuriuo gydymo laikotarpiu metu. Hidrokarbonatų kiekio mažėjimas

paprastai yra mažas arba vidutinis (suaugusiesiems vartojant 300 mg paros dozes, hidrokarbonatų kiekis vidutiniškai sumažėjo maždaug 3,5 mEq/l); retais atvejais pacientams nustatytas didesnis šio kiekio sumažėjimas. Prie zonizamido sukeliama hidrokarbonatų kiekio mažėjimo gali prisidėti ir acidozę galinčios sukelti būklės arba gydymas (pvz., inkstų liga, sunkūs kvėpavimo takų sutrikimai, epilepsinė būklė, viduriavimas, operacija, ketogeninė dieta arba vaistiniai preparatai).

Jaunesniems pacientams zonizamidas dažniau sukelia metabolinę acidozę ir šiems pacientams ji būna sunkesnė. Zonizamidą vartojantiems pacientams, kuriems nustatytos gretutinės ligos, galinčios didinti acidozės riziką, taip pat pacientams, kuriems yra padidėjusi nepageidaujama metabolinės acidozės reišinių rizika, ir pacientams, kuriems pasireiškia metabolinei acidozei būdingų simptomų, reikia tinkamai įvertinti ir stebėti hidrokarbonatų kiekį serume. Jei pasireiškė metabolinė acidozė ir ji nepaieina, svarstyti Zonigran dozės mažinimas arba vartojimo nutraukimas (palaipsniui nutraukiant vartojimą arba mažinant gydomąją dozę), nes gali pasireikšti osteopenija. Jei acidozė nepaieina ir nusprendžiama toliau gydyti pacientus Zonigran, svarstyti šarmingumą didinantis gydymas.

Metabolinė acidozė gali sukelti hiperamonemiją, apie kurią pranešta su encefalopatija ar be jos gydant zonizamidu. Hiperamonemijos rizika gali padidėti pacientams, kartu vartojantiems kitų vaistinių preparatų, kurie gali sukelti hiperamonemiją (pvz., valproatą), arba kuriems yra karbamido ciklo sutrikimas, arba sumažėjęs kepenų mitochondrijų aktyvumas. Pacientams, kuriems gydymo zonizamidu metu pasireiškia nepaaiškinamas mieguistumas ar protinės būklės pokyčių, rekomenduojama apsvaistyti hiperamoneminės encefalopatijos tikimybę ir išmatuoti amoniako kiekį.

Zonigran turi būti atsargiai vartojamas suaugusiesiems pacientams, kurie tuo pat metu yra gydomi karboanhidrazės inhibitoriais, pvz., topiramatu ar acetazolamidu, kadangi duomenų apie jų farmakodinaminę sąveiką nepakanka (taip pat žr. 4.4 skyriuje „Vaikų populiacija“ ir 4.5 skyrių).

Šiluminis smūgis

Buvo pastebėti, daugiausiai vaikams ir paaugliams, sumažėjusio prakaitavimo ir pakilusios kūno temperatūros atvejai (išsamus išpėjimas pateikiamas 4.4 skyriuje „Vaikų populiacija“). Zonigran turi būti atsargiai vartojamas suaugusiesiems kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie pacientams gali sukelti su perkaitimu susijusių sutrikimų, pvz., su karboanhidrazės inhibitoriais ir anticholinerginių poveikį turinčiais vaistiniais preparatais (žr. 4.4 skyriuje „Vaikų populiacija“).

Pankreatitas

Rekomenduojama stebėti Zonigran vartojančių pacientų, kuriems pasireiškia klinikiniai pankreatito požymiai ir simptomai, kasos lipazės ir amilazės aktyvumą. Esant aiškiam pankreatitui, nustačius kitos aišios priežasties, rekomenduojama apsvaistyti Zonigran vartojimo nutraukimo galimybę ir pradėti atitinkamą gydymą.

Rabdomiolizė

Zonigran vartojantiems pacientams, kuriems pasireiškia sunkus raumenų skausmas ir (arba) silpnumas su arba be karščiavimo, rekomenduojama nustatyti raumenų pažeidimo rodiklius – kreatino fosfokinazės ir aldolazės aktyvumą serume. Padidėjus aktyvumui ir nesant kitų aiškių priežasčių, pvz., traumų ar didžiųjų epilepsijos priepuolių, rekomenduojama nutraukti Zonigran vartojimą ir pradėti atitinkamą gydymą.

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Zonigran metu ir paskui bent vieną mėnesį (žr. 4.6 skyrių). Vaisingos moterys, kurios nesinaudoja veiksminga kontracepcija, negali vartoti Zonigran, nebent tai akivaizdžiai būtina ir jeigu laikoma, kad galima nauda pateisina riziką vaisiui.

Zonizamidu gydomoms vaisingoms moterims turi būti suteikta specializuota medicininė konsultacija. Moteris turi būti visapusiškai informuota ir suprasti galimą Zonegran poveikį vaisiui bei prieš pradedant gydymą su paciente turi būti aptarta galima rizika ir nauda. Prieš pradedant vaisingų moterų gydymą Zonegran turi būti apgalvotas ištyrimas dėl nėštumo. Moterys, kurios planuoja pastoti, prieš pastojant ir prieš nutraukiant kontracepciją turi susitikti su savo specialistais, kad iš naujo būtų įvertintas gydymas Zonegran ir apsvarstytos kitos gydymo galimybės. Vaisingoms moterims turi būti patarta nedelsiant kreiptis į gydytoją, jei Zonegran vartojimo metu pastoja arba įtaria, kad gali būti nėščia. Gydytojai, skiriantys pacientams Zonegran, turi įsitikinti, kad pacientės būtų išsamiai informuotos apie būtinybę naudoti tinkamas veiksmingas kontracepcijos metodus ir remdamiesi klinicine patirtimi įvertinti, ar geriamųjų kontraceptikų arba jų komponentų dozės yra nustatytos tinkamai, atsižvelgiant į atskiro paciento klinikinę būklę.

Kūno svoris

Zonegran vartojimas gali sukelti svorio mažėjimą. Jei šio vaisto vartojimo metu paciento svoris mažėja arba yra nepakankamas, rekomenduojama vartoti dietinius maisto papildus arba daugiau valgyti. Esant per dideliame nepageidaujamam svorio mažėjimui, Zonegran vartojimą rekomenduojama nutraukti. Svorio mažėjimas gali būti ryškesnis vaikams (žr. 4.4 skyriuje „Vaikų populiacija“).

Vaikų populiacija

Anksčiau paminėti įspėjimai ir atsargumo priemonės taip pat taikomi pacientams paaugliams ir vaikams. Toliau paminėti įspėjimai ir atsargumo priemonės daugiau taikomi pacientams vaikams ir paaugliams.

Šiluminis smūgis ir dehidracija

Kaip išvengti vaikų perkaitimo ir dehidracijos

Zonegran vaikams gali sukelti prakaitavimo sumažėjimą ir perkaitimą, kurie, jei vaikas nebus gydomas, gali sukelti smegenų pažeidimą ir mirtį. Vaikams rizika yra didžiausia, ypač karštu oru.

Kai vaikas vartoja Zonegran:

- vaikas turi nesukaisti, ypač karštu oru;
- vaikas turi vengti intensyvios fizinės veiklos, ypač karštu oru;
- vaikas turi gerti daug šalto vandens;
- vaikui negalima vartoti šių vaistų:

karboanhidrazės inhibitorių (pvz., topiramato ir acetazolamido) bei anticholinerginį poveikį turinčių preparatų (pvz., klomipramino, hidroksizino, difenhidramino, haloperidolio, imipramino ir oksibutinino).

TOLIAU NURODYTAIS ATVEJAIS VAIKUI REIKALINGA SKUBI MEDICININĖ PAGALBA:

Oda yra labai įkaitusi ir prakaituoja mažai arba neprakaituoja, vaikas sumišo, pasireiškė raumenų spazmai arba pagreitėjo širdies plakimas ar kvėpavimas.

- ☐ Nuveskite vaiką į vėsią, pavėsingą vietą.
- ☐ Palaikykite vaiko odą vėsią aptrindami vandeniu.
- ☐ Duokite vaikui gerti šalto vandens.

Buvo pastebėti (daugiausiai pacientams vaikams) sumažėjusio prakaitavimo ir pakilusios kūno temperatūros atvejai. Kai kuriais atvejais buvo diagnozuotas šiluminis smūgis, reikalaujantis gydymo ligoninėje. Nustatytas šiluminio smūgio, dėl kurio prireikė gydymo ligoninėje ir kuris baigėsi mirtimi, atvejis. Dauguma atvejų buvo pastebėti šiltuoju metų laiku. Gydytojai turi aptarti su pacientais ir jų globėjais galimą šiluminio smūgio rimtumą, kokiose situacijose jis gali pasireikšti ir kokių veiksmų reikia imtis pastebėjus bet kokius požymius ar simptomus. Pacientus ir jų globėjus reikia įspėti, kad būtina užtikrinti pacientų organizmo hidraciją, vengti būti pernelyg aukštos temperatūros aplinkoje ir,

priklausomai nuo paciento būklės, vengti sunkios fizinės veiklos. Gydytojai turi atkreipti pacientų vaikų ir jų tėvų arba globėjų dėmesį į pakuotės lapelyje pateikiamus patarimus, kaip išvengti vaikų šiluminio smūgio ir perkaitimo. Pasireiškus dehidracijos, oligohidrozės požymiams ar simptomams arba pakilus kūno temperatūrai, reikia svarstyti Zonegran vartojimo nutraukimą.

Zonegran negalima vartoti pacientams vaikams kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie pacientams gali sukelti su perkaitimu susijusius sutrikimus, pvz., su karboanhidrazės inhibitoriais ir anticholinerginį poveikį turinčiais vaistiniais preparatais.

Kūno svoris

Svorio mažėjimas, sukeliantis bendros būklės blogėjimą ir negebėjimą vartoti vaistus nuo epilepsijos, buvo susijęs su mirtinomis pasekmėmis (žr. 4.8 skyrių). Zonegran nerekomenduojama vartoti pacientams vaikams, kurie per mažai sveria (apibrėžiama vadovaujantis PSO pagal amžių pakoreguotomis KMI kategorijomis) arba kurių apetitas sumažėjęs.

Sumažėjusio kūno svorio dažnis yra toks pat visose amžiaus grupėse (žr. 4.8 skyrių), tačiau, atsižvelgiant į galimą vaikų sumažėjusio kūno svorio rimtumą, šioje populiacijoje svorį reikia stebėti. Jei pacientas nepriauga svorio, kad atitiktų augimo lenteles, gali reikėti vartoti maisto papildus arba daugiau valgyti, priešingu atveju Zonegran vartojimą reikia nutraukti.

Klinikinių tyrimų duomenų apie pacientus, kurių svoris nesiekia 20 kg, yra nedaug. Todėl 6 metų ir vyresnius vaikus, kurių svoris nesiekia 20 kg, reikia gydyti atsargiai. Ilgalaikis svorio mažėjimo vaikų populiacijoje poveikis augimui ir vystymuisi nežinomas.

Metabolinė acidozė

Pacientams vaikams ir paaugliams zonizamidas dažniau sukelia metabolinę acidozę ir šiems pacientams ji būna sunkesnė. Šiai populiacijai reikia tinkamai įvertinti ir stebėti hidrokarbonatų kiekį serume (išsamų įspėjimą žr. 4.4 skyriuje „Metabolinė acidozė“, o informaciją apie hidrokarbonatų kiekio sumažėjimo dažnį žr. 4.8 skyriuje). Ilgalaikis sumažėjusio hidrokarbonatų kiekio poveikis augimui ir vystymuisi nežinomas.

Zonegran negalima vartoti pacientams vaikams kartu su kitais karboanhidrazės inhibitoriais, pvz., topiramatu ir acetazolamidu (žr. 4.5 skyrių).

Inkstų akmenligė

Pasitaikę inkstų akmenligės atvejų pacientams vaikams (išsamų įspėjimą žr. 4.4 skyriuje „Inkstų akmenligė“).

Kai kuriems pacientams, ypač linkusiems į inkstų akmenligę, gali būti didesnė inkstų akmenų susidarymo ir susijusių požymių bei simptomų, pvz., inkstų dieglių, inkstų arba šonų skausmų, atsiradimo rizika. Inkstų akmenligė gali sukelti lėtinį inkstų pažeidimą. Tarp inkstų akmenligės rizikos veiksnių yra ankstesnis akmenų susidarymas inkstuose, šeimoje anksčiau buvę inkstų akmenligės ir hiperkalciurijos atvejai. Nė pagal vieną iš šių rizikos veiksnių negalima patikimai prognozuoti akmenų susidarymo gydymo zonizamidu metu.

Norint sumažinti inkstų akmenų susidarymo pavojų, reikia gerti daug skysčių, kartu didinant šlapimo kiekį, tai ypač svarbu tam polinkį turintiems pacientams. Gydytojo nuožiūra reikia atlikti inkstų tyrimą ultragarsu. Aptikus inkstų akmenligę, Zonegran vartojimą reikia nutraukti.

Kepenų veiklos sutrikimas

Pacientams vaikams ir paaugliams nustatyti padidėję kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimų rodikliai, pvz., padidėję alaninaminotransferazės (ALT), aspartataminotransferazės (AST) bei gamaglutamiltransferazės (GGT) aktyvumas ir bilirubino kiekis, be jokio nuoseklaus nustatomų verčių, didesnių už viršutinę normos ribą, modelio. Tačiau įtarus nepageidaujamą poveikį kepenims, reikia įvertinti kepenų funkciją ir svarstyti Zonegran vartojimo nutraukimą.

Pažintinės funkcijos

Epilepsija sergančių pacientų pažintinių funkcijų sutrikimas buvo susijęs su gretutine patologija ir (arba) gydymo vaistais nuo epilepsijos skyrimu. Atliekant placebo kontroliuojamą zonizamido tyrimą,

kuriame dalyvavo pacientai vaikai ir paaugliai, pacientų su sutrikusiomis pažintinėmis funkcijomis dalis skaitine reikšme buvo didesnė zonizamido grupėje, palyginus su placebo grupe.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Zonegran poveikis citochromo P450 fermentams

In vitro tyrimai, kurių metu buvo naudojamos žmogaus kepenų mikrosomos, nerodo jokio arba rodo mažą (<25 %) citochromo P450 fermentų 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 arba 3A4 slopinimą, esant maždaug du kartus ar daugiau didesniai zonizamido lygiui už kliniškai reikšmingas nesusijungusios dalies koncentracijas serume. Todėl manoma, jog, kaip parodė tyrimai *in vivo* su karbamazepinu, fenitoinu, etinilestradioliu ir desipraminu, Zonegran, dalyvaujant citochromo P450 fermentui, kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai įtakos neturi.

Galimas Zonegran poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Vaistiniai preparatai nuo epilepsijos

Epilepsija sergantiems pacientams pastovios Zonegran dozės jokio kliniškai reikšmingo poveikio karbamazepinui, lamotriginui, fenitoinui bei natrio valproatui neturėjo.

Geriamieji kontraceptikai

Klinikinių tyrimų su sveikais tiriamaisiais metu pastovios Zonegran dozės, vartojamos su sudėtiniais geriamaisiais kontraceptikais, neturėjo įtakos etinilestradiolio arba noretisterono koncentracijai serume.

Karboanhidrazės inhibitoriai

Zonegran reikia atsargiai vartoti suaugusiems pacientams, kurie tuo pat metu yra gydomi karboanhidrazės inhibitoriais, pvz., topiramatu ir acetazolamidu, nes apie galimą farmakodinaminę sąveiką duomenų nepakanka (žr. 4.4 skyrių).

Zonegran negalima vartoti pacientams vaikams kartu su kitais karboanhidrazės inhibitoriais, pvz., topiramatu ir acetazolamidu (žr. 4.4 skyriuje „Vaikų populiacija“).

P-gp substratas

In vitro tyrimas rodo, kad zonizamidas yra silpnas P-gp (MDR1) su 267 $\mu\text{mol/l}$ IC₅₀ inhibitorius ir teoriškai zonizamidas gali veikti medžiagų, kurie yra P-gp substratai, farmakokinetiką. Patartina atsargiai pradėti ar nutraukti gydymą zonizamidu arba keisti zonizamido dozes pacientams, kurie taip pat vartoja vaistinius preparatus, kurie yra P-gp substratai (pvz., digoksiną, chinidiną).

Galimos vaistinių preparatų sąveikos, turinčios poveikį Zonegran

Klinikinių tyrimų metu kartu vartojant lamotriginą aiškaus poveikio zonizamido farmakokinetikai nepastebėta. Zonegran vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais, galinčiais sukelti urolitiazę, gali padidinti akmenų inkstuose susidarymą, todėl reikia vengti kartu vartoti tokius vaistinius preparatus.

Zonizamidas yra dalinai metabolizuojamas CYP3A4 (redukcinis skilimas), taip pat N-acetil-transferazės ir kartu su gliukurono rūgštimi, todėl medžiagos, galinčios skatinti ar slopinti šiuos fermentus, gali turėti įtakos zonizamido farmakokinetikai:

- Fermentų indukcija: zonizamido poveikis epilepsija sergantiems pacientams, vartojantiems CYP3A4 skatinančias medžiagas, pvz., fenitoiną, karbamazepiną ir fenobarbitoną, yra mažesnis. Manoma, kad esamą gydymą papildžius preparatu Zonegran šis poveikis nebus kliniškai reikšmingas, tačiau tuo pat metu pradėjus, nutraukus vartoti CYP3A4 skatinančius vaistus nuo epilepsijos ar kitus vaistinius preparatus arba pakoregavus jų dozę, gali pakisti zonizamido koncentracija, ir Zonegran dozę gali reikėti koreguoti. Rifampicinas yra stiprus

CYP3A4 induktorius. Jei būtina vartoti kartu, pacientą reikia atidžiai stebėti ir, jei reikia, koreguoti Zonegran ir kitų CYP3A4 substratų dozes.

- CYP3A4 slopinimas: remiantis klinikiniais duomenimis, žinomi specifiniai ir nespecifiniai CYP3A4 inhibitoriai kliniškai reikšmingo poveikio zonizamido farmakokinetikai neturi. Pastovios ketokonazolio (400 mg/p.) arba cimetidino (1200 mg/p.) dozės kliniškai reikšmingo poveikio sveikiems tiriamiesiems skiriamos vienos zonizamido dozės farmakokinetikai neturėjo. Todėl vartojant kartu su žinomais CYP3A4 inhibitoriais Zonegran dozės keisti gali nereikėti.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Zonegran metu ir paskui bent vieną mėnesį.

Vaisingos moterys, kurios nesinaudoja veiksminga kontracepcija, negali vartoti Zonegran, nebent tai akivaizdžiai būtina ir jeigu laikoma, kad galima nauda pateisina riziką vaisiui. Zonizamidu gydomoms vaisingoms moterims turi būti suteikta specializuota medicininė konsultacija. Moteris turi būti visapusiškai informuota ir suprasti galimą Zonegran poveikį vaisiui bei prieš pradedant gydymą su paciente turi būti aptarta galima rizika ir nauda. Prieš pradedant vaisingų moterų gydymą Zonegran turi būti apgalvotas ištyrimas dėl nėštumo. Moterys, kurios planuoja pastoti, prieš pastojant ir prieš nutraukiant kontracepciją turi susitikti su savo specialistais, kad iš naujo būtų įvertintas gydymas Zonegran ir apsvarstytos kitos gydymo galimybės.

Kaip ir visų vaistų nuo epilepsijos, reikia vengti staiga nutraukti zonizamido vartojimą, nes tai gali sukelti traukulių proveržius, kurie gali turėti rimtų padarinių moteriai ir negimusiam kūdikiui. Vaistiniu preparatu nuo epilepsijos gydomų moterų vaikams apsigimimų rizika padidėja 2-3 kartus. Dažniausi apsigimimai yra kiškio lūpa, širdies bei kraujagyslių apsigimimai ir nervinio vamzdelio defektas. Vartojant kelis vaistinius preparatus nuo epilepsijos, galima didesnė paveldimų apsigimimų rizika, nei vartojant vieną preparatą.

Nėštumas

Duomenų apie Zonegran vartojimą nėštumo metu nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galima didesnių apsigimimų ir nervų sistemos vystymosi sutrikimų rizika žmonėms nežinoma.

Registro tyrimo duomenys rodo, kad daugiau kūdikių gimsta mažo gimimo svorio (MGS), neišnešioti arba per maži pagal nėštumo trukmę (MNT). Palyginti su lamotrigino monoterapiją vartojusiomis moterimis, MGS atvejų padidėjo maždaug nuo 5 % iki 8 %, neišnešiotų kūdikių – maždaug nuo 8 % iki 10 %, o MNT atvejų – maždaug nuo 7 % iki 12 %.

Zonegran negalima vartoti nėštumo metu, nebent tai akivaizdžiai būtina ir jeigu laikoma, kad galima nauda pateisina riziką vaisiui. Jeigu Zonegran skiriamas nėštumo metu, pacientės turi būti išsamiai informuotos apie galimą žalą vaisiui ir rekomenduojama skirti minimalią veiksmingą dozę bei atidžiai jas stebėti.

Žindymas

Zonizamidas išsiskiria į motinos pieną; jo koncentracija piene yra panaši į koncentraciją motinos plazmoje. Reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo Zonegran. Dėl

ilgo zonizamido išsilaikymo organizme žindymą galima tęsti tik praėjus vienam mėnesiui nuo Zonegran vartojimo pabaigos.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie zonizamido poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė pakitusius vaisingumo rodiklius (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau, atsižvelgiant į tai, kad kai kuriems pacientams gali pasireikšti mieguistumas arba nesugebėjimas susikaupti, ypač gydymo pradžioje arba padidinus dozę, reikia įspėti pacientus užsiimant veikla, reikalaujančia labai geros reakcijos, pvz., vairuojant ar valdant mechanizmus, būti atsargiems.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų metu Zonegran buvo skirtas daugiau nei 1200 pacientų, iš kurių daugiau nei 400 vartojo Zonegran ne mažiau nei vienerius metus. Taip pat sukaupta nemažai patirties pateikus zonizamidą į rinką 1989 m. Japonijoje ir 2000 m. JAV.

Zonegran yra benzisoksazolio darinys, į kurį įeina sulfonamidų grupė. Su sulfonamidų grupės medžiagų turinčių vaistinių preparatų vartojimu susijusios sunkios imuninės nepageidaujamos reakcijos: bėrimas, alerginė reakcija ir sunkūs hematologiniai sutrikimai, tarp jų ir aplastinė anemija, kurie labai retai gali būti mirtini (žr. 4.4 skyrių).

Dažniausiai gretutinio gydymo tyrimų metu pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo mieguistumas, galvos svaigimas ir anoreksija. Atliekant randomizuotą, kontroliuojamą monoterapijos tyrimą, lyginantį zonizamidą su pailginto atpalaidavimo karbamazepinu, dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo sumažėjusi hidrokarbonatų koncentracija, sumažėjęs apetitas ir sumažėjęs svoris. Aiškiai nenormaliai mažo hidrokarbonatų kiekio dažnis (sumažėjimas iki mažiau kaip 17 mEq/l ir daugiau kaip 5 mEq/l) buvo 3,8 %. Ryškaus svorio sumažėjimo 20 % arba daugiau dažnis sudarė 0,7 %.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Klinikinių tyrimų metu ir preparatą pateikus į rinką pastebėtos su Zonegran vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos išdėstytos toliau pateiktoje lentelėje. Šių atvejų dažnis pateiktas pagal tokią schemą:

Labai dažni	$\geq 1/10$
Dažni	nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$
Nedažni	nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$
Reti	nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$
Labai reti	$< 1/10\,000$
Dažnis nežinomas	negali būti įvertintas pagal turimus duomenis

4 lentelė Gretutinio vartojimo klinikinių tyrimų metu ir preparatą pateikus į rinka pastebėtos su Zonegran vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemos klasė (MedDRA terminija)	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Labai reti
Infekcijos ir infestacijos			Plaučių uždegimas Šlapimo takų infekcija	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Ekchimozė		Agranulocitozė Aplastinė anemija Leukocitozė Leukopenija Limfadenopatija Pancitopenija Trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas		Vaisto sukulto padidėjusio jautrumo sindromas Vaisto sukeltas bėrimas kartu su eozinofilija ir sisteminiais simptomais
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija		Hipokalemija	Metabolinė acidozė Inkstinė kanalėlių (tubulinė) acidozė
Psichikos sutrikimai	Sujaudinimas Dirglumas Sumišimo būseną Depresija	Afektinis labilumas Nerimas Nemiga Psichikos sutrikimai	Pyktis Agresyvumas Mintys apie savižudybę Bandymas nusižudyti	Haliucinacijos
Nervų sistemos sutrikimai	Ataksija Svaigulys Atminties sutrikimas Mieguistumas	Bradifrenija Dėmesio sutrikimas Nistagmas Parestezija Kalbos sutrikimas Tremoras	Traukuliai	Amnezija Koma Didysis epilepsijos priepuolis Miasteninis sindromas Piktybinis neuroleptinis sindromas Epilepsinė būklė
Akių sutrikimai	Diplopija			Uždaro kampo glaukoma Akies skausmas Miopija Miglotas regėjimas Sumažėjęs regėjimo aštrumas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				Dusulys Aspiracinė pneumonija Kvėpavimo sutrikimas Padidėjusio jautrumo reakcijos tipo pneumonitas

Organų sistemos klasė (MedDRA terminija)	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Labai reti
Virškinimo trakto sutrikimai		Pilvo skausmas Vidurių užkietėjimas Viduriavimas Dispepsija Pykinimas	Vėmimas	Pankreatitas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Cholecistitas Cholelitiazė	Hepatoceliulinis pažeidimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Bėrimas Niežulys Alopecija		Anhidrozė Daugiaformė eritema Stivenso-Džonsono sindromas Toksinė epidermio nekrolizė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				Rabdomiolizė
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Nefrolitiazė	Šlapimo takų akmenys	Hidronefrozė Inkstų nepakankamumas Pakitimai šlapime
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Nuovargis Gripo tipo liga Pireksija Periferinė edema		
Tyrimai	Hidro-karbonatų kiekio sumažėjimas	Svorio sumažėjimas		Kreatino fosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje Kreatinino kiekio padidėjimas kraujyje Šlapalo kiekio padidėjimas kraujyje Pakitę kepenų funkcijos tyrimų rezultatai
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos				Šiluminis smūgis

Taip pat pastebėti pavieniai staigios nepaaiškinamos mirties atvejai ZONEGRAN vartojančių epilepsija sergančių pacientų tarpe.

5 lentelė Randomizuoto, kontroliuojamo monoterapijos tyrimo, lyginančio zonizamidą su pailginto atpalaidavimo karbamazepinu, metu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemos klasė (MedDRA terminija)	Labai dažni	Dažni	Nedažni
Infekcijos ir infestacijos			Šlapimo takų infekcija Plaučių uždegimas

Organų sistemos klasė (MedDRA terminija)	Labai dažni	Dažni	Nedažni
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Leukopenija Trombocitopenija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Sumažėjęs apetitas	Hipokalemija
Psichikos sutrikimai		Sujaudinimas Depresija Nemiga Nuotaikos svyravimas Nerimas	Sumišimo būseną Ūminė psichozė Agresyvumas Mintys apie savižudybę Haliucinacijos
Nervų sistemos sutrikimai		Ataksija Svaigulys Atminties sutrikimas Mieguistumas Bradifrenija Dėmesio sutrikimas Parestezija	Nistagmas Kalbos sutrikimas Tremoras Traukuliai
Akių sutrikimai		Diplopija	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Kvėpavimo sutrikimas
Virškinimo trakto sutrikimai		Vidurių užkietėjimas Viduriavimas Dispepsija Pykinimas Vėmimas	Pilvo skausmas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai			Ūminis cholecistitas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Bėrimas	Niežulys Ekchimozė
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Nuovargis Pireksija Dirglumas	
Tyrimai	Hidro-karbonatų kiekio sumažėjimas	Svorio sumažėjimas Kreatino fosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje Alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimas kraujyje Aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimas kraujyje	Pakitę šlapimo tyrimų rezultatai

† MedDRA 13.1 versija

Papildoma informacija apie tam tikras populiacijas

Senyvi pacientai

Apibendrinta 95 senyvų tiriamųjų asmenų saugumo duomenų analizė parodė santykinai dažniau nei suaugusiųjų populiacijoje nustatytą periferinę edemą ir niežulį.

Peržiūrėti po vaisto registracijos gauti duomenys rodo, kad 65 metų ir vyresniems pacientams dažniau nei bendrajai populiacijai nustatyti šie reiškiniai: Stivenso-Džonsono sindromas (angl., *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) ir vaisto sukulto padidėjusio jautrumo sindromas (angl., *Drug Induced Hypersensitivity syndrome*, DIHS).

Vaikų populiacija

Placebu kontroliuojamais tyrimais 6-17 metų pacientams vaikams nustatytas zonizamido nepageidaujamų reiškinių pobūdis buvo panašus kaip suaugusiesiems. Iš 465 į vaikų saugumo duomenų bazę įtrauktų tiriamųjų (įskaitant dar 67 tiriamuosius iš kontroliuojamojo klinikinio tyrimo tęstinės fazės) 7 tiriamieji mirė (1,5 %; 14,6 atvejai iš 1 000 asmens metų): 2 atvejai dėl epilepsinės būklės, vienas iš kurių buvo susijęs su ryškiu per mažai sveriančio tiriamojo asmens svorio sumažėjimu (10 % per 3 mėnesius) ir tolesniu negebėjimu vartoti vaistus, 1 atvejis dėl galvos sužalojimo/hematomos ir 4 mirtys tiriamųjų asmenų su jau buvusiais funkciniais neurologiniais sutrikimais dėl įvairių priežasčių (2 atvejai plaučių uždegimo sukulto sepsio ir (arba) organų nepakankamumo, 1 epilepsija sergančių pacientų staigios nepaiškinamos mirties (angl. *Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients*, SUDEP) ir 1 galvos sužalojimo atvejis). Kontroliuojamojo tyrimo arba atvirosios tęstinės šio tyrimo fazės metu iš viso 70,4 % tiriamų vaikų, kurie vartojo ZNS, mažiausiai vieną kartą gydymo metu hidrokarbonatų kiekis sumažėjo iki mažiau kaip 22 mmol/l. Mažas hidrokarbonatų kiekis taip pat išliko ilgai (mediana – 188 dienos).

Apibendrinta saugumo duomenų analizė, į kurią buvo įtraukti 420 tiriamų vaikų (183 iš jų buvo 6-11 metų ir 237 12-16 metų, vidutinė vaisto ekspozicijos trukmė buvo maždaug 12 mėnesių) duomenys, parodė santykinai dažniau nustatytą plaučių uždegimą, dehidraciją, sumažėjusį prakaitavimą, pakitusius kepenų funkcijos tyrimų rezultatus, vidurinės ausies uždegimą, faringitą, sinusitą ir viršutinių kvėpavimo takų infekciją, kosulį, kraujavimą iš nosies ir rinitą, pilvo skausmą, vėmimą, išbėrimą bei egzemą ir karščiavimą nei suaugusiųjų populiacijai (ypač jaunesniems nei 12 metų tiriamiesiems) ir retai nustatytą amneziją, padidėjusį kreatinino kiekį, limfadenopatiją ir trombocitopeniją. 10 % ar daugiau sumažėjusio kūno svorio dažnis sudarė 10,7 % (žr. 4.4 skyrių). Kai kuriais svorio sumažėjimo atvejais nustatytas uždelstas perėjimas į kitą Tanerio brendimo stadiją ir sulėtėjęs kaulų vystymasis.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pasitaikė suaugusių ir paauglių bei vaikų netyčinio ir tyčinio preparato perdozavimo atvejų. Kai kurie perdozavimo atvejai, ypač jei nedelsiant buvo skatinamas vėmimas ar išplaunamas skrandis, buvo besimptomiai. Kitais atvejais perdozavimą lydėjo tokie simptomai kaip mieguistumas, pykinimas, gastritas, nistagmas, mioklonusas, koma, bradikardija, susilpnėjusi inkstų funkcija, hipotenzija ir kvėpavimo slopinimas. Praėjus maždaug 31 val. po ZONEGRAN ir klonazepamo perdozavimo pastebėta labai didelė 100,1 µg/ml zonizamido koncentracija plazmoje; pacientui pasireiškė koma ir kvėpavimo veiklos slopinimas, tačiau po penkių dienų jis atgavo sąmonę ir ligos pasekmių nebuvo.

Gydymas

Specialių priešnuodžių perdozavus ZONEGRAN nėra. Įtarus perdozavimą, rekomenduojama nedelsiant išplauti skrandį arba skatinti vėmimą, imantis įprastų atsargumo priemonių kvėpavimo takams apsaugoti. Rekomenduojama bendra palaikomoji slauga, taip pat dažnas gyvybinių procesų rodiklių sekimas ir atidus stebėjimas. Zonizamidas pasižymi ilga pusinės eliminacijos trukme, todėl jo poveikis gali būti ilgalaikis. Nors nebuvo specialiai tirta perdozavimui gydyti, hemodializė sumažino zonizamido koncentraciją pacientų su susilpnėjusia inkstų funkcija plazmoje ir, jei kliniškai indikuotina, gali būti taikoma perdozavimui gydyti.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – preparatai nuo epilepsijos, kiti preparatai nuo epilepsijos, ATC kodas – N03AX15

Zonizamidas yra benzisoksazolio darinys. Tai vaistas nuo epilepsijos, *in vitro* pasižymintis silpnu karboanhidrazės veikimu. Jis nėra chemiškai susijęs su kitais vaistais nuo epilepsijos.

Veikimo mechanizmas

Zonizamido veikimo mechanizmas dar nėra visiškai ištirtas, tačiau nustatyta, kad jis veikia potencialų skirtumui (įtampai) jautrius natrio bei kalcio kanalus ir taip nutraukia sinchronizuotus neuronų veikimo potencialų iškrovas, sumažina prasidedančio traukulinio aktyvumo plitimą ir nutraukia tolesnį epilepsinį aktyvumą. Zonizamidas taip pat turi moduliacinį poveikį gama aminosviesto rūgšties (GASR, angl. *gama-aminobutyric acid*, GABA) sąlygojamam neuronų slopinimui.

Farmakodinaminis poveikis

Zonizamido prieštraukulinis poveikis buvo vertinamas taikant įvairius modelius, naudojant keletą gyvūnų rūšių su sukeltais arba įgimtais traukuliais; šiuose modeliuose zonizamidas veikė kaip plataus spektro preparatas nuo epilepsijos. Zonizamidas apsaugo nuo maksimalių elektros iškrūvio sukiamų priepuolių ir apriboja priepuolių plitimą, taip pat plitimą iš smegenų žievės į požievines struktūras, ir slopina epileptogeninio židinio aktyvumą. Tačiau skirtingai nei fenitoinas ir karbamazepinas, zonizamidas labiausiai veikia smegenų žievėje generuojamus priepuolius.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Monoterapija gydant dalinius priepuolius, su antrine generalizacija arba be jos

Zonegran veiksmingumas taikant monoterapiją buvo nustatytas atlikus dvigubai aklą, lygiagrečių grupių, ne mažesnio veiksmingumo palyginimo su pailginto atpalaidavimo (PA) karbamazepinu, tyrimą 583 suaugusiems tiriamiesiems, kuriems buvo naujai diagnozuoti daliniai priepuoliai, su antrinės generalizacijos toniniais-kloniniais priepuoliais arba be jų. Tiriamieji buvo randomizuoti vartoti karbamazepiną arba zonizamidą ne ilgiau kaip 24 mėnesius, priklausomai nuo atsako. Tiriamiesiems dozė buvo titruojama iki pradinės tikslinės 600 mg karbamazepino arba 300 mg zonizamido dozės. Tiriamiesiems, kuriems pasireiškė priepuolis, dozė buvo titruojama iki kitos tikslinės dozės, t. y., 800 mg karbamazepino arba 400 mg zonizamido. Tiriamiesiems, kuriems pasireiškė tolesnis priepuolis, dozė buvo titruojama iki didžiausios tikslinės 1 200 mg karbamazepino arba 500 mg zonizamido dozės. Tiriamieji, kuriems vartojant tikslinę dozę nebuvo priepuolių, toliau vartojo šią dozę dar 26 savaites.

Pagrindiniai šio tyrimo rezultatai pateikti šioje lentelėje.

6 lentelė Monoterapijos tyrimo 310 veiksmingumo rezultatai

	Zonizamidas	Karbamazepinas		
n (ITT populiacija)	281	300		
Šeši mėnesiai be priepuolių			Skirt.	PI _{95 %}
PP populiacija*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 % ; 3,1 %
ITT populiacija	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 % ; 1,4 %
≤ 4 priepuoliai per 3 mėnesių pradinį laikotarpį	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 % ; 3,7 %
> 4 priepuoliai per 3 mėnesių pradinį laikotarpį	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 % ; 5,6 %
Dvylika mėnesių be priepuolių				
PP populiacija	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	- 17,2 % ; 1,5 %
ITT populiacija	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	- 16,1 % ; 0,7 %
≤ 4 priepuoliai per 3 mėnesių pradinį laikotarpį	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 % ; 1,3 %
> 4 priepuoliai per 3 mėnesių pradinį laikotarpį	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 % ; 17,4 %
Priepuolių potipis (PP populiacija, kuriems 6 mėnesius nebuvo priepuolių)				
Visi daliniai	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 % ; 0,0 %
Paprastieji daliniai	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 % ; 14,7 %
Kompleksiniai daliniai	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 % ; -5,9 %
Visi generalizuoti toniniai-kloniniai	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 % ; 6,0 %
Antriniai toniniai-kloniniai	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 % ; 7,1 %
Generalizuoti toniniai-kloniniai	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 % ; 10,5 %

PP = populiacija pagal protokolą (angl. *Per Protocol*); ITT = ketinti gydyti pacientai (angl. *Intent To Treat*)

*Pirminė vertinamoji baigtis

Gretutinis gydymas gydant suaugusiųjų dalinius priepuolius, su antrine generalizacija arba be jos

Suaugusiesiems Zonegran veiksmingumas buvo nustatytas keturiuose dvigubai akluose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose, preparatą vartojant kartą arba du kartus per parą iki 24 savaičių. Šie tyrimai rodo, kad vidutinio dalinių priepuolių dažnio sumažėjimas yra susijęs su Zonegran doze, veiksmingumas išlieka vartojant 300-500 mg per parą dozes.

Vaikų populiacija

Gretutinis gydymas gydant pacientų paauglių ir vaikų (6 metų ir vyresnių) dalinius priepuolius, su antrine generalizacija arba be jos

Pacientams vaikams (6 metų ir vyresniems) zonizamido veiksmingumas buvo nustatytas dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 207 tiriamieji, kurie buvo gydomi iki 24 savaičių. Priepuolių dažnis per 12 savaičių stabilios dozės vartojimo laikotarpį sumažėjo 50 % ar daugiau, palyginus su pradiniu dažniu, 50 % zonizamidu gydytų tiriamųjų ir 31 % placebo vartojusių pacientų.

Atliekant vaikų tyrimus, nustatytos šios specifinės saugumo problemos: sumažėjęs apetitas ir svorio mažėjimas, sumažėjęs hidrokarbonatų kiekis, padidėjusi inkstų akmenligės ir dehidracijos rizika. Visas šis poveikis ir ypač svorio mažėjimas gali turėti neigiamą poveikį augimui ir vystymuisi bei sukelti bendrą sveikatos būklės blogėjimą. Apskritai duomenų apie poveikį ilgalaikiam augimui ir vystymuisi nepakanka.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgertas zonizamidas beveik visas rezorbuojamas, didžiausia jo koncentracija serume arba plazmoje paprastai susidaro per 2-5 val. Manoma, kad pirmojo prasiskverbimo per kepenis metu (*first-pass*) metabolizmas yra nežymus. Manoma, kad visiškas bioprieinamumas sudaro maždaug 100 %. Išgerto preparato biologiniam prieinamumui maistas įtakos neturi, nors didžiausios koncentracijos plazmoje ir serume gali susidaryti vėliau.

Po vienos dozės, viršijančios 100-800 mg, ir po kelių dozių, viršijančių 100-400 mg kartą per parą, buvo pastebėtas beveik linijinis zonizamido ploto po kreive (AUC) ir C_{max} verčių didėjimas. Šis didėjimas esant pusiausvyrinei koncentracijai buvo šiek tiek didesnis nei buvo tikėtasi pagal dozę, galbūt dėl zonizamido jungimosi su eritrocitais. Pusiausvyrinė koncentracija pasiekama per 13 dienų. Skiriant vienkartinės dozės pastebėtas šiek tiek didesnis nei tikėtasi kaupimasis.

Pasiskirstymas

Zonizamidas 40 - 50 % susijungia su žmogaus plazmos baltymais, *in vitro* tyrimai parodė, kad įvairūs vaistiniai preparatai nuo epilepsijos (t.y., fenitoinas, fenobarbitonas, karbamazepinas ir natrio valproatas) tam įtakos neturi. Tiriamasis pasiskirstymo tūris suaugusių žmonių organizme yra apie 1,1 – 1,7 l/kg; tai rodo, jog zonizamidas plačiai pasiskirsto audiniuose. Eritrocitų/plazmos santykis yra maždaug 15 esant mažai koncentracijai ir maždaug 3 esant didesnei koncentracijai.

Biotransformacija

Zonizamidas visų pirma yra metabolizuojamas per pirminio vaisto benzisoksazolio žiedo redukciniį skilimą veikiant CYP3A4 ir susidarant 2-sulfamoilacetilfenoliui (SMAP), taip pat vykstant N-acetilinio procesui. Pirminiam vaistui ir SMAP taip pat gali būti būdingas gliukuronizacijos procesas. Metabolitams, kurių plazmoje neaptikta, veikimas prieš epilepsiją nebūdingas. Tai, kad zonizamidas skatina savo metabolizmą, nėra įrodyta.

Eliminacija

Išgėrus preparato tiriamas zonizamido klirensas esant pusiausvyrinei koncentracijai sudaro apie 0,70 l/h, o galutinė pusinės eliminacijos trukmė nesant CYP3A4 induktorių yra maždaug 60 val. Pusinės eliminacijos trukmė nepriklausė nuo dozės ir pakartotinis vartojimas įtakos neturėjo. Koncentracijos serume arba plazmoje svyravimas per dozavimo intervalą buvo nedidelis (< 30 %). Didžiausia zonizamido metabolitų ir nepakitusio vaistinio preparato dalis išsiskyrė per šlapimą.

Nepakitusio zonizamido išsiskyrimas per inkstus buvo gana mažas (apie 3,5 ml/min.); apie 15 - 30 % šios dozės pašalinama nepakitusi.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Laikui bėgant zonizamido ekspozicija didėja iki maždaug 8 savaičių, kol pasiekama pusiausvyrinė koncentracija. Lyginant tas pačias dozes, nustatyta, kad pacientų, kurių bendras kūno svoris buvo didesnis, pusiausvyrinė koncentracija serume buvo mažesnė, tačiau šis skirtumas buvo santykinai nedidelis. Amžius ($\square$ 12 metų) ir lytis, atsižvelgiant į kūno svorio skirtumus, neturi didelės įtakos zonizamido ekspozicijai epilepsija sergantiems pacientams, skiriant preparato dozes, kai pasiekama pusiausvyrinė koncentracija. Vartojant bet kokius vaistus nuo epilepsijos, įskaitant CYP3A4 induktorius, dozės koreguoti nereikia.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Zonizamidas sumažina 28 dienų vidutinį priepuolių dažnį; šis mažėjimas proporcingas (logaritminė-tiesinė priklausomybė) vidutinei zonizamido koncentracijai.

Tam tikros pacientų grupės

Esant sutrikusiai inkstų funkcijai, vienkartinį zonizamido dozių išsiskyrimas per inkstus buvo tiesiogiai proporcingas kreatinino klirensui. Pacientams, kurių kreatinino klirensas buvo < 20 ml/min., zonizamido AUC padidėjo 35 % (taip pat žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija: zonizamido farmakokinetika esant sutrikusiai kepenų funkcijai nėra tinkamai ištirta.

Senyvi pacientai: kliniškai reikšmingų farmakokinetikos skirtumų tarp jaunų (21-40 metų) ir senyvų (65-75 metų) pacientų nepastebėta.

Vaikai ir paaugliai (5-18 metų): negausūs duomenys rodo, kad vaikų ir paauglių farmakokinetika skiriant padalytas 1, 7 ar 12 mg/kg per parą dozes, kol pasiekama pusiausvyrinė koncentracija, pakoregavus pagal kūno svorį, yra panaši į suaugusiųjų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nors klinikinių tyrimų metu nepastebėta, šunims esant panašiai į klinikinę ekspozicijai buvo pastebėti kepenų pakitimai (padidėjimas, spalvos pasikeitimas į tamsiai rudą, nedidelis hepatocitų padidėjimas, taip pat keratinosomos citoplazmoje ir citoplazmos vakuolizacija), susiję su padidėjusiu metabolizmu.

Zonizamido genotoksiškumo arba galimo kancerogeniškumo nenustatyta.

Organogenezės laikotarpiu taikant panašias arba mažesnes nei žmonėms taikomas gydomasias zonizamido dozes ir esant panašiai arba mažesnei koncentracijai motinos plazmoje, zonizamidas sukėlė vystymosi anomalijų pelėms, žiurkėms ir šunims, taip pat turėjo mirtiną poveikį beždžionių embrionui ir vaisiui.

Kartotinių dozių peroralinio toksiškumo tyrimo su žiurkių jaunikliais duomenys, ekspozicijai esant panašiai kaip pacientams vaikams duodant didžiausią rekomenduojamą dozę, rodo sumažėjusį kūno svorį ir inkstų histopatologijos, klinikinės patologijos rodiklių bei elgsenos pokyčius. Manoma, kad inkstų histopatologijos ir klinikinės patologijos rodiklių pokyčiai susiję su zonizamido sukeliama karboanhidrazės slopinimu. Vartojant šią dozę, sveikimo laikotarpiu šis poveikis buvo grįžtamas. Duodant didesnes dozes (susidarant 2-3 kartus didesnei sisteminei ekspozicijai, palyginus su terapine ekspozicija), poveikis inkstų histopatologijai buvo sunkesnis ir tik iš dalies grįžtamas. Žiurkių jaunikliams nustatytas nepageidaujamas poveikis dažniausiai buvo panašus į poveikį, pastebėtą atliekant zonizamido kartotinių dozių toksiškumo tyrimus su suaugusiomis žiurkėmis, tačiau inkstų kanalėlių hialininiai lašeliai ir laikina hiperplazija nustatyta tik atliekant tyrimą su žiurkių jaunikliais.

Duodant šias didesnes dozes, žiurkių jaunikliams nustatyti blogesni augimo, mokymosi ir vystymosi rodikliai. Tikėtina, kad šis poveikis buvo susijęs su sumažėjusiu kūno svoriu ir padidėjusiu zonizamido farmakologiniu poveikiu skiriant didžiausią toleruojamą dozę.

Žiurkėms, ekspozicijai atitinkant didžiausią gydomąją dozę žmonėms, nustatytas sumažėjęs geltonkūnių skaičius ir implantacijos vietų kiekis, o esant tris kartus didesnei ekspozicijai, nustatyti nereguliarūs rudos ciklai ir sumažėjęs gyvų embrionų skaičius.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė

Hidrintas augalinis aliejus (sojų)

Natrio laurilsulfatas

Kapsulės apvalkalas

Želatina

Titano dioksidas (E171)

Šelakas

Propilenglikolis

Kalio hidroksidas

Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PVDC/aliuminio lizdinės plokštelės, kuriose yra 14, 28, 56 ir 84 kietosios kapsulės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Amdipharm Limited

3 Burlington Road,

Dublin 4, D04 RD68,

Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/307/010

EU/1/04/307/009

EU/1/04/307/003

EU/1/04/307/012

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2005 m. kovo 10 d.

Paskutinio perregistravimo data 2009 m. gruodžio 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zonegran 100 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg zonizamido.

Pagalbinės medžiagos: 0,002 mg saulėlydžio geltonojo FCF (E110) ir 0,147 mg *Allura* raudonojo AC (E129).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 3 mg hidrinto augalinio aliejaus (sojų)

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

Balta matinė pagrindinė kapsulės dalis ir raudonas matinis dangtelis, ant kurio juodais dažais išspausdintas užrašas „ZONEGRAN 100“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Zonegran skirtas:

- monoterapijai gydant suaugusiųjų, kuriems buvo naujai diagnozuota epilepsija, dalinius priepuolius, su antrine generalizacija arba be jos (žr. 5.1 skyrių);
- gretutiniam gydymui gydant suaugusiųjų, paauglių ir 6 metų bei vyresnių vaikų dalinius priepuolius, su antrine generalizacija arba be jos.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas – suaugusieji

Dozės didinimas ir palaikymas

Suaugusiesiems Zonegran gali būti skiriamas monoterapija arba esamam gydymui papildyti. Dozė turi būti didinama atsižvelgiant į klinikinį poveikį. Rekomenduojama dozės didinimo tvarka ir palaikomoji dozė nurodytos 1 lentelėje. Kai kuriems pacientams, ypač nevartojantiems CYP3A4 skatinančių preparatų, gali pakakti ir mažesnių dozių.

Vartojimo nutraukimas

Jei Zonegran vartojimą reikia nutraukti, tai daryti reikia palaipsniui (žr. 4.4 skyrių). Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai, metu dozė kas savaitę buvo mažinama po 100 mg, tuo pat metu koreguojant kitų vaistų nuo epilepsijos dozes (jei reikėjo).

1 lentelė Suaugusieji – rekomenduojama dozės didinimo ir palaikymo tvarka

Gydymo tvarka	Titravimo fazė			Įprasta palaikomoji dozė
Monoterapija – suaugę pacientai, kuriems liga naujai diagnozuota	1-oji ir 2-oji savaitė	3-oji ir 4-oji savaitė	5-oji ir 6-oji savaitė	300 mg per parą (kartą per parą). Jei reikalinga didesnė dozė: didinkite kas dvi savaites po 100 mg iki maksimalios 500 mg dozės.
	100 mg per parą (kartą per parą)	200 mg per parą (kartą per parą)	300 mg per parą (kartą per parą)	
Gretutinis gydymas - su CYP3A4 induktoriais (žr. 4.5 skyrių)	1-oji savaitė	2-oji savaitė	Nuo 3-osios iki 5-osios savaitės	300-500 mg per parą (kartą per parą arba padalijant į dvi dozes).
	50 mg per parą (padalijant į dvi dozes)	100 mg per parą (padalijant į dvi dozes)	Didinama kas savaitę po 100 mg	
- be CYP3A4-induktorių arba esant inkstų ar kepenų veiklos sutrikimui	1-oji ir 2-oji savaitė	3-oji ir 4-oji savaitė	Nuo 5-osios iki 10-osios savaitės	300-500 mg per parą (kartą per parą arba padalijant į dvi dozes). Kai kuriems pacientams gali pakakti ir mažesnių dozių.
	50 mg per parą (padalijant į dvi dozes)	100 mg per parą (padalijant į dvi dozes)	Didinama kas dvi savaites po ne daugiau kaip 100 mg	

Bendros Zonegran dozavimo rekomendacijos tam tikroms pacientų populiacijoms

Vaikų (6 metų ir vyresnių) populiacija

Dozės didinimas ir palaikymas

6 metų ir vyresniems vaikams Zonegran reikia skirti esamam gydymui papildyti. Dozė turi būti didinama atsižvelgiant į klinikinį poveikį. Rekomenduojama dozės didinimo tvarka ir palaikomoji dozė nurodytos 2 lentelėje. Kai kuriems pacientams, ypač nevartojantiems CYP3A4 skatinančių preparatų, gali pakakti ir mažesnių dozių.

Gydytojai turi atkreipti pacientų vaikų ir jų tėvų arba globėjų dėmesį į Paciento atmintinę (pakuotės lapelyje), kurioje nurodyta, kaip išvengti šiluminio smūgio (žr. 4.4 skyriuje „Vaikų populiacija“).

2 lentelė Vaikų (6 metų ir vyresnių) populiacija – rekomenduojama dozės didinimo ir palaikymo tvarka

Gydymo tvarka	Titravimo fazė		Įprasta palaikomoji dozė	
Gretutinis gydymas - su CYP3A4 induktoriais (žr. 4.5 skyrių)	1-oji savaitė	Nuo 2-osios iki 8-osios savaitės	Pacientai, sveriantys 20-55 kg ^a	Pacientai, sveriantys > 55 kg
	1 mg/kg per parą (kartą per parą)	Didinama kas savaitę po 1 mg/kg	6-8 mg/kg per parą (kartą per parą)	300-500 mg per parą (kartą per parą)
- be CYP3A4 induktorių	1-oji ir 2-oji savaitė	Nuo 3-osios savaitės	6-8 mg/kg per parą (kartą per parą)	300-500 mg per parą (kartą per parą)
	1 mg/kg per parą (kartą per parą)	Didinama kas dvi savaites po 1 mg/kg		

Pastaba:

- a. Siekiant užtikrinti, kad būtų palaikoma gydomoji dozė, reikia stebėti vaiko svorį ir, keičiantis svoriui iki 55 kg, koreguoti dozę. Skiriama 6-8 mg/kg per parą dozė, neviršijant didžiausios 500 mg per parą dozės.

Zonegran saugumas ir veiksmingumas vaikams, jaunesniems nei 6 metų arba sveriantiems mažiau nei 20 kg, dar neištirti.

Klinikinių tyrimų duomenų apie pacientus, sveriančius mažiau nei 20 kg, yra nedaug. Todėl 6 metų ir vyresnius vaikus, kurių svoris nesiekia 20 kg, reikia gydyti atsargiai.

Vartojant rinkai tiekiamo stiprumo Zonegran kapsules, ne visada įmanoma tiksliai pasiekti apskaičiuotą dozę. Todėl tokiais atvejais rekomenduojama visą Zonegran dozę suapvalinti iki artimiausios esamos didesnės ar mažesnės dozės, kurią galima pasiekti vartojant rinkai tiekiamo stiprumo Zonegran kapsules (25 mg, 50 mg ir 100 mg).

Vartojimo nutraukimas

Jei Zonegran vartojimą reikia nutraukti, tai daryti reikia palaipsniui (žr. 4.4 skyrių). Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai vaikai, metu dozė buvo kas savaitę mažinama maždaug po 2 mg/kg (t. y., pagal 3 lentelėje pateiktą tvarką).

3 lentelė Vaikų (6 metų ir vyresnių) populiacija – rekomenduojama dozės mažinimo tvarka

Svoris	Dozė kas savaitę mažinama po:
20-28 kg	25–50 mg per parą*
29-41 kg	50–75 mg per parą*
42-55 kg	100 mg per parą*
> 55 kg	100 mg per parą*

Pastaba:

- * Visos dozės vartojamos kartą per parą.

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams pradėti gydymą reikia atsargiai, nes nėra pakankamai informacijos apie Zonegran vartojimą senyviems pacientams. Skiriant šį vaistinį preparatą taip pat reikia atsižvelgti į Zonegran saugumo profilį (žr. 4.8 skyrių).

Pacientai, kurių inkstų veikla sutrikusi

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi, turi būti gydomi atsargiai, kadangi nėra pakankamai informacijos apie šių pacientų gydymą Zonegran ir gali prireikti lėčiau didinti Zonegran dozę. Kadangi zonizamidas ir jo metabolitai yra šalinami per inkstus, pacientams, kuriems išsivystė ūminis inkstų nepakankamumas arba buvo pastebėtas kliniškai reikšmingas ilgalaikis kreatinino kiekio padidėjimas serume, zonizamido vartojimą reikia nutraukti.

Pacientų, kurių inkstų veikla sutrikusi, vienkartinį zonizamido dozių klirensas buvo tiesiogiai proporcingas kreatinino klirensui. Pacientų, kurių kreatinino klirensas buvo < 20 ml/min., zonizamido plazmos plotas po kreive (AUC) padidėjo 35 %.

Pacientai, kurių kepenų veikla sutrikusi

Preparato vartojimas esant kepenų funkcijos sutrikimui nėra ištirtas. Todėl jį vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas, nerekomenduojama. Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, vaistą reikia skirti atsargiai ir gali prireikti Zonegran dozę didinti lėčiau.

Vartojimo metodas

Zonegran kietosios kapsulės vartojamos per burną.

Maisto poveikis

Zonegran gali būti vartojamas kartu su maistu arba be jo (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba sulfonamidams.

Zonegran sudėtyje yra hidrinto augalinio aliejaus (sojų). Jei pacientui yra alergija žemės riešutams arba sojai, šio vaistinio preparato vartoti negalima.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nepaaiškinamas bėrimas

Vartojant Zonegran pastebimi sunkūs bėrimai, tarp jų Stivenso-Džonsono sindromo atvejai.

Zonegran vartojimą rekomenduojama nutraukti pacientams, kuriems atsiranda kitaip nepaaiškinamas bėrimas. Visus pacientus, kuriems vartojant Zonegran atsirado bėrimas, reikia atidžiai stebėti, ypač didelį dėmesį skiriant tiems, kurie kartu vartoja kitus vaistus nuo epilepsijos, galinčius savarankiškai sukelti odos bėrimą.

Priepuoliai nutraukus vartojimą

Remiantis esama klinicine patirtimi, jei reikia nutraukti Zonegran vartojimą epilepsija sergantiems pacientams, dozė turi būti mažinama palaipsniui, kad būtų sumažinta priepuolių nutraukus vartojimą rizika. Nėra pakankamai duomenų, kad tais atvejais, kai kartu su kitais vaistais nuo epilepsijos papildomai vartojant Zonegran traukuliai nebesikartojo, būtų galima nutraukti šių vaistų vartojimą ir skirti tik Zonegran. Todėl kartu skiriamų vaistinių preparatų nuo epilepsijos vartojimą nutraukti reikia atsargiai.

Reakcijos į sulfonamidus

Zonegran yra benzisoksazolio darinys, į kurį įeina sulfonamidų grupė. Su sulfonamidų grupės medžiagų turinčių vaistinių preparatų vartojimu susijusios sunkios imuninės nepageidaujamos reakcijos: bėrimas, alerginė reakcija ir sunkūs hematologiniai sutrikimai, tarp jų ir aplastinė anemija, kurie labai retai gali būti mirtini.

Buvo pastebėti agranulocitozės, trombocitopenijos, leukopenijos, aplastinės anemijos, pancitopenijos ir leukocitozės atvejai. Ryšiui (jei yra) tarp dozės bei gydymo trukmės ir šių nepageidaujamų reakcijų įvertinti nepakanka duomenų.

Ūminė miopija ir antrinė uždaro kampo glaukoma

Zonizamidu gydomiems suaugusiesiems ir vaikams nustatytas ūminės miopijos sindromas, susijęs su antrine uždaro kampo glaukoma. Vieni iš simptomų yra staigus regėjimo aštrumo sumažėjimas ir (arba) akies skausmas. Gali būti diagnozuoti tokie oftalmologiniai sutrikimai: miopija, priekinės kameros sekluma, akies hiperemija (paraudimas) ir padidėjęs akispūdis. Šis sindromas gali būti susijęs su supraciliarine efuzija, dėl kurios į priekį pastumiami lęšiukas ir rainelė, bei antrine uždaro kampo glaukoma. Simptomai gali pasireikšti praėjus kelioms valandoms ar savaitėms nuo gydymo pradžios. Taikomas toks gydymas: kiek galima greičiau gydančio gydytojo nuožiūra nutraukiamas zonizamido vartojimas ir imamas priemonių akispūdžiui sumažinti. Negydomas dėl bet kokių priežasčių padidėjęs akispūdis gali sukelti sunkias komplikacijas, įskaitant negrįžtamą apakimą. Pacientus, kuriems anksčiau buvo akių sutrikimų, zonizamidu reikia gydyti atsargiai.

Mintys apie savižudybę ir suicidinis elgesys

Pacientams, kurie esant įvairioms indikacijoms buvo gydomi vaistais nuo epilepsijos, pasireiškė minčių apie savižudybę ir suicidinis elgesys. Atlikus randomizuotų, placebo kontroliuojamų vaistinių preparatų nuo epilepsijos klinikinių tyrimų metaanalizę, nustatyta nedidelė padidėjusi minčių apie savižudybę ir suicidinio elgesio rizika. Šios rizikos mechanizmas nežinomas ir turimi duomenys neatmeta galimybės, kad Zonegran ją didina.

Todėl reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia minčių apie savižudybę ir suicidinio elgesio požymių, ir apsvarstyti atitinkamo gydymo būtinybę. Pacientams (ir pacientų globėjams) reikia patarti, atsiradus minčių apie savižudybę ir suicidinio elgesio požymių, kreiptis medicininės pagalbos.

Inkstų akmenligė

Kai kuriems pacientams, ypač linkusiems į inkstų akmenligę, gali būti didesnė inkstų akmenų susidarymo ir susijusių požymių bei simptomų, pvz., inkstų dieglių, inkstų arba šonų skausmų, atsiradimo rizika. Inkstų akmenligė gali sukelti lėtinį inkstų pažeidimą. Tarp inkstų akmenligės rizikos veiksnių yra ankstesnis akmenų susidarymas inkstuose, šeimoje anksčiau buvę inkstų akmenligės ir hiperkalciurijos atvejai. Nė pagal vieną iš šių rizikos veiksnių negalima patikimai prognozuoti akmenų susidarymo gydymo zonizamidu metu. Didesnės rizikos grupei galima priskirti ir pacientus, vartojančius kitus, nefrolitiazę galinčius paskatinti vaistus. Norint sumažinti inkstų akmenų susidarymo pavojų, reikia gerti daug skysčių, tuo pačiu didinant šlapimo kiekį, tai ypač svarbu tam polinkį turintiems pacientams.

Metabolinė acidozė

Su Zonegran vartojimu siejama hiperchloreminė metabolinė acidozė su neanijoniniu tarpu (t. y., sumažėjęs hidrokarbonatų kiekis serume, mažesnis už normalią standartinę ribą, nesant lėtinės kvėpavimo alkalozės). Metabolinę acidozę sukelia hidrokarbonatų kiekio inkstuose mažėjimas dėl zonizamido slopinamojo poveikio karboanhidrazei. Toks elektrolitų pusiausvyros sutrikimas nustatytas vartojant Zonegran placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu ir pateikus preparatą į rinką. Paprastai zonizamido sukeliamą metabolinę acidozę pasireiškia gydymo pradžioje, nors tokių atvejų galima pastebėti ir bet kuriuo gydymo laikotarpiu metu. Hidrokarbonatų kiekio mažėjimas

paprastai yra mažas arba vidutinis (suaugusiesiems vartojant 300 mg paros dozes, hidrokarbonatų kiekis vidutiniškai sumažėjo maždaug 3,5 mEq/l); retais atvejais pacientams nustatytas didesnis šio kiekio sumažėjimas. Prie zonizamido sukeliama hidrokarbonatų kiekio mažėjimo gali prisidėti ir acidozė galinčios sukelti būklės arba gydymas (pvz., inkstų liga, sunkūs kvėpavimo takų sutrikimai, epilepsinė būklė, viduriavimas, operacija, ketogeninė dieta arba vaistiniai preparatai).

Jaunesniems pacientams zonizamidas dažniau sukelia metabolinę acidozė ir šiems pacientams ji būna sunkesnė. Zonizamidą vartojantiems pacientams, kuriems nustatytos gretutinės ligos, galinčios didinti acidozės riziką, taip pat pacientams, kuriems yra padidėjusi nepageidaujamų metabolinės acidozės reiškinių rizika, ir pacientams, kuriems pasireiškia metabolinei acidozei būdingų simptomų, reikia tinkamai įvertinti ir stebėti hidrokarbonatų kiekį serume. Jei pasireiškė metabolinė acidozė ir ji nepraeina, svarstytinas Zonegran dozės mažinimas arba vartojimo nutraukimas (palaipsniui nutraukiant vartojimą arba mažinant gydomąją dozę), nes gali pasireikšti osteopenija. Jei acidozė nepraeina ir nusprendžiama toliau gydyti pacientus Zonegran, svarstytinas šarmingumą didinantis gydymas.

Metabolinė acidozė gali sukelti hiperamonemiją, apie kurią pranešta su encefalopatija ar be jos gydant zonizamidu. Hiperamonemijos rizika gali padidėti pacientams, kartu vartojantiems kitų vaistinių preparatų, kurie gali sukelti hiperamonemiją (pvz., valproatą), arba kuriems yra karbamido ciklo sutrikimas, arba sumažėjęs kepenų mitochondrijų aktyvumas. Pacientams, kuriems gydymo zonizamidu metu pasireiškia nepaaiškinamas mieguistumas ar protinės būklės pokyčių, rekomenduojama apsvarstyti hiperamoneminės encefalopatijos tikimybę ir išmatuoti amoniako kiekį.

Zonegran turi būti atsargiai vartojamas suaugusiems pacientams, kurie tuo pat metu yra gydomi karboanhidrazės inhibitoriais, pvz., topiramatu ar acetazolamidu, kadangi duomenų apie jų farmakodinaminę sąveiką nepakanka (taip pat žr. 4.4 skyriuje „Vaikų populiacija“ ir 4.5 skyrių).

Šiluminis smūgis

Buvo pastebėti, daugiausiai vaikams ir paaugliams, sumažėjusio prakaitavimo ir pakilusios kūno temperatūros atvejai (išsamus įspėjimas pateikiamas 4.4 skyriuje „Vaikų populiacija“). Zonegran turi būti atsargiai vartojamas suaugusiesiems kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie pacientams gali sukelti su perkaitimu susijusių sutrikimų, pvz., su karboanhidrazės inhibitoriais ir anticholinerginių poveikį turinčiais vaistiniais preparatais (žr. 4.4 skyriuje „Vaikų populiacija“).

Pankreatitas

Rekomenduojama stebėti Zonegran vartojančių pacientų, kuriems pasireiškia klinikiniai pankreatito požymiai ir simptomai, kasos lipazės ir amilazės aktyvumą. Esant aiškiam pankreatitui, nenustačius kitos aiškos priežasties, rekomenduojama apsvarstyti Zonegran vartojimo nutraukimo galimybę ir pradėti atitinkamą gydymą.

Rabdomiolizė

Zonegran vartojantiems pacientams, kuriems pasireiškia sunkus raumenų skausmas ir (arba) silpnumas su arba be karščiavimo, rekomenduojama nustatyti raumenų pažeidimo rodiklius – kreatino fosfokinazės ir aldolazės aktyvumą serume. Padidėjus aktyvumui ir nesant kitų aiškių priežasčių, pvz., traumų ar didžiųjų epilepsijos priepuolių, rekomenduojama nutraukti Zonegran vartojimą ir pradėti atitinkamą gydymą.

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Zonegran metu ir paskui bent vieną mėnesį (žr. 4.6 skyrių). Vaisingos moterys, kurios nesinaudoja veiksminga kontracepcija, negali vartoti Zonegran, nebent tai akivaizdžiai būtina ir jeigu laikoma, kad galima naudoti pateisina riziką vaisiui. Zonizamidu gydomoms vaisingoms moterims turi būti suteikta specializuota medicininė konsultacija. Moteris turi būti visapusiškai informuota ir suprasti galimą

Zonegran poveikį vaisiui bei prieš pradedant gydymą su paciente turi būti aptarta galima rizika ir nauda. Prieš pradedant vaisingų moterų gydymą Zonegran turi būti apgalvotas ištyrimas dėl nėštumo. Moterys, kurios planuoja pastoti, prieš pastojant ir prieš nutraukiant kontracepciją turi susitikti su savo specialistais, kad iš naujo būtų įvertintas gydymas Zonegran ir apsvarstytos kitos gydymo galimybės. Vaisingoms moterims turi būti patarta nedelsiant kreiptis į gydytoją, jei Zonegran vartojimo metu pastoja arba įtaria, kad gali būti nėščia.

Gydytojai, skiriantys pacientams Zonegran, turi įsitikinti, kad pacientės būtų išsamiai informuotos apie būtinybę naudoti tinkamas veiksmingas kontracepcijos metodus ir remdamiesi klinicine patirtimi įvertinti, ar geriamųjų kontraceptikų arba jų komponentų dozės yra nustatytos tinkamai, atsižvelgiant į atskiro paciento klinikinę būklę.

Kūno svoris

Zonegran vartojimas gali sukelti svorio mažėjimą. Jei šio vaisto vartojimo metu paciento svoris mažėja arba yra nepakankamas, rekomenduojama vartoti dietinius maisto papildus arba daugiau valgyti. Esant per dideliame nepageidaujamam svorio mažėjimui, Zonegran vartojimą rekomenduojama nutraukti. Svorio mažėjimas gali būti ryškesnis vaikams (žr. 4.4 skyriuje „Vaikų populiacija“).

Vaikų populiacija

Anksčiau paminėti įspėjimai ir atsargumo priemonės taip pat taikomi pacientams paaugliams ir vaikams. Toliau paminėti įspėjimai ir atsargumo priemonės daugiau taikomi pacientams vaikams ir paaugliams.

Šiluminis smūgis ir dehidracija

Kaip išvengti vaikų perkaitimo ir dehidracijos

Zonegran vaikams gali sukelti prakaitavimo sumažėjimą ir perkaitimą, kurie, jei vaikas nebus gydomas, gali sukelti smegenų pažeidimą ir mirtį. Vaikams rizika yra didžiausia, ypač karštu oru.

Kai vaikas vartoja Zonegran:

- vaikas turi nesukaisti, ypač karštu oru;
- vaikas turi vengti intensyvios fizinės veiklos, ypač karštu oru;
- vaikas turi gerti daug šalto vandens;
- vaikui negalima vartoti šių vaistų:

karboanhidrazės inhibitorių (pvz., topiramato ir acetazolamido) bei anticholinerginį poveikį turinčių preparatų (pvz., klomipramino, hidroksizino, difenhidramino, haloperidolio, imipramino ir oksibutinino).

TOLIAU NURODYTAIS ATVEJAIS VAIKUI REIKALINGA SKUBI MEDICININĖ PAGALBA:

Oda yra labai įkaitusi ir prakaituoja mažai arba neprakaituoja, vaikas sumišo, pasireiškė raumenų spazmai arba pagreitėjo širdies plakimas ar kvėpavimas.

- ☐ Nuveskite vaiką į vėsią, pavėsingą vietą.
- ☐ Palaikykite vaiko odą vėsią aptrindami vandeniu.
- ☐ Duokite vaikui gerti šalto vandens.

Buvo pastebėti (daugiausiai pacientams vaikams) sumažėjusio prakaitavimo ir pakilusios kūno temperatūros atvejai. Kai kuriais atvejais buvo diagnozuotas šiluminis smūgis, reikalaujantis gydymo ligoninėje. Nustatytas šiluminio smūgio, dėl kurio prireikė gydymo ligoninėje ir kuris baigėsi mirtimi, atvejis. Dauguma atvejų buvo pastebėti šiltuoju metų laiku. Gydytojai turi aptarti su pacientais ir jų globėjais galimą šiluminio smūgio rimtumą, kokiose situacijose jis gali pasireikšti ir kokių veiksmų reikia imtis pastebėjus bet kokius požymius ar simptomus. Pacientus ir jų globėjus reikia įspėti, kad būtina užtikrinti pacientų organizmo hidraciją, vengti būti pernelyg aukštos temperatūros aplinkoje ir,

priklausomai nuo paciento būklės, vengti sunkios fizinės veiklos. Gydytojai turi atkreipti pacientų vaikų ir jų tėvų arba globėjų dėmesį į pakuotės lapelyje pateikiamus patarimus, kaip išvengti vaikų šiluminio smūgio ir perkaitimo. Pasireiškus dehidracijos, oligohidrozės požymiams ar simptomams arba pakilus kūno temperatūrai, reikia svarstyti Zonegran vartojimo nutraukimą.

Zonegran negalima vartoti pacientams vaikams kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie pacientams gali sukelti su perkaitimu susijusius sutrikimus, pvz., su karboanhidrazės inhibitoriais ir anticholinerginį poveikį turinčiais vaistiniais preparatais.

Kūno svoris

Svorio mažėjimas, sukeliantis bendros būklės blogėjimą ir negebėjimą vartoti vaistus nuo epilepsijos, buvo susijęs su mirtinomis pasekmėmis (žr. 4.8 skyrių). Zonegran nerekomenduojama vartoti pacientams vaikams, kurie per mažai sveria (apibrėžiama vadovaujantis PSO pagal amžių pakoreguotomis KMI kategorijomis) arba kurių apetitas sumažėjęs.

Sumažėjusio kūno svorio dažnis yra toks pat visose amžiaus grupėse (žr. 4.8 skyrių), tačiau, atsižvelgiant į galimą vaikų sumažėjusio kūno svorio rimtumą, šioje populiacijoje svorį reikia stebėti. Jei pacientas nepriauga svorio, kad atitiktų augimo lenteles, gali reikėti vartoti maisto papildus arba daugiau valgyti, priešingu atveju Zonegran vartojimą reikia nutraukti.

Klinikinių tyrimų duomenų apie pacientus, kurių svoris nesiekia 20 kg, yra nedaug. Todėl 6 metų ir vyresnius vaikus, kurių svoris nesiekia 20 kg, reikia gydyti atsargiai. Ilgalaikis svorio mažėjimo vaikų populiacijoje poveikis augimui ir vystymuisi nežinomas.

Metabolinė acidozė

Pacientams vaikams ir paaugliams zonizamidas dažniau sukelia metabolinę acidozę ir šiems pacientams ji būna sunkesnė. Šiai populiacijai reikia tinkamai įvertinti ir stebėti hidrokarbonatų kiekį serume (išsamų įspėjimą žr. 4.4 skyriuje „Metabolinė acidozė“, o informaciją apie hidrokarbonatų kiekio sumažėjimo dažnį žr. 4.8 skyriuje). Ilgalaikis sumažėjusio hidrokarbonatų kiekio poveikis augimui ir vystymuisi nežinomas.

Zonegran negalima vartoti pacientams vaikams kartu su kitais karboanhidrazės inhibitoriais, pvz., topiramatu ir acetazolamidu (žr. 4.5 skyrių).

Inkstų akmenligė

Pasitaikė inkstų akmenligės atvejų pacientams vaikams (išsamų įspėjimą žr. 4.4 skyriuje „Inkstų akmenligė“).

Kai kuriems pacientams, ypač linkusiems į inkstų akmenligę, gali būti didesnė inkstų akmenų susidarymo ir susijusių požymių bei simptomų, pvz., inkstų dieglių, inkstų arba šonų skausmų, atsiradimo rizika. Inkstų akmenligė gali sukelti lėtinį inkstų pažeidimą. Tarp inkstų akmenligės rizikos veiksnių yra ankstesnis akmenų susidarymas inkstuose, šeimoje anksčiau buvę inkstų akmenligės ir hiperkalciurijos atvejai. Nė pagal vieną iš šių rizikos veiksnių negalima patikimai prognozuoti akmenų susidarymo gydymo zonizamidu metu.

Norint sumažinti inkstų akmenų susidarymo pavojų, reikia gerti daug skysčių, kartu didinant šlapimo kiekį, tai ypač svarbu tam polinkį turintiems pacientams. Gydytojo nuožiūra reikia atlikti inkstų tyrimą ultragarsu. Aptikus inkstų akmenligę, Zonegran vartojimą reikia nutraukti.

Kepenų veiklos sutrikimas

Pacientams vaikams ir paaugliams nustatyti padidėję kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimų rodikliai, pvz., padidėję alaninaminotransferazės (ALT), aspartataminotransferazės (AST) bei gamaglutamiltransferazės (GGT) aktyvumas ir bilirubino kiekis, be jokio nuoseklaus nustatomų verčių, didesnių už viršutinę normos ribą, modelio. Tačiau įtarus nepageidaujamą poveikį kepenims, reikia įvertinti kepenų funkciją ir svarstyti Zonegran vartojimo nutraukimą.

Pažintinės funkcijos

Epilepsija sergančių pacientų pažintinių funkcijų sutrikimas buvo susijęs su gretutine patologija ir (arba) gydymo vaistais nuo epilepsijos skyrimu. Atliekant placebo kontroliuojamą zonizamido tyrimą,

kuriame dalyvavo pacientai vaikai ir paaugliai, pacientų su sutrikusiomis pažintinėmis funkcijomis dalis skaitine reikšme buvo didesnė zonizamido grupėje, palyginus su placebo grupe.

Pagalbinės medžiagos

Kietosiose 100 mg Zonegran kapsulėse yra geltono dažiklio, vadinamo saulėlydžio geltonuoju FCF (E110), ir raudonojo dažiklio, vadinamo *Allura* raudonuoju AC (E129), kurie gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Zonegran poveikis citochromo P450 fermentams

In vitro tyrimai, kurių metu buvo naudojamos žmogaus kepenų mikrosomos, nerodo jokio arba rodo mažą (<25 %) citochromo P450 fermentų 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 arba 3A4 slopinimą, esant maždaug du kartus ar daugiau didesniai zonizamido lygiui už kliniškai reikšmingas nesusijungusios dalies koncentracijas serume. Todėl manoma, jog, kaip parodė tyrimai *in vivo* su karbamazepinu, fenitoinu, etinilestradioliu ir desipraminu, Zonegran, dalyvaujant citochromo P450 fermentui, kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai įtakos neturi.

Galimas Zonegran poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Vaistiniai preparatai nuo epilepsijos

Epilepsija sergantiems pacientams pastovios Zonegran dozės jokio kliniškai reikšmingo poveikio karbamazepinui, lamotriginui, fenitoinui bei natrio valproatui neturėjo.

Geriamieji kontraceptikai

Klinikinių tyrimų su sveikais tiriamaisiais metu pastovios Zonegran dozės, vartojamos su sudėtiniais geriamaisiais kontraceptikais, neturėjo įtakos etinilestradiolio arba noretisterono koncentracijai serume.

Karboanhidrazės inhibitoriai

Zonegran reikia atsargiai vartoti suaugusiems pacientams, kurie tuo pat metu yra gydomi karboanhidrazės inhibitoriais, pvz., topiramatu ir acetazolamidu, nes apie galimą farmakodinaminę sąveiką duomenų nepakanka (žr. 4.4 skyrių).

Zonegran negalima vartoti pacientams vaikams kartu su kitais karboanhidrazės inhibitoriais, pvz., topiramatu ir acetazolamidu (žr. 4.4 skyriuje „Vaikų populiacija“).

P-gp substratas

In vitro tyrimas rodo, kad zonizamidas yra silpnas P-gp (MDR1) su 267 $\mu\text{mol/l}$ IC₅₀ inhibitorius ir teoriškai zonizamidas gali veikti medžiagų, kurie yra P-gp substratai, farmakokinetiką. Patartina atsargiai pradėti ar nutraukti gydymą zonizamidu arba keisti zonizamido dozes pacientams, kurie taip pat vartoja vaistinius preparatus, kurie yra P-gp substratai (pvz., digoksiną, chinidiną).

Galimos vaistinių preparatų sąveikos, turinčios poveikį Zonegran

Klinikinių tyrimų metu kartu vartojant lamotriginą aiškaus poveikio zonizamido farmakokinetikai nepastebėta. Zonegran vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais, galinčiais sukelti urolitiazę, gali padidinti akmenų inkstuose susidarymą, todėl reikia vengti kartu vartoti tokius vaistinius preparatus.

Zonizamidas yra dalinai metabolizuojamas CYP3A4 (redukcinis skilimas), taip pat N-acetil-transferazės ir kartu su gliukurono rūgštimi, todėl medžiagos, galinčios skatinti ar slopinti šiuos fermentus, gali turėti įtakos zonizamido farmakokinetikai:

- Fermentų indukcija: zonizamido poveikis epilepsija sergantiems pacientams, vartojantiems CYP3A4 skatinančias medžiagas, pvz., fenitoiną, karbamazepiną ir fenobarbitoną, yra mažesnis. Manoma, kad esamą gydymą papildžius preparatu Zonegran šis poveikis nebus kliniškai reikšmingas, tačiau tuo pat metu pradėjus, nutraukus vartoti CYP3A4 skatinančius vaistus nuo epilepsijos ar kitus vaistinius preparatus arba pakoregavus jų dozę, gali pakisti zonizamido koncentracija, ir Zonegran dozę gali reikėti koreguoti. Rifampicinas yra stiprus CYP3A4 induktorius. Jei būtina vartoti kartu, pacientą reikia atidžiai stebėti ir, jei reikia, koreguoti Zonegran ir kitų CYP3A4 substratų dozes.
- CYP3A4 slopinimas: remiantis klinikiniais duomenimis, žinomi specifiniai ir nespecifiniai CYP3A4 inhibitoriai kliniškai reikšmingo poveikio zonizamido farmakokinetikai neturi. Pastovios ketokonazolio (400 mg/p.) arba cimetidino (1200 mg/p.) dozės kliniškai reikšmingo poveikio sveikiems tiriamiesiems skiriamos vienos zonizamido dozės farmakokinetikai neturėjo. Todėl vartojant kartu su žinomais CYP3A4 inhibitoriais Zonegran dozės keisti gali nereikėti.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Zonegran metu ir paskui bent vieną mėnesį.

Vaisingo amžiaus moterys, kurios nesinaudoja veiksminga kontracepcija, negali vartoti Zonegran, nebent tai akivaizdžiai būtina ir jeigu laikoma, kad galima nauda pateisina riziką vaisiui. Zonizamidu gydomoms vaisingoms moterims turi būti suteikta specializuota medicininė konsultacija. Moteris turi būti visapusiškai informuota ir suprasti galimą Zonegran poveikį vaisiui bei prieš pradedant gydymą su paciente turi būti aptarta galima rizika ir nauda. Prieš pradedant vaisingų moterų gydymą Zonegran turi būti apgalvotas ištyrimas dėl nėštumo. Moterys, kurios planuoja pastoti, prieš pastojant ir prieš nutraukiant kontracepciją turi susitikti su savo specialistais, kad iš naujo būtų įvertintas gydymas Zonegran ir apsvaistytos kitos gydymo galimybės.

Kaip ir visų vaistų nuo epilepsijos, reikia vengti staiga nutraukti zonizamido vartojimą, nes tai gali sukelti traukulių proveržius, kurie gali turėti rimtų padarinių moteriai ir negimusiam kūdikiui. Vaistiniu preparatu nuo epilepsijos gydomų moterų vaikams apsigimimų rizika padidėja 2-3 kartus. Dažniausi apsigimimai yra kiškio lūpa, širdies bei kraujagyslių apsigimimai ir nervinio vamzdelio defektas. Vartojant kelis vaistinius preparatus nuo epilepsijos, galima didesnė paveldimų apsigimimų rizika, nei vartojant vieną preparatą.

Nėštumas

Duomenų apie Zonegran vartojimą nėštumo metu nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galima didesnių apsigimimų ir nervų sistemos vystymosi sutrikimų rizika žmonėms nežinoma.

Registro tyrimo duomenys rodo, kad daugiau kūdikių gimsta mažo gimimo svorio (MGS), neišnešioti arba per maži pagal nėštumo trukmę (MNT). Palyginti su lamotrigino monoterapiją vartojusiomis moterimis, MGS atvejų padidėjo maždaug nuo 5 % iki 8 %, neišnešiotų kūdikių – maždaug nuo 8 % iki 10 %, o MNT atvejų – maždaug nuo 7 % iki 12 %.

Zonegran negalima vartoti nėštumo metu, nebent tai akivaizdžiai būtina ir jeigu laikoma, kad galima nauda pateisina riziką vaisiui. Jeigu Zonegran skiriamas nėštumo metu, pacientės turi būti išsamiai informuotos apie galimą žalą vaisiui ir rekomenduojama skirti minimalią veiksmingą dozę bei atidžiai jas stebėti.

Žindymas

Zonizamidas išsiskiria į motinos pieną; jo koncentracija piene yra panaši į koncentraciją motinos plazmoje. Reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo Zonegran. Dėl ilgo zonizamido išsilaikymo organizme žindymą galima tęsti tik praėjus vienam mėnesiui nuo Zonegran vartojimo pabaigos.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie zonizamido poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė pakitusius vaisingumo rodiklius (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau, atsižvelgiant į tai, kad kai kuriems pacientams gali pasireikšti mieguistumas arba nesugebėjimas susikaupti, ypač gydymo pradžioje arba padidinus dozę, reikia įspėti pacientus užsiimant veikla, reikalaujančia labai geros reakcijos, pvz., vairuojant ar valdant mechanizmus, būti atsargiems.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų metu Zonegran buvo skirtas daugiau nei 1200 pacientų, iš kurių daugiau nei 400 vartojo Zonegran ne mažiau nei vienerius metus. Taip pat sukaupta nemažai patirties pateikus zonizamidą į rinką 1989 m. Japonijoje ir 2000 m. JAV.

Zonegran yra benzisoksazolio darinys, į kurį įeina sulfonamidų grupė. Su sulfonamidų grupės medžiagų turinčių vaistinių preparatų vartojimu susijusios sunkios imuninės nepageidaujamos reakcijos: bėrimas, alerginė reakcija ir sunkūs hematologiniai sutrikimai, tarp jų ir aplastinė anemija, kurie labai retai gali būti mirtini (žr. 4.4 skyrių).

Dažniausiai gretutinio gydymo tyrimų metu pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo mieguistumas, galvos svaigimas ir anoreksija. Atliekant randomizuotą, kontroliuojamą monoterapijos tyrimą, lyginantį zonizamidą su pailginto atpalaidavimo karbamazepinu, dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo sumažėjusi hidrokarbonatų koncentracija, sumažėjęs apetitas ir sumažėjęs svoris. Aiškiai nenormaliai mažo hidrokarbonatų kiekio dažnis (sumažėjimas iki mažiau kaip 17 mEq/l ir daugiau kaip 5 mEq/l) buvo 3,8 %. Ryškaus svorio sumažėjimo 20 % arba daugiau dažnis sudarė 0,7 %.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Klinikinių tyrimų metu ir preparatą pateikus į rinką pastebėtos su Zonegran vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos išdėstytos toliau pateiktoje lentelėje. Šių atvejų dažnis pateiktas pagal tokią schemą:

Labai dažni	$\geq 1/10$
Dažni	nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$
Nedažni	nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$
Reti	nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$
Labai reti	$< 1/10\,000$
Dažnis nežinomas	negali būti įvertintas pagal turimus duomenis

4 lentelė Gretutinio vartojimo klinikinių tyrimų metu ir preparatą pateikus į rinką pastebėtos su Zonegran vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemos klasė (MedDRA terminija)	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Labai reti
Infekcijos ir infestacijos			Plaučių uždegimas Šlapimo takų infekcija	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Ekchimozė		Agranulocitozė Aplastinė anemija Leukocitozė Leukopenija Limfadenopatija Pancitopenija Trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas		Vaisto sukulto padidėjusio jautrumo sindromas Vaisto sukeltas bėrimas kartu su eozinofilija ir sisteminiais simptomais
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija		Hipokalemija	Metabolinė acidozė Inkstinė kanalėlių (tubulinė) acidozė
Psichikos sutrikimai	Sujaudinimas Dirglumas Sumišimo būseną Depresija	Afektinis labilumas Nerimas Nemiga Psichikos sutrikimai	Pyktis Agresyvumas Mintys apie savižudybę Bandymas nusižudyti	Haliucinacijos
Nervų sistemos sutrikimai	Ataksija Svaigulys Atminties sutrikimas Mieguistumas	Bradifrenija Dėmesio sutrikimas Nistagmas Parestezija Kalbos sutrikimas Tremoras	Traukuliai	Amnezija Koma Didysis epilepsijos priepuolis Miasteninis sindromas Piktybinis neuroleptinis sindromas Epilepsinė būklė
Akių sutrikimai	Diplopija			Uždaro kampo glaukoma Akies skausmas Miopija Miglotas regėjimas Sumažėjęs regėjimo aštrumas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				Dusulys Aspiracinė pneumonija Kvėpavimo sutrikimas Padidėjusio jautrumo reakcijos tipo pneumonitas

Organų sistemos klasė (MedDRA terminija)	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Labai reti
Virškinimo trakto sutrikimai		Pilvo skausmas Vidurių užkietėjimas Viduriavimas Dispepsija Pykinimas	Vėmimas	Pankreatitas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Cholecistitas Cholelitiazė	Hepatoceliulinis pažeidimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Bėrimas Niežulys Alopecija		Anhidrozė Daugiaformė eritema Stivenso-Džonsono sindromas Toksinė epidermio nekrolizė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				Rabdomiolizė
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Nefrolitiazė	Šlapimo takų akmenys	Hidronefrozė Inkstų nepakankamumas Pakitimai šlapime
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Nuovargis Gripo tipo liga Pireksija Periferinė edema		
Tyrimai	Hidro-karbonatų kiekio sumažėjimas	Svorio sumažėjimas		Kreatino fosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje Kreatinino kiekio padidėjimas kraujyje Šlapalo kiekio padidėjimas kraujyje Pakitę kepenų funkcijos tyrimų rezultatai
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos				Šiluminis smūgis

Taip pat pastebėti pavieniai staigios nepaaiškinamos mirties atvejai ZONEGRAN vartojančių epilepsija sergančių pacientų tarpe.

5 lentelė Randomizuoto, kontroliuojamo monoterapijos tyrimo, lyginančio zonizamidą su pailginto atpalaidavimo karbamazepinu, metu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemos klasė (MedDRA terminija)	Labai dažni	Dažni	Nedažni
Infekcijos ir infestacijos			Šlapimo takų infekcija Plaučių uždegimas

Organų sistemos klasė (MedDRA terminija)	Labai dažni	Dažni	Nedažni
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Leukopenija Trombocitopenija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Sumažėjęs apetitas	Hipokalemija
Psichikos sutrikimai		Sujaudinimas Depresija Nemiga Nuotaikos svyravimas Nerimas	Sumišimo būseną Ūminė psichozė Agresyvumas Mintys apie savižudybę Haliucinacijos
Nervų sistemos sutrikimai		Ataksija Svaigulys Atminties sutrikimas Mieguistumas Bradifrenija Dėmesio sutrikimas Parestezija	Nistagmas Kalbos sutrikimas Tremoras Traukuliai
Akių sutrikimai		Diplopija	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Kvėpavimo sutrikimas
Virškinimo trakto sutrikimai		Vidurių užkietėjimas Viduriavimas Dispepsija Pykinimas Vėmimas	Pilvo skausmas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai			Ūminis cholecistitas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Bėrimas	Niežulys Ekchimozė
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Nuovargis Pireksija Dirglumas	
Tyrimai	Hidro-karbonatų kiekio sumažėjimas	Svorio sumažėjimas Kreatino fosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje Alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimas kraujyje Aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimas kraujyje	Pakitę šlapimo tyrimų rezultatai

† MedDRA 13.1 versija

Papildoma informacija apie tam tikras populiacijas

Senyvi pacientai

Apibendrinta 95 senyvų tiriamųjų asmenų saugumo duomenų analizė parodė santykinai dažniau nei suaugusiųjų populiacijoje nustatytą periferinę edemą ir niežulį.

Peržiūrėti po vaisto registracijos gauti duomenys rodo, kad 65 metų ir vyresniems pacientams dažniau nei bendrajai populiacijai nustatyti šie reiškiniai: Stivenso-Džonsono sindromas (angl., *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) ir vaisto sukulto padidėjusio jautrumo sindromas (angl., *Drug Induced Hypersensitivity syndrome*, DIHS).

Vaikų populiacija

Placebu kontroliuojamais tyrimais 6-17 metų pacientams vaikams nustatytas zonizamido nepageidaujamų reiškinių pobūdis buvo panašus kaip suaugusiesiems. Iš 465 į vaikų saugumo duomenų bazę įtrauktų tiriamųjų (įskaitant dar 67 tiriamuosius iš kontroliuojamojo klinikinio tyrimo tęstinės fazės) 7 tiriamieji mirė (1,5 %; 14,6 atvejai iš 1 000 asmens metų): 2 atvejai dėl epilepsinės būklės, vienas iš kurių buvo susijęs su ryškiu per mažai sveriančio tiriamojo asmens svorio sumažėjimu (10 % per 3 mėnesius) ir tolesniu negebėjimu vartoti vaistus, 1 atvejis dėl galvos sužalojimo/hematomos ir 4 mirtys tiriamųjų asmenų su jau buvusiais funkciniais neurologiniais sutrikimais dėl įvairių priežasčių (2 atvejai plaučių uždegimo sukulto sepsio ir (arba) organų nepakankamumo, 1 epilepsija sergančių pacientų staigios nepaiškinamos mirties (angl. *Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients*, SUDEP) ir 1 galvos sužalojimo atvejis). Kontroliuojamojo tyrimo arba atvirosios tęstinės šio tyrimo fazės metu iš viso 70,4 % tiriamų vaikų, kurie vartojo ZNS, mažiausiai vieną kartą gydymo metu hidrokarbonatų kiekis sumažėjo iki mažiau kaip 22 mmol/l. Mažas hidrokarbonatų kiekis taip pat išliko ilgai (mediana – 188 dienos).

Apibendrinta saugumo duomenų analizė, į kurią buvo įtraukti 420 tiriamų vaikų (183 iš jų buvo 6-11 metų ir 237 12-16 metų, vidutinė vaisto ekspozicijos trukmė buvo maždaug 12 mėnesių) duomenys, parodė santykinai dažniau nustatytą plaučių uždegimą, dehidraciją, sumažėjusį prakaitavimą, pakitusius kepenų funkcijos tyrimų rezultatus, vidurinės ausies uždegimą, faringitą, sinusitą ir viršutinių kvėpavimo takų infekciją, kosulį, kraujavimą iš nosies ir rinitą, pilvo skausmą, vėmimą, išbėrimą bei egzemą ir karščiavimą nei suaugusiųjų populiacijai (ypač jaunesniems nei 12 metų tiriamiesiems) ir retai nustatytą amneziją, padidėjusį kreatinino kiekį, limfadenopatiją ir trombocitopeniją. 10 % ar daugiau sumažėjusio kūno svorio dažnis sudarė 10,7 % (žr. 4.4 skyrių). Kai kuriais svorio sumažėjimo atvejais nustatytas uždelstas perėjimas į kitą Tanerio brendimo stadiją ir sulėtėjęs kaulų vystymasis.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pasitaikė suaugusių ir paauglių bei vaikų netyčinio ir tyčinio preparato perdozavimo atvejų. Kai kurie perdozavimo atvejai, ypač jei nedelsiant buvo skatinamas vėmimas ar išplaunamas skrandis, buvo besimptomiai. Kitais atvejais perdozavimą lydėjo tokie simptomai kaip mieguistumas, pykinimas, gastritas, nistagmas, mioklonusas, koma, bradikardija, susilpnėjusi inkstų funkcija, hipotenzija ir kvėpavimo slopinimas. Praėjus maždaug 31 val. po Zonegran ir klonazepamo perdozavimo pastebėta labai didelė 100,1 µg/ml zonizamido koncentracija plazmoje; pacientui pasireiškė koma ir kvėpavimo veiklos slopinimas, tačiau po penkių dienų jis atgavo sąmonę ir ligos pasekmių nebuvo.

Gydymas

Specialių priešnuodžių perdozavus Zonegran nėra. Įtarus perdozavimą, rekomenduojama nedelsiant išplauti skrandį arba skatinti vėmimą, imantis įprastų atsargumo priemonių kvėpavimo takams apsaugoti. Rekomenduojama bendra palaikomoji slauga, taip pat dažnas gyvybinių procesų rodiklių sekimas ir atidus stebėjimas. Zonizamidas pasižymi ilga pusinės eliminacijos trukme, todėl jo poveikis gali būti ilgalaikis. Nors nebuvo specialiai tirta perdozavimui gydyti, hemodializė sumažino zonizamido koncentraciją pacientų su susilpnėjusia inkstų funkcija plazmoje ir, jei kliniškai indikuotina, gali būti taikoma perdozavimui gydyti.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – preparatai nuo epilepsijos, kiti preparatai nuo epilepsijos, ATC kodas – N03AX15

Zonizamidas yra benzisoksazolio darinys. Tai vaistas nuo epilepsijos, *in vitro* pasižymintis silpnu karboanhidrazės veikimu. Jis nėra chemiškai susijęs su kitais vaistais nuo epilepsijos.

Veikimo mechanizmas

Zonizamido veikimo mechanizmas dar nėra visiškai ištirtas, tačiau nustatyta, kad jis veikia potencialų skirtumui (įtampai) jautrius natrio bei kalcio kanalus ir taip nutraukia sinchronizuotus neuronų veikimo potencialų išskrovas, sumažina prasidedančio traukulinio aktyvumo plitimą ir nutraukia tolesnį epilepsinį aktyvumą. Zonizamidas taip pat turi moduliacinį poveikį gama aminosviesto rūgšties (GASR, angl. *gama-aminobutyric acid*, GABA) sąlygojamam neuronų slopinimui.

Farmakodinaminis poveikis

Zonizamido prieštraukulinis poveikis buvo vertinamas taikant įvairius modelius, naudojant keletą gyvūnų rūšių su sukeltais arba įgimtais traukuliais; šiuose modeliuose zonizamidas veikė kaip plataus spektro preparatas nuo epilepsijos. Zonizamidas apsaugo nuo maksimalių elektros iškrūvio sukiamų priepuolių ir apriboja priepuolių plitimą, taip pat plitimą iš smegenų žievės į požievines struktūras, ir slopina epileptogeninio židinio aktyvumą. Tačiau skirtingai nei fenitoinas ir karbamazepinas, zonizamidas labiausiai veikia smegenų žievėje generuojamus priepuolius.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Monoterapija gydant dalinius priepuolius, su antrine generalizacija arba be jos

Zonegran veiksmingumas taikant monoterapiją buvo nustatytas atlikus dvigubai aklą, lygiagrečių grupių, ne mažesnio veiksmingumo palyginimo su pailginto atpalaidavimo (PA) karbamazepinu, tyrimą 583 suaugusiems tiriamiesiems, kuriems buvo naujai diagnozuoti daliniai priepuoliai, su antrinės generalizacijos toniniais-kloniniais priepuoliais arba be jų. Tiriamieji buvo randomizuoti vartoti karbamazepiną arba zonizamidą ne ilgiau kaip 24 mėnesius, priklausomai nuo atsako. Tiriamiesiems dozė buvo titruojama iki pradinės tikslinės 600 mg karbamazepino arba 300 mg zonizamido dozės. Tiriamiesiems, kuriems pasireiškė priepuolis, dozė buvo titruojama iki kitos tikslinės dozės, t. y., 800 mg karbamazepino arba 400 mg zonizamido. Tiriamiesiems, kuriems pasireiškė tolesnis priepuolis, dozė buvo titruojama iki didžiausios tikslinės 1 200 mg karbamazepino arba 500 mg zonizamido dozės. Tiriamieji, kuriems vartojant tikslinę dozę nebuvo priepuolių, toliau vartojo šią dozę dar 26 savaites.

Pagrindiniai šio tyrimo rezultatai pateikti šioje lentelėje.

6 lentelė Monoterapijos tyrimo 310 veiksmingumo rezultatai

	Zonizamidas	Karbamazepinas		
n (ITT populiacija)	281	300		
Šeši mėnesiai be priepuolių			Skirt.	PI _{95 %}
PP populiacija*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 % ; 3,1 %
ITT populiacija	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 % ; 1,4 %
≤ 4 priepuoliai per 3 mėnesių pradinį laikotarpį	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 % ; 3,7 %
> 4 priepuoliai per 3 mėnesių pradinį laikotarpį	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 % ; 5,6 %
Dvylika mėnesių be priepuolių				
PP populiacija	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	- 17,2 % ; 1,5 %
ITT populiacija	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	- 16,1 % ; 0,7 %
≤ 4 priepuoliai per 3 mėnesių pradinį laikotarpį	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 % ; 1,3 %
> 4 priepuoliai per 3 mėnesių pradinį laikotarpį	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 % ; 17,4 %
Priepuolių potipis (PP populiacija, kuriems 6 mėnesius nebuvo priepuolių)				
Visi daliniai	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 % ; 0,0 %
Paprastieji daliniai	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 % ; 14,7 %
Kompleksiniai daliniai	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 % ; -5,9 %
Visi generalizuoti toniniai-kloniniai	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 % ; 6,0 %
Antriniai toniniai-kloniniai	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 % ; 7,1 %
Generalizuoti toniniai-kloniniai	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 % ; 10,5 %

PP = populiacija pagal protokolą (angl. *Per Protocol*); ITT = ketinti gydyti pacientai (angl. *Intent To Treat*)

*Pirminė vertinamoji baigtis

Gretutinis gydymas gydant suaugusiųjų dalinius priepuolius, su antrine generalizacija arba be jos

Suaugusiesiems Zonegran veiksmingumas buvo nustatytas keturiuose dvigubai akluose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose, preparatą vartojant kartą arba du kartus per parą iki 24 savaičių. Šie tyrimai rodo, kad vidutinio dalinių priepuolių dažnio sumažėjimas yra susijęs su Zonegran doze, veiksmingumas išlieka vartojant 300-500 mg per parą dozes.

Vaikų populiacija

Gretutinis gydymas gydant pacientų paauglių ir vaikų (6 metų ir vyresnių) dalinius priepuolius, su antrine generalizacija arba be jos

Pacientams vaikams (6 metų ir vyresniems) zonizamido veiksmingumas buvo nustatytas dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 207 tiriamieji, kurie buvo gydomi iki 24 savaičių. Priepuolių dažnis per 12 savaičių stabilios dozės vartojimo laikotarpį sumažėjo 50 % ar daugiau, palyginus su pradiniu dažniu, 50 % zonizamidu gydytų tiriamųjų ir 31 % placebo vartojusių pacientų.

Atliekant vaikų tyrimus, nustatytos šios specifinės saugumo problemos: sumažėjęs apetitas ir svorio mažėjimas, sumažėjęs hidrokarbonatų kiekis, padidėjusi inkstų akmenligės ir dehidracijos rizika. Visas šis poveikis ir ypač svorio mažėjimas gali turėti neigiamą poveikį augimui ir vystymuisi bei sukelti bendrą sveikatos būklės blogėjimą. Apskritai duomenų apie poveikį ilgalaikiam augimui ir vystymuisi nepakanka.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgertas zonizamidas beveik visas rezorbuojamas, didžiausia jo koncentracija serume arba plazmoje paprastai susidaro per 2-5 val. Manoma, kad pirmojo prasiskverbimo per kepenis metu (*first-pass*) metabolizmas yra nežymus. Manoma, kad visiškas bioprieinamumas sudaro maždaug 100 %. Išgerto preparato biologiniam prieinamumui maistas įtakos neturi, nors didžiausios koncentracijos plazmoje ir serume gali susidaryti vėliau.

Po vienos dozės, viršijančios 100-800 mg, ir po kelių dozių, viršijančių 100-400 mg kartą per parą, buvo pastebėtas beveik linijinis zonizamido ploto po kreive (AUC) ir C_{max} verčių didėjimas. Šis didėjimas esant pusiausvyrinei koncentracijai buvo šiek tiek didesnis nei buvo tikėtasi pagal dozę, galbūt dėl zonizamido jungimosi su eritrocitais. Pusiausvyrinė koncentracija pasiekama per 13 dienų. Skiriant vienkartinės dozės pastebėtas šiek tiek didesnis nei tikėtasi kaupimasis.

Pasiskirstymas

Zonizamidas 40 - 50 % susijungia su žmogaus plazmos baltymais, *in vitro* tyrimai parodė, kad įvairūs vaistiniai preparatai nuo epilepsijos (t.y., fenitoinas, fenobarbitonas, karbamazepinas ir natrio valproatas) tam įtakos neturi. Tiriamasis pasiskirstymo tūris suaugusių žmonių organizme yra apie 1,1 – 1,7 l/kg; tai rodo, jog zonizamidas plačiai pasiskirsto audiniuose. Eritrocitų/plazmos santykis yra maždaug 15 esant mažai koncentracijai ir maždaug 3 esant didesnei koncentracijai.

Biotransformacija

Zonizamidas visų pirma yra metabolizuojamas per pirminio vaisto benzisoksazolio žiedo redukciniį skilimą veikiant CYP3A4 ir susidarant 2-sulfamoilacetilfenoliui (SMAP), taip pat vykstant N-acetilinio procesui. Pirminiam vaistui ir SMAP taip pat gali būti būdingas gliukuronizacijos procesas. Metabolitams, kurių plazmoje neaptikta, veikimas prieš epilepsiją nebūdingas. Tai, kad zonizamidas skatina savo metabolizmą, nėra įrodyta.

Eliminacija

Išgėrus preparato tiriamas zonizamido klirensas esant pusiausvyrinei koncentracijai sudaro apie 0,70 l/h, o galutinė pusinės eliminacijos trukmė nesant CYP3A4 induktorių yra maždaug 60 val. Pusinės eliminacijos trukmė nepriklausė nuo dozės ir pakartotinis vartojimas įtakos neturėjo. Koncentracijos serume arba plazmoje svyravimas per dozavimo intervalą buvo nedidelis (< 30 %). Didžiausia zonizamido metabolitų ir nepakitusio vaistinio preparato dalis išsiskyrė per šlapimą.

Nepakitusio zonizamido išsiskyrimas per inkstus buvo gana mažas (apie 3,5 ml/min.); apie 15 - 30 % šios dozės pašalinama nepakitusi.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Laikui bėgant zonizamido ekspozicija didėja iki maždaug 8 savaičių, kol pasiekama pusiausvyrinė koncentracija. Lyginant tas pačias dozes, nustatyta, kad pacientų, kurių bendras kūno svoris buvo didesnis, pusiausvyrinė koncentracija serume buvo mažesnė, tačiau šis skirtumas buvo santykinai nedidelis. Amžius ($\square$ 12 metų) ir lytis, atsižvelgiant į kūno svorio skirtumus, neturi didelės įtakos zonizamido ekspozicijai epilepsija sergantiems pacientams, skiriant preparato dozes, kai pasiekama pusiausvyrinė koncentracija. Vartojant bet kokius vaistus nuo epilepsijos, įskaitant CYP3A4 induktorius, dozės koreguoti nereikia.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Zonizamidas sumažina 28 dienų vidutinį priepuolių dažnį; šis mažėjimas proporcingas (logaritminė-tiesinė priklausomybė) vidutinei zonizamido koncentracijai.

Tam tikros pacientų grupės

Esant sutrikusiai inkstų funkcijai, vienkartinių zonizamido dozių išsiskyrimas per inkstus buvo tiesiogiai proporcingas kreatinino klirensui. Pacientams, kurių kreatinino klirensas buvo < 20 ml/min., zonizamido AUC padidėjo 35 % (taip pat žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija: zonizamido farmakokinetika esant sutrikusiai kepenų funkcijai nėra tinkamai ištirta.

Senyvi pacientai: kliniškai reikšmingų farmakokinetikos skirtumų tarp jaunų (21-40 metų) ir senyvų (65-75 metų) pacientų nepastebėta.

Vaikai ir paaugliai (5-18 metų): negausūs duomenys rodo, kad vaikų ir paauglių farmakokinetika skiriant padalytas 1, 7 ar 12 mg/kg per parą dozes, kol pasiekama pusiausvyrinė koncentracija, pakoregavus pagal kūno svorį, yra panaši į suaugusiųjų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nors klinikinių tyrimų metu nepastebėta, šunims esant panašiai į klinikinę ekspozicijai buvo pastebėti kepenų pakitimai (padidėjimas, spalvos pasikeitimas į tamsiai rudą, nedidelis hepatocitų padidėjimas, taip pat keratinosomos citoplazmoje ir citoplazmos vakuolizacija), susiję su padidėjusiu metabolizmu.

Zonizamido genotoksiškumo arba galimo kancerogeniškumo nenustatyta.

Organogenezės laikotarpiu taikant panašias arba mažesnes nei žmonėms taikomas gydomasias zonizamido dozes ir esant panašiai arba mažesnei koncentracijai motinos plazmoje, zonizamidas sukėlė vystymosi anomalijų pelėms, žiurkėms ir šunims, taip pat turėjo mirtiną poveikį beždžionių embrionui ir vaisiui.

Kartotinių dozių peroralinio toksiškumo tyrimo su žiurkių jaunikliais duomenys, ekspozicijai esant panašiai kaip pacientams vaikams duodant didžiausią rekomenduojamą dozę, rodo sumažėjusį kūno svorį ir inkstų histopatologijos, klinikinės patologijos rodiklių bei elgsenos pokyčius. Manoma, kad inkstų histopatologijos ir klinikinės patologijos rodiklių pokyčiai susiję su zonizamido sukeliama karboanhidrazės slopinimu. Vartojant šią dozę, sveikimo laikotarpiu šis poveikis buvo grįžtamas. Duodant didesnes dozes (susidarant 2-3 kartus didesnei sisteminei ekspozicijai, palyginus su terapine ekspozicija), poveikis inkstų histopatologijai buvo sunkesnis ir tik iš dalies grįžtamas. Žiurkių jaunikliams nustatytas nepageidaujamas poveikis dažniausiai buvo panašus į poveikį, pastebėtą atliekant zonizamido kartotinių dozių toksiškumo tyrimus su suaugusiomis žiurkėmis, tačiau inkstų kanalėlių hialininiai lašeliai ir laikina hiperplazija nustatyta tik atliekant tyrimą su žiurkių jaunikliais. Duodant šias didesnes dozes, žiurkių jaunikliams nustatyti blogesni augimo, mokymosi ir vystymosi

rodikliai. Tikėtina, kad šis poveikis buvo susijęs su sumažėjusiu kūno svoriu ir padidėjusiu zonizamido farmakologiniu poveikiu skiriant didžiausią toleruojamą dozę.

Žiurkėms, ekspozicijai atitinkant didžiausią gydomąją dozę žmonėms, nustatytas sumažėjęs geltonkūnių skaičius ir implantacijos vietų kiekis, o esant tris kartus didesnei ekspozicijai, nustatyti nereguliarūs rujos ciklai ir sumažėjęs gyvų embrionų skaičius.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė

Hidrintas augalinis aliejus (sojų)

Natrio laurilsulfatas

Kapsulės apvalkalas

Želatina

Titano dioksidas (E171)

Allura raudonasis AC (E129)

Saulėlydžio spalvos geltonasis FCF (E110)

Šelakas

Propilenglikolis

Kalio hidroksidas

Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PVDC/aliuminio lizdinės plokštelės, kuriose yra 28, 56, 84, 98 ir 196 kietosios kapsulės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Amdipharm Limited

3 Burlington Road,

Dublin 4, D04 RD68,

Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2005 m. kovo 10 d.

Paskutinio perregistravimo data 2009 m. gruodžio 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zonegran 25 mg kietosios kapsulės
Zonizamidas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 25 mg zonizamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Hidrintas augalinis aliejus (sojų)

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 kietųjų kapsulių
28 kietosios kapsulės
56 kietosios kapsulės
84 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITI SPECIALŪS ĮSPĖJIMAI (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Zonegran 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

Lizdinių plokštelių pakuotė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zonegran 25 mg kietosios kapsulės
Zonizamidas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Amdipharm

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zonegran 50 mg kietosios kapsulės
Zonizamidas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 50 mg zonizamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Hidrintas augalinis aliejus (sojų)

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 kietųjų kapsulių
28 kietosios kapsulės
56 kietosios kapsulės
84 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITI SPECIALŪS ĮSPĖJIMAI (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Zonegran 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

Lizdinių plokštelių pakuotė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zonegran 50 mg kietosios kapsulės
Zonizamidas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Amdipharm

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zonegran 100 mg kietosios kapsulės
Zonizamidas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg zonizamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra hidrinto augalinio aliejaus (sojų), saulėlydžio geltonojo FCF (E110) ir *Allura* raudonojo AC (E129). Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 kietosios kapsulės
56 kietosios kapsulės
84 kietosios kapsulės
98 kietosios kapsulės
196 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITI SPECIALŪS ĮSPĖJIMAI (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Zonegran 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

Lizdinių plokštelių pakuotė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zonegran 100 mg kietosios kapsulės
Zonizamidas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Amdipharm

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Zonegran 25 mg, 50 mg ir 100 mg kietosios kapsulės Zonizamidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zonegran ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Zonegran
3. Kaip vartoti Zonegran
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zonegran
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Zonegran ir kam jis vartojamas

Zonegran vartojamas kaip vaistas nuo epilepsijos, jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos zonizamido.

Zonegran yra skiriamas priepuoliams, apimantiems vieną smegenų dalį (dalinis priepuolis), kuriuos gali lydėti arba nelydėti priepuolis, apimantis visas smegenis (antrinė generalizacija), gydyti.

Zonegran gali būti vartojamas:

- vienas suaugusiųjų priepuoliams gydyti;
- kartu su kitais vaistiniais preparatais nuo epilepsijos suaugusiųjų, paauglių ir 6 metų bei vyresnių vaikų priepuoliams gydyti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Zonegran

Zonegran vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija zonizamidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija kitiems sulfonamidų grupės vaistams, pavyzdžiui, sulfonamidų grupės antibiotikams, tiazidų grupės diuretikams ir sulfonilurėjai – vaistams nuo diabeto;
- jei esate alergiškas (alergiška) žemės riešutams arba sojai, Jums šio vaisto vartoti negalima.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Zonegran priklauso grupei vaistinių preparatų (sulfonamidų), kurie gali sukelti sunkias alergines reakcijas, sunkų odos išbėrimą ir kraujo sutrikimus, kurie labai retai gali būti mirtini (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Vartojant Zonegran nustatyti sunkūs išbėrimai, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromo atvejus.

Vartojant Zonegran, kraujyje gali padidėti amoniako kiekis, dėl kurio gali pasikeisti smegenų funkcija, ypač jei vartojate kitų vaistų, kurie gali padidinti amoniako kiekį (pvz., valproatą), jei Jums nustatytas genetinis sutrikimas, sukeliantis per didelį amoniako kiekį organizme (karbamido ciklo sutrikimas)

arba jei Jums yra kepenų sutrikimų. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei jaučiatės neįprastai mieguistas ar sumišęs.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Zonegran, jeigu Jūs:

- esate jaunesnis nei 12 metų, nes Jums gali būti didesnė *sumažėjusio prakaitavimo, šiluminio smūgio, plaučių uždegimo ir kepenų sutrikimų* rizika. Jeigu Jums yra mažiau nei 6 metai, Jums Zonegran vartoti nerekomenduojama.
- esate senyvas, nes Jums skiriamą Zonegran dozę gali reikėti koreguoti ir Jums yra didesnė alerginės reakcijos, sunkaus odos bėrimo, pėdų ir kojų tinimo bei niežulio tikimybė vartojant Zonegran (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).
- skundžiatės kepenų veiklos sutrikimu, nes Jums skiriamą Zonegran dozę gali reikėti koreguoti.
- skundžiatės akių sutrikimais, pvz., glaukoma.
- skundžiatės inkstų veiklos sutrikimu, nes Jums skiriamą Zonegran dozę gali reikėti koreguoti.
- anksčiau sirgote inkstų akmenlige, nes gali susidaryti daugiau akmenų. **Sumažinkite inkstų akmenų susidarymo pavojų gerdami pakankamai vandens.**
- gyvenate arba atostogaujate tokioje vietoje, kur oras yra šiltas. Vartodami Zonegran galite mažiau prakaituoti, todėl gali pakilti Jūsų kūno temperatūra. **Sumažinkite perkaitimo riziką gerdami pakankamai vandens ir nesukaisdami.**
- per mažai sveriate arba netekote daug svorio, nes vartodami Zonegran galite dar numesti svorio. Pasakykite gydytojui, nes gali prireikti jį kontroliuoti.
- yra nėščios arba gali pastoti (išsamiau žr. skyrių „Nėštumas, žindymas ir vaisingumas“).

Jeigu Jums tinka bent vienas iš šių punktų, prieš vartodami Zonegran pasakykite gydytojui.

Vaikams ir paaugliams

Aptarkite su gydytoju šią riziką:

Kaip išvengti vaikų perkaitimo ir dehidracijos

Zonegran Jūsų vaikui gali sukelti prakaitavimo sumažėjimą ir perkaitimą, kurie, jei vaikas nebus gydomas, gali sukelti smegenų pažeidimą ir mirtį. Vaikams rizika yra didžiausia, ypač karštu oru.

Kai Jūsų vaikas vartoja Zonegran:

- stenkitės, kad Jūsų vaikas nesukaistų, ypač karštu oru;
- Jūsų vaikas turi vengti intensyvios fizinės veiklos, ypač karštu oru;
- duokite savo vaikui gerti daug šalto vandens;
- Jūsų vaikui negalima vartoti šių vaistų:

karboanhidrazės inhibitorių (pvz., topiramato ir acetazolamido) bei anticholinerginį poveikį turinčių preparatų (pvz., klomipramino, hidroksizino, difenhidramino, haloperidolio, imipramino ir oksibutinino).

Jeigu Jūsų vaiko oda yra labai įkaitusi ir prakaituoja mažai arba neprakaituoja, vaikas sumišo, pasireiškė raumenų spazmai arba pagreitėjo širdies plakimas ar kvėpavimas:

- nuveskite vaiką į vėsią, pavėsingą vietą;
- aptrinkite vaiko odą vėsiu (ne šaltu) vandeniu sudrėkinta kempine;
- duokite vaikui gerti šalto vandens;
- kreipkitės skubios medicininės pagalbos.

- Kūno svoris: turite kiekvieną mėnesį stebėti vaiko svorį ir, jeigu vaikas nepriauga pakankamai svorio, kiek galima greičiau kreiptis į gydytoją. Zonegran nerekomenduojama vartoti per mažai sveriantiems arba prastą apetitą turintiems vaikams, atsargiai reikia vartoti vaikams, sveriantiems mažiau nei 20 kg.
- Padidėjęs rūgšties kiekis kraujyje ir inkstų akmenligė: sumažinkite šią riziką užtikrindami, kad Jūsų vaikas gertų pakankamai vandens ir nevartotų jokių kitų vaistų, kurie galėtų sukelti inkstų

akmenligę (žr. „Kiti vaistai ir Zonegran“). Gydytojas nustatinės hidrokarbonatų kiekį Jūsų vaiko kraujyje ir tirs jo inkstus (taip pat žr. 4 skyrių).

Neduokite šio vaisto jaunesniems nei 6 metų vaikams, nes nežinoma, ar šioje amžiaus grupėje galima naudoti yra didesnė už riziką.

Kiti vaistai ir Zonegran

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

- Zonegran reikia atsargiai vartoti suaugusiems kartu su vaistais, galinčiais sukelti inkstų akmenligę, pvz., topiramatu ar acetazolamidu. Vaikams šio derinio vartoti nerekomenduojama.
- Zonegran gali padidinti vaistų, pvz., digoksino ir chinidino, koncentraciją kraujyje, todėl šių vaistų dozę gali reikėti sumažinti.
- Kiti vaistai, pvz., fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitonas ir rifampicinas, gali sumažinti Zonegran koncentraciją kraujyje, todėl Jūsų vartojamą Zonegran dozę gali reikėti koreguoti.

Zonegran vartojimas su maistu ir gėrimais

Zonegran galima vartoti kartu su maistu arba nevalgius.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, Zonegran vartojimo laikotarpiu ir 1 mėnesį po vartojimo nutraukimo turite naudoti tinkamas kontracepcijos priemones.

Jei planuojate pastoti, prieš nutraukiant kontracepciją ir prieš pastojant pasitarkite su gydytoju apie galimybę pereiti prie kito tinkamo gydymo. Jeigu esate arba įtariate, kad galite būti nėščia, nedelsdama pasakykite savo gydytojui. Neturėtumėte nutraukti gydymo neaptarusi to su gydytoju. Zonegran vartoti nėštumo metu galima tik tuo atveju, jei tai nurodys Jūsų gydytojas. Moksliniai tyrimai parodė, kad vaistus nuo epilepsijos vartojančių moterų vaikams padidėja įgimtų trūkumų rizika. Įgimtų trūkumų ar neurologinio vystymosi sutrikimų (smegenų vystymosi problemų) rizika kūdikiui po Zonegran vartojimo nėštumo metu nežinoma.

Tyrimas parodė, kad nėštumo metu zonizamidą vartojusių moterų kūdikiai būdavo mažesni nei turėtų būti pagal jų amžių gimimo metu, palyginti su lamotrigino monoterapiją vartojusių moterų kūdikiais. Būtinai gaukite visą informaciją apie zonizamido vartojimo nuo epilepsijos nėštumo metu riziką ir naudą.

Vartojant Zonegran ir vieną mėnesį po vartojimo nutraukimo žindyti negalima.

Klinikinių duomenų apie zonizamido poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė pakitusius vaisingumo rodiklius.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartojant Zonegran gali sutrikti sugebėjimas susikaupti, reakcijos greitis ir gali atsirasti mieguistumas, ypač gydymo pradžioje arba padidinus dozę. Jei Zonegran Jus taip veikia, vairuojant ar valdant mechanizmus reikia būti ypač atsargiems.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Zonegran medžiagas

Zonegran sudėtyje yra dažiklių saulėlydžio geltonojo FCF (E110) ir Allura raudonojo AC (E129).

Kietosiose 100 mg Zonegran kapsulėse yra geltono dažiklio, vadinamo saulėlydžio geltonuoju FCF (E110), ir raudonos spalvos dažiklio, vadinamo Allura raudonuoju AC (E129), kurie gali sukelti alerginių reakcijų.

Zonegran sudėtyje yra sojų aliejaus. Jei esate alergiškas (alergiška) žemės riešutams arba sojai, Jums šio vaisto vartoti negalima.

3. Kaip vartoti Zonegran

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama suaugusiojo dozė

Kai Zonegran vartojamas vienas:

- Pradinė dozė yra 100 mg, vartojama kartą per parą.
- Šią dozę kas dvi savaites galima didinti ne daugiau kaip po 100 mg.
- Rekomenduojama dozė yra 300 mg, vartojama kartą per parą.

Kai Zonegran vartojamas kartu su kitais vaistiniais preparatais nuo epilepsijos:

- Įprasta pradinė dozė yra 50 mg per parą, padalijant į dvi vienodas 25 mg dozes.
- Šią dozę kas vieną ar dvi savaites galima didinti iki 100 mg.
- Rekomenduojama paros dozė yra nuo 300 mg iki 500 mg.
- Kai kuriems pacientams pakanka mažesnių dozių. Jei Jums pasireiškia šalutinis poveikis, esate senyvo amžiaus arba Jūsų inkstų arba kepenų veikla yra sutrikusi, dozę galima didinti lėčiau.

Vartojimas vaikams (6-11 metų) ir paaugliams (12-17 metų), sveriantiems mažiausiai 20 kg:

- Pradinė dozė yra 1 mg vienam kg kūno svorio, vartojama kartą per parą.
- Šią dozę kas vieną ar dvi savaites galima didinti po 1 mg vienam kg kūno svorio.
- Rekomenduojama paros dozė yra nuo 6 mg iki 8 mg vienam kg kūno svorio vaikui, kuris sveria ne daugiau nei 55 kg, arba 300-500 mg vaikui, kuris sveria daugiau nei 55 kg (priklausomai nuo to, kuri dozė yra mažesnė), vartojama kartą per parą.

Pavyzdys: vaikas, sveriantis 25 kg, pirmąją savaitę turi vartoti 25 mg kartą per parą, po to kiekvienos savaitės pradžioje paros dozę reikia didinti po 25 mg, kol bus pasiekta 150-200 mg paros dozė.

Jeigu manote, kad Zonegran veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

- Zonegran kapsules reikia praryti užgeriant vandeniu.
- Nekramtykite kapsulių.
- Zonegran turi būti vartojamas vieną arba du kartus per parą, taip, kaip nurodė gydytojas.
- Jei vartojate Zonegran du kartus per parą, pusę paros dozės reikia išgerti ryte, o kitą pusę dozės – vakare.

Ką daryti pavartojus per didelę X dozę?

Pavartojus per didelę Zonegran dozę, reikia nedelsiant pasakyti globėjui (giminaičiui ar draugui), savo gydytojui ar vaistininkui arba kreiptis į artimiausios ligoninės neatidėliotinos pagalbos skyrių ir atsinešti vartotą preparatą. Galite pasidaryti mieguistas ir prarasti sąmonę. Taip pat Jums gali pasireikšti pykinimas, skrandžio maudimas, raumenų trukčiojimas, nevalingas akių judėjimas, silpnumas, širdies plakimo sulėtėjimas, suretėjęs kvėpavimas ir inkstų veiklos sutrikimas. Nemėginkite vairuoti.

Pamiršus pavartoti Zonegran

- Praleidę dozę, nesijaudinkite: numatytu laiku vartokite kitą dozę.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Zonegran

- Zonegran yra skirtas vartoti ilgą laiką. Negalima mažinti dozės arba nutraukti vartojimo, jeigu to nenurodė gydytojas.
- Jei gydytojas patarė nutraukti gydymą, Zonegran dozė turi būti mažinama palaipsniui, kad būtų sumažinta tolesnių priepuolių rizika.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Zonegran priklauso grupei vaistinių preparatų (sulfonamidų), kurie gali sukelti sunkias alergines reakcijas, sunkų odos išbėrimą ir kraujo sutrikimus, kurie labai retai gali būti mirtini.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums:

- sunku kvėpuoti, patinsta veidas, lūpos ar liežuvis arba labai išberia odą, nes šie simptomai gali rodyti, kad jums pasireiškė sunki alerginė reakcija;
- yra perkaitimo požymių: aukšta temperatūra, tačiau prakaituojate mažai arba neprakaituojate, greitas širdies plakimas ir kvėpavimas, raumenų spazmai ir sumišimas;
- kyla minčių apie susižalojimą arba nusižudymą. Nedaugeliui pacientų, gydytų vaistais nuo epilepsijos, pvz., Zonegran, kilo minčių apie susižalojimą arba nusižudymą;
- skauda raumenis arba silpnai jaučiatės, nes tai gali rodyti nenormalų raumenų pakenkimą, kuris gali sutrikdyti inkstų veiklą;
- staiga atsiranda nugaros arba skrandžio skausmas, skauda šlapinantis arba šlapime pastebite kraują, nes tai gali būti inkstų akmenligės požymis.
- vartojant Zonegran pasireiškia regėjimo sutrikimų, pvz., akies skausmas arba miglotas regėjimas.

Kiek galima greičiau kreipkitės į gydytoją, jeigu:

- atsirado nepaaiškinamas odos išbėrimas arba lupimasis, nes jis gali pasunkėti;
- jaučiatės neįprastai pavargę arba karščiuojate, skauda gerklę, padidėja tonzilės arba pastebite, kad greičiau atsiranda kraujosruvų, nes tai gali rodyti kraujo sutrikimą;
- yra padidėjusio rūgšties kiekio kraujyje požymių: galvos skausmas, mieguistumas, dusulys ir dingęs apetitas. Gydytojui gali reikėti tai stebėti arba gydyti.

Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad Zonegran vartojimą reikia nutraukti.

Dažniausiai pasireiškęs šalutinis poveikis nebuvo stiprus. Jis pasitaiko pirmąjį gydymo mėnesį ir tęsiant gydymą paprastai sumažėja. 6-17 metų vaikams šalutinis poveikis nesiskyrė nuo aprašyto toliau, išskyrus šias išimtis: plaučių uždegimas, dehidracija, sumažėjęs prakaitavimas (dažnas) ir pakitęs kepenų fermentų kiekis (nedažnas).

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- sujaudinimas, dirglumas, sumišimas, depresija
- sutrikusi raumenų koordinacija, svaigulys, atminties pablogėjimas, mieguistumas, dvejinimasis akyse
- apetito netekimas, hidrokarbonatų (medžiagos, kurios neleidžia kraujui tapti rūgštiniu) kiekio sumažėjimas kraujyje

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- sutrikęs miegas, keistos ar neįprastos mintys, nerimas ar emocionalumas;
- mąstymo sulėtėjimas, nesugebėjimas susikaupti, kalbos sutrikimai, nenormalūs odos pojūčiai (dilgsėjimas), tremoras, nevalingas akių judėjimas;
- inkstų akmenys;
- odos bėrimas, niežulys, alerginės reakcijos, karščiavimas, nuovargis, į gripą panašūs simptomai, plaukų slinkimas;
- ekchimozė (nedidelė mėlynė, kurią sukelia iš pažeistų odos kraujagyslių tekantis kraujas);
- svorio kritimas, pykinimas, nevirškinimas, skrandžio skausmai, viduriavimas, vidurių užkietėjimas;
- pėdų ir kojų tinimas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- pyktis, agresyvumas, mintys apie savižudybę, bandymas nusižudyti;
- vėmimas;
- tulžies pūslės uždegimas, tulžies akmenys;
- šlapimo takų akmenys;
- plaučių infekcija ir (arba) uždegimas, šlapimo takų infekcijos;
- mažas kalio kiekis kraujyje ir traukulių priepuoliai.

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 žmonių):

- haliucinacijos, atminties pablogėjimas, koma, piktybinis neuroleptinis sindromas (nesugebėjimas judėti, prakaitavimas, karščiavimas, šlapimo nelaikymas), epilepsinė būklė (ilgai trunkantys ar pasikartojantys traukuliai);
- kvėpavimo sutrikimai, dusulys, plaučių uždegimas;
- kasos uždegimas (stiprus skrandžio arba nugaros skausmas);
- kepenų veiklos sutrikimai, inkstų veiklos nepakankamumas, kreatinino (atliekų, kurias inkstai paprastai pašalina) kiekio padidėjimas kraujyje;
- sunkūs odos išbėrimai arba lupimasis (tuo pat metu galite blogai jaustis ar pradėti karščiuoti);
- nenormalus raumenų pakenkimas (galite jausti raumenų skausmą ar silpnumą), kuris gali sutrikdyti inkstų veiklą;
- patinę tonziles, kraujo sutrikimai (kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas, dėl kurio gali padidėti infekcijų tikimybė ir galite atrodyti išbalę, jausti pavargę ir karščiuojantys, taip pat gali greičiau atsirasti kraujosruvų);
- sumažėjęs prakaitavimas, perkaitimas.
- glaukoma, t. y., skysčio akyje blokavimas, kuris sukelia padidėjusį akispūdį. Gali pasireikšti akies skausmas, miglotas regėjimas ar susilpnėjęs regėjimas, tai gali būti glaukomos požymiai.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Zonegran

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Pastebėjus bet kokių kapsulių, lizdinių plokštelių ar dėžutės pažeidimą arba bet kokius matomus vaisto gedimo požymius, šio vaisto vartoti negalima. Grąžinkite pakuotę vaistininkui.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Zonegran sudėtis

Zonegran veiklioji medžiaga yra zonizamidas.

Zonegran 25 mg kietųjų kapsulių sudėtyje yra 25 mg zonizamido. Zonegran 50 mg kietųjų kapsulių sudėtyje yra 50 mg zonizamido. Zonegran 100 mg kietųjų kapsulių sudėtyje yra 100 mg zonizamido.

- Kapsulės sudėtyje esančios pagalbinės medžiagos: mikrokristalinė celiuliozė, hidrintas augalinis aliejus (sojų) ir natrio laurilsulfatas.
- Kapsulės apvaskalą sudaro: želatina, titano dioksidas (E171), šelakas, propilenglikolis, kalio hidroksidas, juodasis geležies oksidas (E172). 100 mg kapsulės apvaskalo sudėtyje taip pat yra saulėlydžio geltonojo FCF (E110) ir *Allura* raudonojo (E129).

Svarbi informacija apie pagalbines medžiagas saulėlydžio geltonąjį FCF (E110) ir *Allura* raudonąjį AC (E129) bei hidrintą augalinį aliejų (sojų) pateikta 2 skyriuje.

Zonegran išvaizda ir kiekis pakuotėje

- 25 mg kietųjų Zonegran kapsulių korpusas yra nepermatomas baltas, ant dangtelio juodais dažais užrašytas „ZONEGRAN 25“.
- 50 mg kietųjų Zonegran kapsulių korpusas yra nepermatomas baltas, ant pilko nepermatomo dangtelio juodais dažais užrašytas „ZONEGRAN 50“.
- 100 mg kietųjų Zonegran kapsulių korpusas yra nepermatomas baltas, ant raudono nepermatomo dangtelio juodais dažais yra užrašytas „ZONEGRAN 100“.

Zonegran kapsulės yra tiekiamos dėžutėse supakuotose lizdinėse plokštelėse, kuriose yra:

- 25 mg: 14, 28, 56 ir 84 kapsulės,
- 50 mg: 14, 28, 56 ir 84 kapsulės,
- 100 mg: 28, 56, 84, 98 ir 196 kapsulės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Amdipharm Limited
3 Burlington Road,
Dublin 4, D04 RD68,
Airija
El. Pastas: medicalinformation@advanzpharma.com

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Amdipharm Limited
Tel+44 (0) 208 588 9131

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

CENTRE SPECIALITES
PHARMACEUTIQUES
Tél: 01.47.04.80.46

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Amdipharm Limited
Tel: +39 02 600 630 37

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

Amdipharm Limited
+44 (0) 208 588 9131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

IV PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) **zonizamido** periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas:

„Vartojimas nėštumo metu“ yra svarbi galima rizika zonizamidui. Zonizamido negalima vartoti nėštumo metu arba vaisingoms moterims, kurios nenaudoja veiksmingos kontracepcijos priemonių, nebent tai neabejotinai būtina ir tik tuo atveju, jei manoma, kad galima nauda pateisina riziką vaisiui. Klinikinių duomenų apie galimą įgimtų apsigimimų ir nervų sistemos vystymosi sutrikimų riziką, susijusią su zonizamido vartojimu nėštumo metu, yra labai nedaug ir ši rizika lieka nežinoma. Dabartinė vaistinio preparato informacija nurodo, kad galima zonizamido vartojimo nėštumo metu rizika žmonėms nežinoma, tačiau joje konkrečiai nenurodyta įgimtų apsigimimų ir neurologinio vystymosi sutrikimų rizika. Manoma, kad informacija apie vaistinį preparatą turi aiškiai atspindėti dabartines turimas mokslines žinias apie šią galimą riziką, siekiant užtikrinti, kad sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai būtų tinkamai informuoti apie tai, kas yra žinoma apie riziką, susijusią su vartojimu nėštumo metu. Be to, reikia keisti rizikos mažinimo priemones, susijusias su vartojimu vaisingoms moterims ir nėštumo metu, nurodytas vaistinio preparato informacijoje. Atsižvelgiant į reikalavimą vaisingoms moterims viso gydymo metu naudoti veiksmingą kontracepciją ir neaiškumus dėl rizikos vaisiui, susijusios su vartojimu nėštumo metu, prieš pradedant gydymą turi būti apgalvotas ištyrimas dėl nėštumo, kad būtų išvengta nėštumo, kaip rekomenduojama vartojant kitų vaistinių preparatų nuo epilepsijos. Be to, vaistinio preparato informacijoje turi būti aiškiai nurodyta, kad prieš pastojant ir prieš nutraukiant kontracepciją turi būti iš naujo įvertintas gydymas nuo epilepsijos, o pacientę gydančio gydytojo neatidėliotinos apžiūros reikalingumas įtarus ar patvirtinus nėštumą turi būti aiškiai atspindėtas vaistinio preparato informacijoje. *PRAC* padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra zonizamido, informaciniai dokumentai turi būti atitinkamai pakeisti.

CHMP pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl zonizamido, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra zonizamido, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.