

I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zonegran 25 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 25 mg zonisamīda (*zonisamide*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

katra cietā kapsula satur 0,75 mg hidroģenētas augu eļļas (no sojas pupām)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietās kapsulas.

Balts necaurspīdīgs korpuss ar baltu necaurspīdīgu vāciņu un ar melnu tinti uzdrukāts uzraksts „ZONEGRAN 25”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zonegran ir paredzēts:

- kā monoterapija pieaugušajiem ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju: parciālu krampju lēkmju – ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās – ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- kā papildu terapija pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 6 gadu vecuma: parciālu krampju lēkmju – ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās – ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas – pieaugušie

Devas palielināšana un uzturošā terapija

Zonegran var lietot monoterapijā vai pievienot pašreizējai terapijai pieaugušajiem. Deva jāitirē, pamatojoties uz klīniskajiem efektiem. Ieteicamā eskalācija un uzturošās devas apkopotas 1. tabulā. Daži pacienti, īpaši tie, kuri nelieto CYP3A4 inducējošus līdzekļus, var reaģēt uz mazākām devām.

Atcelšana

Ja ārstēšana ar Zonegran ir jāpārtrauc, tā lietošana jāatceļ pakāpeniski (skatīt 4.4. apakšpunktu). Klīniskos pētījumos pieaugušiem pacientiem deva ik pēc vienas nedēļas tika samazināta par 100 mg, līdztekus koriģējot citu pretepilepsijas zāļu devas (kad tas bija nepieciešams).

1. tabula Pieaugušie – ieteicamā devas palielināšana un uzturošais režīms

Ārstēšanas režīms	Titrēšanas fāze			Parastā uzturošā deva
	1. un 2. nedēļa	3. un 4. nedēļa	5. un 6. nedēļa	
Monoterapija – pirmreizēji diagnosticēti pieauguši pacienti	100 mg/dienā (vienreiz dienā)	200 mg/dienā (vienreiz dienā)	300 mg/dienā (vienreiz dienā)	300 mg dienā (vienreiz dienā). Ja nepieciešama lielāka deva: palielina pa 100 mg ik pēc divām nedēļām līdz maksimumam 500 mg
Papildu terapija – ar CYP3A4 inducējošiem līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu)	1. nedēļa 50 mg/dienā (dalot divās devās)	2. nedēļa 100 mg/dienā (dalot divās devās)	3.–5. nedēļa Ar palielinājumu par 100 mg ik pēc nedēļas	300–500 mg dienā (vienreiz dienā vai dalot divās devās)
– bez CYP3A4 inducējošiem līdzekļiem; vai ar nieru vai aknu darbības traucējumiem	1. un 2. nedēļa 50 mg/dienā (dalot divās devās)	3. un 4. nedēļa 100 mg/dienā (dalot divās devās)	5.–10. nedēļa Ar palielinājumu ne vairāk par 100 mg ik pēc divām nedēļām	300–500 mg dienā (vienreiz dienā vai dalot divās devās). Dažiem pacientiem var pietikt ar mazāku devu.

Vispārēji ieteikumi par Zonegran dozēšanu īpašām pacientu grupām

Pediatriskā populācija (no 6 gadu vecuma)

Devas palielināšana un uzturošā terapija

Pediatriskajiem pacientiem no 6 gadu vecuma Zonegran jāpievieno pašreizējai terapijai. Deva jātitrē, pamatojoties uz klīniskajiem efektiem. Ieteicamā eskalācija un uzturošās devas apkopotas 2. tabulā. Daži pacienti, īpaši tie, kuri nelieto CYP3A4 inducējošus līdzekļus, var reaģēt uz mazākām devām.

Ārstiem jāpievērš pediatriko pacientu un viņu vecāku/aprūpētāju uzmanība rāmītim ar brīdinājumu pacientiem (lietošanas instrukcijā) par karstuma dūriena nepieļaušanu (skatīt sadaļu „Pediatriskā populācija” 4.4. apakšpunktā).

2. tabula **Pediatriskā populācija (no 6 gadu vecuma) – ieteicamā devas palielināšana un uzturošais režīms**

Ārstēšanas režīms	Titrēšanas fāze		Parastā uzturošā deva	
	1. nedēļa	2.–8. nedēļa	Pacienti ar ķermeņa masu 20–55 kg ^a	Pacienti ar ķermeņa masu > 55 kg
Papildu terapija – ar CYP3A4 inducējošiem līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu)	1 mg/kg/dienā (vienreiz dienā)	Ar palielinājumu 1 mg/kg ik pēc nedēļas	6–8 mg/kg/dienā (vienreiz dienā)	300–500 mg/dienā (vienreiz dienā)
– bez CYP3A4 inducējošiem līdzekļiem	1. un 2. nedēļa	≥ 3. nedēļa	6–8 mg/kg/dienā (vienreiz dienā)	300–500 mg/dienā (vienreiz dienā)
	1 mg/kg/dienā (vienreiz dienā)	Ar palielinājumu 1 mg/kg ik pēc divām nedēļām		

Piezīme.

- a. Lai nodrošinātu terapeitiskās devas uzturēšanu, jākontrolē bērna ķermeņa masa un, ķermeņa masai līdz 55 kg mainoties, jāpārskata deva. Deva ir 6–8 mg/kg/dienā, taču tā nedrīkst pārsniegt 500 mg/dienā.

Zonegran drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 6 gadiem vai ar ķermeņa masu līdz 20 kg, līdz šim nav pierādīta.

Klīnisko pētījumu dati par pacientiem ar ķermeņa masu mazāku par 20 kg ir ierobežoti. Tāpēc bērnu no 6 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa nesasniedz 20 kg, ārstēšanā jāievēro piesardzība.

Ne vienmēr ir iespējams precīzi panākt aprēķināto devu ar nopērkamā stipruma Zonegran kapsulām. Tāpēc šādos gadījumos Zonegran kopējo devu ieteicams noapaļot uz augšu vai leju līdz tuvākajai iegūstamajai devai, kādu var panākt ar nopērkamā stipruma (25 mg, 50 mg un 100 mg) Zonegran kapsulām.

Atcelšana

Ja ārstēšana ar Zonegran ir jāpārtrauc, tā lietošana jāatceļ pakāpeniski (skatīt 4.4. apakšpunktu). Klīniskos pētījumos pediatrikajiem pacientiem deva ik pēc vienas nedēļas tika samazināta par apmēram 2 mg/kg (proti, atbilstīgi grafikam 3. tabulā).

3. tabula **Pediatriskā populācija (no 6 gadu vecuma) – ieteicamais devas samazināšanas grafiks**

Ķermeņa masa	Samazinājums ik pēc nedēļas
20–28 kg	25–50 mg/dienā*
29–41 kg	50–75 mg/dienā*
42–55 kg	100 mg/dienā*
> 55 kg	100 mg/dienā*

Piezīme.

- * Visas devas ir vienreiz dienā.

Gados vecāki cilvēki

Ierosinot gados vecāku pacientu ārstēšanu, ir jāievēro piesardzība, jo informācija par Zonegran lietojumu šiem pacientiem ir ierobežota. Tāpat, parakstot zāles, jāņem vērā Zonegran drošuma profils (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Ārstējot pacientus ar nieru darbības traucējumiem, ir jāievēro piesardzība, jo informācija par zāļu lietošanu šādiem pacientiem ir ierobežota, un var būt nepieciešama lēnāka Zonegran devu titrēšana. Tā kā zonisamīds un tā metabolīti izdalās caur nierēm, tā lietošana jāpārtrauc pacientiem, kam attīstās akūta nieru mazspēja, vai gadījumā, ja novēro klīniski nozīmīgu ilgstošu kreatinīna līmeņa serumā palielināšanos.

Indivīdiem ar nieru darbības traucējumiem nieru klīrenss vienai devai zonisamīda pozitīvi korelēja ar kreatinīna klīrensu. Zonisamīda plazmas AUC indivīdiem ar kreatinīna klīrensu < 20 ml/min bija palielināts par 35%.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Lietošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Tāpēc lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav ieteicama. Ārstējot pacientus ar viegliem līdz mēreniem aknu darbības traucējumiem, ir jāievēro piesardzība, un var būt nepieciešama lēnāka Zonegran devu titrēšana.

Lietošanas veids

Zonegran cietās kapsulas ir paredzētas perorālai lietošanai.

Uztura ietekme

Zonegran var lietot kopā ar uzturu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai sulfanilamīdiem.

Zonegran satur hidroģenētu augu eļļu (no sojas pupām). Pacienti nedrīkst lietot šīs zāles, ja viņiem ir alerģija pret zemesriekstiem vai soju.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Neizskaidrojami izsitumi

Saistībā ar Zonegran terapiju novēroti smagu izsitumu gadījumi, tostarp daži Stīvensa–Džonsona sindroma gadījumi.
--

Ir jāapsver Zonegran lietošanas pārtraukšana pacientiem, kuriem parādās citādi neizskaidrojami izsitumi. Visi pacienti, kam izsitumi radušies Zonegran lietošanas laikā, ir rūpīgi jānovēro, īpašu uzmanību pievēršot tiem pacientiem, kuri līdztekus saņem pretepilepsijas zāles, kas neatkarīgi var izraisīt izsitumus uz ādas.

Krampju lēkmes atcelšanas dēļ

Saskaņā ar pašreizējo klīnisko praksi Zonegran lietošana pacientiem ar epilepsiju pārtraucama, pakāpeniski samazinot devu, lai mazinātu krampju lēkmju iespējamību atcelšanas dēļ. Nav pietiekami daudz datu par citu vienlaikus lietotu pretepilepsijas zāļu atcelšanu, lai uzsāktu Zonegran monoterapiju, ja krampju kontrole ar Zonegran bija panākta terapijas papildinājuma situācijā. Tāpēc citu vienlaikus lietoto pretepilepsijas zāļu atcelšana jāsāk piesardzīgi.

Reakcija uz sulfanilamīdu

Zonegran ir benzizoksazola atvasinājums, kas satur sulfanilamīda grupu. Imunitātes dēļ var būt smagas blakusparādības (piemēram, izsitumi, alerģiskas reakcijas un nozīmīgi hematoloģiski traucējumi, tostarp aplastiskā anēmija, kuru iznākums ļoti reti var būt letāls), kas saistītas ar tādu zāļu lietošanu, kuras satur sulfanilamīda grupu.

Saņemti ziņojumi par agranulocitozes, trombocitopēnijas, leukopēnijas, aplastiskās anēmijas, pancitopēnijas un leukocitozes gadījumiem. Informācija nav pietiekama, lai izvērtētu šo gadījumu saistību, ja tāda ir, ar devu un ārstēšanas ilgumu.

Akūta miopija un sekundāra slēgta leņķa glaukoma

Pieaugušajiem un bērniem, kuri lieto zonisamīdu, konstatēts sindroms, kas ietver akūtu miopiju, kas saistīta ar sekundāru slēgta leņķa glaukomu. Simptomi ir, piemēram, redzes asuma samazināšanās un/vai acs sāpju akūts sākums. Oftalmoloģiskās atrades var būt miopija, acs priekšējās kameras paseklināšanās, acs hiperēmija (apsārtums) un acs iekšējā spiediena paaugstināšanās. Šis sindroms var būt saistīts ar supraciliāru izsvīdumu, kas izraisa lēcas un varavīksnenes nobīdi uz priekšu, ar sekundāru slēgta leņķa glaukomu. Simptomi var rasties dažu stundu vai nedēļu laikā pēc ārstēšanas sākuma. Ārstēšana ietver zonisamīda lietošanas pārtraukšanu, cik drīz vien iespējams pēc ārstējošā ārsta ieskatiem, un piemērotus pasākumus acs iekšējā spiediena mazināšanai. Ja jebkādas etioloģijas paaugstinātu acs iekšējo spiedienu neārstē, sekas var būt nopietnas, tostarp paliestošs redzes zudums. Ar zonisamīdu ārstējot pacientus, kam agrāk bijuši acu bojājumi, jāievēro piesardzība.

Pašnāvnieciskas domas un uzvedība

Pacientiem, kas dažādu indikāciju dēļ bija jāārstē ar pretepilepsijas zālēm, tika konstatētas pašnāvnieciskas domas un uzvedība. Tāpat nejausināta iedalījuma placebo kontrolētu pretepilepsijas zāļu pētījumu meta-analīzes dati liecināja, ka nedaudz paaugstinās pašnāvniecisku domu un uzvedības riska līmeni. Šī apdraudējuma mehānisms nav zināms, bet pieejamie dati neizslēdz iespēju, ka Zonegran lietošana paaugstina riska līmeni.

Tātad, lai konstatētu pazīmes, kas liecina par pašnāvnieciskām domām un uzvedību, pacienti jānovēro, un jāapsver piemērota ārstēšana. Pacientiem (un pacientu aprūpētājiem) jāiesaka, ka pašnāvniecisku domu un uzvedības izpausmju gadījumā jāmeklē medicīniska palīdzība.

Nierakmeņi

Dažiem pacientiem, īpaši tiem, kas ir predisponēti nefrolitiāzei, var būt palielināta nierakmeņu veidošanās iespējamība un tādas ar to saistītas pazīmes un simptomi kā nieru kolikas, nieru sāpes vai sāpes sānos. Nefrolitiāze var radīt hroniskus nieru bojājumus. Nefrolitiāzes riska faktori ir, piemēram, akmeņu veidošanās anamnēzē vai nefrolitiāze un hiperkalciūrija ģimenes anamnēzē. Pēc neviena no šiem riska faktoriem nevar nekļūdīgi paredzēt akmeņu veidošanos ārstēšanās ar zonisamīdu laikā. Vēl paaugstināts riska līmenis var būt pacientiem, kas lieto ar nefrolitiāzi saistītas citas zāles. Pastiprināta šķidruma lietošana un urīna producēšana var palīdzēt samazināt nierakmeņu veidošanās risku – īpaši tiem, kam ir predisponējoši riska faktori.

Metaboliskā acidoze

Ārstēšana ar Zonegran var izraisīt hiperhlorēmisku ne-anjonu intervālu, metabolisko acidozi (t. i., seruma bikarbonātu līmeņa pazemināšanos zem normas robežas bez hroniskas respiratoras alkalozes). Šo metabolisko acidozi izraisa bikarbonātu zudums caur nierēm, kas rodas zonisamīda inhibējošās ietekmes uz oglekļa anhidrāzi dēļ. Šādu elektrolītu disbalansu novēroja, lietojot Zonegran placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos un laikā pēc reģistrācijas. Parasti zonisamīda izraisīta metaboliskā acidoze rodas agrīnā ārstēšanas periodā, tomēr tā var attīstīties jebkurā brīdī ārstēšanas laikā. Parasti bikarbonātu līmenis samazinās nedaudz – vidēji daudz (vidējā samazināšanās ir apmēram 3,5 mEq/l pieaugušajiem, lietojot devu 300 mg dienā); reti kad pacientiem var konstatēt

daudz lielāku samazinājumu. Apstākļi vai ārstēšanas veidi, kas var veicināt acidozes attīstību (piemēram, nieru slimība, smagi elpošanas traucējumi, epileptisks stāvoklis, caureja, operācija, ketonu līmeni paaugstinoša diēta vai zāles), var pastiprināt zonisamīda ietekmi uz bikarbonātu līmeņa pazemināšanos.

Zonisamīda veicinātas metaboliskās acidozes attīstības risks biežāk novērojams jaunākiem pacientiem, un tas izpaužas smagāk. Pacientiem, kuri lieto zonisamīdu un kuriem ir stāvokļi, kas varētu palielināt acidozes iespējamību, pacientiem ar paaugstinātu metaboliskās acidozes nelabvēlīgu seku attīstības risku un pacientiem ar simptomiem, kas varētu liecināt par metabolisko acidozi, attiecīgi jānovērtē un jākontrolē seruma bikarbonātu līmenis. Ja metaboliskā acidoze attīstās un turpinās, jāapsver Zonegran devas samazināšana vai lietošanas pārtraukšana (pārtraucot lietot pamazām vai samazinot terapeitisko devu), jo var attīstīties osteopēnija.

Ja tiek pieņemts lēmums turpināt pacientu ārstēšanu ar Zonegran, lai gan ir nepārejoša acidoze, jāapsver sārmainību paaugstinošas ārstēšanas iespēja.

Metaboliskā acidoze var izraisīt hiperamonēmiju, kas ir ziņota kopā ar encefalopātiju vai bez tās pacientiem, kurus ārstē ar zonisamīdu. Hiperamonēmijas risks var būt paaugstināts pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto citas zāles, kas var izraisīt hiperamonēmiju (piemēram, valproātu), vai kuriem ir pamatslimības izraisīti urīnvielas cikla traucējumi vai samazināta aknu mitohondriālā aktivitāte. Pacientiem, kurus ārstē ar zonisamīdu un kuriem ārstēšanas laikā rodas neizskaidrota letarģija vai garīgā stāvokļa izmaiņas, ir ieteicams apsvērt hiperamonēmiskās encefalopātijas iespēju un noteikt amonjaka līmeni organismā.

Zonegran piesardzīgi jālieto pieaugušiem pacientiem, ko līdztekus ārstē ar tādiem oglekļa anhidrāzes inhibitoriem kā topiramāts vai acetazolamīds, jo nav pietiekamu datu, kas izslēgtu farmakodinamisko mijiedarbību (skatīt arī sadaļu „Pediatriskā populācija” 4.4. apakšpunktā un 4.5. apakšpunktā).

Karstuma dūriens

Gadījumi, kad pacients maz svīda un viņam bija paaugstināta ķermeņa temperatūra, tika novēroti lielākoties pediatrikajiem pacientiem (pilnu brīdinājuma tekstu skatīt sadaļā „Pediatriskā populācija” 4.4. apakšpunktā). Piesardzība pieaugušajiem jāievēro tad, ja Zonegran parakstīts kopā ar citām zālēm, kas pacientus predisponē termoregulācijas traucējumiem; tādas zāles ir oglekļa anhidrāzes inhibitori un zāles ar antiholīnērgisko aktivitāti (skatīt arī sadaļu „Pediatriskā populācija” 4.4. apakšpunktā).

Pankreatīts

Pacientiem, kas lieto Zonegran un kam attīstās pankreatīta klīniskās pazīmes un simptomi, ieteicams kontrolēt aizkuņģa dziedzera lipāzes un amilāzes līmeni. Ja nepārprotami ir pankreatīts: citu skaidru iemeslu trūkuma gadījumā ieteicams apsvērt Zonegran lietošanas pārtraukšanu un adekvātas terapijas sākšanu.

Rabdomiolīze

Pacientiem, kas lieto Zonegran un kam parādās stipras muskuļu sāpes un/vai vājums ar drudzi vai bez tā, ieteicams noteikt muskuļu bojājuma marķierus, tostarp seruma kreatīna fosfokināzes un aldolāzes līmeni. Ja tie ir paaugstināti – un nav cita skaidra iemesla, piemēram, traumas vai tonisko–klonisko krampju –, ieteicams apsvērt Zonegran lietošanas pārtraukšanu un adekvātas terapijas sākšanu.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas ar Zonegran laikā un vienu mēnesi pēc tās pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu). Sievietes reproduktīvā vecumā nedrīkst lietot Zonegran, ja viņas nelieto efektīvu kontracepcijas metodi, izņemot gadījumus, kad tas nepārprotami nepieciešams, un tikai tad, ja ir pamats uzskatīt, ka iespējamais ieguvums attaisno auglim radīto apdraudējumu. Sievietēm, kuras tiek ārstētas ar zonisamīdu un kuras ir reproduktīvā vecumā, ir jāsniedz specializēta medicīniskā konsultācija. Sievietei ir jābūt pilnībā informētai un

jāsaprot Zonegran iespējamā ietekme uz augli, un pirms ārstēšanas uzsākšanas ar pacienti jāizrunā iespējamie riski un ieguvumi. Pirms Zonegran terapijas uzsākšanas sievietei reproduktīvā vecumā jāapsver grūtniecības testa veikšana.

Sievietēm, kuras plāno grūtniecību, pirms bērna ieņemšanas un pirms kontracepcijas pārtraukšanas jātiecas ar speciālistiem, lai atkārtoti izvērtētu ārstēšanu ar Zonegran un apsvērtu citas ārstēšanas iespējas. Sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras lieto Zonegran, jāiesaka nekavējoties sazināties ar ārstu, ja viņai iestājas grūtniecība vai šķiet, ka viņai varētu būt iestājusies grūtniecība.

Ārstiem, kas pacientēm ordinē Zonegran, jāpārliciecinās, ka pacientes ir pilnībā informētas par vajadzību lietot atbilstošu, efektīvu kontracepcijas metodi, un klīniski jānovērtē, vai perorālie kontracepcijas (PK) līdzekļi vai PK līdzekļu komponentu devas ir atbilstošas, pamatojoties uz konkrētās pacientes klīnisko ainu.

Kermeņa masa

Zonegran var izraisīt ķermeņa masas zudumu. Ja zāļu lietošanas laikā pacients zaudē ķermeņa masu vai viņa ķermeņa masa ir pārmērīgi maza, var apsvērt uztura bagātinātāju lietošanu vai ēdiena porciju palielināšanu. Ja nevēlamais ķermeņa masas zudums ir būtisks, jāapsver Zonegran lietošanas pārtraukšana. Bērniem ķermeņa masas zudums var būt nopietnāks (skatīt sadaļu „Pediatriskā populācija” 4.4. apakšpunktā).

Pediatriskā populācija

Iepriekšējie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas arī uz pusaudžiem un pediatrikajiem pacientiem. Tālākie brīdinājumi un piesardzības pasākumi vairāk attiecas uz pediatrikajiem pacientiem un pusaudžiem.

Karstuma dūriens un dehidratācija

Pārkaršanas un dehidratācijas nepieļaušana bērniem

Zonegran var izraisīt bērna mazāku svīšanu un pārkaršanu, un, ja bērnu neārstē, var rasties smadzeņu bojājumi un iestāties nāve. Vislielākais risks ir bērniem, īpaši karstā laikā.

Ja bērns lieto Zonegran:

- bērnam jāuzturas vēsumā, īpaši karstā laikā;
- bērnam jāizvairās no intensīvām fiziskām nodarbībām, īpaši karstā laikā;
- bērnam jādzer daudz auksta ūdens;
- bērns nedrīkst lietot šādas zāles:

oglekļa anhidrāzes inhibitorus (piemēram, topiramātu un acetazolamīdu) un antiholīnerģiskus līdzekļus (piemēram, klomipramīnu, hidroksizīnu, difenhidramīnu, haloperidolu, imipramīnu un oksibutinīnu).

JA RODAS KĀDS NO TĀLĀK APRAKSTĪTAJIEM STĀVOKĻIEM, BĒRNAM NEPIECIEŠAMA NEATLIEKAMA ĀRSTĒŠANA.

Ja ir sajūta, ka āda ir ļoti karsta, bet bērns svīst maz vai vispār nesvīst, bērnam rodas apjukums vai ir muskuļu krampji, vai paātrinās bērna sirdsdarbība vai elpošana.

- Aizvediet bērnu uz vēsu, ēnainu vietu.
- Bērna ādu uzturiet vēsu, izmantojot ūdeni.
- Dodiet bērnam dzert aukstu ūdeni.

Gadījumi, kad pacients maz svīda un viņam bija paaugstināta ķermeņa temperatūra, tika novēroti lielākoties pediatrikajiem pacientiem. Dažos gadījumos diagnosticēts karstuma dūriens, kura dēļ bija nepieciešama ārstēšana slimnīcā. Ir ziņots par karstuma dūrienu, kura dēļ bija nepieciešama ārstēšana slimnīcā un kas beidzās letāli. Lielākā daļa ziņojumu tika saņemti siltos laikapstākļos. Ārstiem ar pacientiem un viņu aprūpētājiem jāizrunā karstuma dūriena iespējamā nopietnība, situācijas, kādās tas var rasties, kā arī veicamā darbība, ja ir pazīmes vai simptomi. Pacienti vai to aprūpētāji jābrīdina, ka

jārūpējas par nepieciešamā šķidrums daudzuma uzņemšanu, jāizvairās no uzturēšanās pārmērīgi karstās vietās un atbilstīgi pacienta stāvoklim no intensīvām fiziskām nodarbībām. Zāļu parakstītājiem jāpievērš pediatriko pacientu un viņu vecāku/aprūpētāju uzmanība padomam lietošanas instrukcijā par karstuma dūriena un pārkaršanas nepieļaušanu bērniem. Ja ir dehidratācijas, oligohidrozes pazīmes vai simptomi vai paaugstināta ķermeņa temperatūra, jāapsver Zonegran lietošanas pārtraukšana.

Pediatrikajiem pacientiem Zonegran nedrīkst lietot kopā ar citām zālēm, kas pacientus predisponē termoregulācijas traucējumiem; tādas zāles ir oglekļa anhidrāzes inhibitori un zāles ar antiholīnērgisko aktivitāti.

Ķermeņa masa

Ķermeņa masas zudums, kas izraisa vispārējā stāvokļa pasliktināšanos, un pretepilepsijas zāļu nelietošana ir saistīta ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Zonegran nav ieteicams pediatrikiem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir pārmērīgi maza (definīcija saskaņā ar PVO noteiktajam vecumam pielāgotā KMI kategorijām) vai kam ir pasliktināta ēstgriba.

Ķermeņa masas samazināšanās sastopamība ir konsekventa visās vecuma grupās (skatīt 4.8. apakšpunktu); taču, ņemot vērā iespējamo ķermeņa masas zuduma nopietnību bērniem, šajā grupā jākontrolē ķermeņa masa. Ja pacients nepieņemamas svarā atbilstīgi augšanas tabulai, jāapsver uztura bagātinātāju lietošana vai ēdiena porciju palielināšana, vai arī jāpārtrauc Zonegran lietošana.

Klīnisko pētījumu dati par pacientiem, kuru ķermeņa masa ir zem 20 kg, ir ierobežoti. Tāpēc bērnu no 6 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa nesasniedz 20 kg, ārstēšanā jāievēro piesardzība. Pediatrikajā populācijā ķermeņa masas zuduma ietekme ilgtermiņā uz augšanu un attīstību nav zināma.

Metaboliskā acidoze

Zoniamīda veicinātas metaboliskās acidozes attīstības risks biežāk novērojams pediatrikajiem pacientiem un pusaudžiem, un tā izpaužas smagāk. Šai pacientu grupai attiecīgi jānovērtē un jākontrolē seruma bikarbonātu līmenis (pilnu brīdinājuma tekstu skatīt sadaļā „Metaboliskā acidoze” 4.4. apakšpunktā; informāciju par zemo bikarbonātu līmeni skatīt 4.8. apakšpunktā). Zema bikarbonātu līmeņa ietekme ilgtermiņā uz augšanu un attīstību nav zināma.

Pediatrikajiem pacientiem Zonegran nedrīkst lietot kopā ar citiem oglekļa anhidrāzes inhibitoriem, piemēram, topiramātu un acetazolamīdu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nierakmeņi

Pediatrikajiem pacientiem novērota nierakmeņu veidošanās (pilnu brīdinājuma tekstu skatīt sadaļā „Nierakmeņi” 4.4. apakšpunktā).

Dažiem pacientiem, īpaši tiem, kas ir predisponēti nefrolitiāzei, var būt palielināta nierakmeņu veidošanās iespējamība un tādas ar to saistītas pazīmes un simptomi kā nieru kolikas, nieru sāpes vai sāpes sānos. Nefrolitiāze var radīt hroniskus nieru bojājumus. Nefrolitiāzes riska faktori ir, piemēram, akmeņu veidošanās anamnēzē vai nefrolitiāze un hiperkalciūrija ģimenes anamnēzē. Pēc neviena no šiem riska faktoriem nevar nekļūdīgi paredzēt akmeņu veidošanos ārstēšanās ar zoniamīdu laikā. Pastiprināta šķidrums lietošana un urīna producēšana var palīdzēt samazināt nierakmeņu veidošanās risku – īpaši tiem, kam ir predisponējoši riska faktori. Pēc ārsta ieskatiem jāveic nieru izmeklēšana ar ultraskaņu. Ja konstatēti nierakmeņi, Zonegran lietošana jāpārtrauc.

Aknu darbības traucējumi

Pediatrikajiem pacientiem un pusaudžiem novērots paaugstināts aknu un žults izvades sistēmas rādītāju, piemēram, alanīnaminotransferāzes (AlAT), aspartāminotransferāzes (AsAT), gamma glutamiltransferāzes (GGT) un bilirubīna, līmenis; normas augšējo robežu pārsniegušajām novērotajām vērtībām nebija konsekventa modeļa. Tomēr, ja ir aizdomas par aknu darbības traucējumu, aknu darbība jānovērtē un jāapsver Zonegran lietošanas pārtraukšana.

Kognīcija

Kognitīvie traucējumi pacientiem ar epilepsiju ir saistīti ar pamatpatoloģiju un/vai pretepilepsijas līdzekļu lietošanu. Ar placebo kontrolētā pētījumā par zoniamīda lietošanu pediatrikajiem

pacienti un pusaudžiem pacientu īpatsvars, kam bija kognitīvi traucējumi, bija lielāks zonisamīda grupā nekā placebo grupā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zonegran ietekme uz citohroma P450 enzīmiem

Pētījumi *in vitro*, izmantojot cilvēka aknu mikrosomas, neuzrādīja vai uzrādīja nelielu (< 25%) citohroma P450 izoenzīmu 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 vai 3A4 inhibīciju pie aptuveni divkārtšas vai lielākas zonisamīda koncentrācijas, nekā pie klīniski nozīmīgas nesaistītās vielas koncentrācijas serumā. Tāpēc nav gaidāma Zonegran ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku ar citohroma P450 mehānismu starpniecību, kā tika parādīts karbamazepīnam, fenitoīnam, etinilestradiolam un dezipramīnam *in vivo*.

Zonegran iespējas ietekmēt citas zāles

Pretepilepsijas zāles

Epilepsijas pacientiem Zonegran dozēšana līdzsvara koncentrācijā neradīja klīniski nozīmīgu farmakokinētisku iedarbību uz karbamazepīnu, lamotrigīnu, fenitoīnu vai nātrija valproātu.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Klīniskos pētījumos veseliem cilvēkiem Zonegran dozēšana līdzsvara koncentrācijā neietekmēja kombinēta perorālā kontracepcijas līdzekļa etinilestradiola vai noretisterona koncentrāciju serumā.

Oglekļa anhidrāzes inhibitori

Zonegran jālieto piesardzīgi pieaugušiem pacientiem, kas paralēli tiek ārstēti ar oglekļa anhidrāzes inhibitoriem, piemēram, topiramātu un acetazolamīdu, jo nav pietiekamu datu, kas ļautu izslēgt iespējamu farmakodinamisku mijiedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriiskajiem pacientiem Zonegran nedrīkst lietot kopā ar citiem oglekļa anhidrāzes inhibitoriem, piemēram, topiramātu un acetazolamīdu (skatīt sadaļu „Pediatriiskā populācija” 4.4. apakšpunktā).

P-gp substrāts

In vitro pētījums rāda, ka zonisamīds ir vājš P-gp (MDR1) inhibitors ar IC₅₀ 267 μmol/l, un ka teorētiski zonisamīds var ietekmēt to vielu farmakokinētiku, kuras ir P-gp substrāti. Ieteicama piesardzība, sākot vai beidzot ārstēšanu ar zonisamīdu vai mainot zonisamīda devu pacientiem, kuri jau saņem zāles, kas ir P-gp substrāti (piemēram, digokssīns, hinidīns).

Iespējamā zāļu mijiedarbība, kas ietekmē Zonegran

Klīniskos pētījumos lamotrigīna lietošana neuzrādīja redzamu ietekmi uz zonisamīda farmakokinētiku. Zonegran kombinācija ar citām zālēm, kas var izraisīt urolītiāzi, var palielināt nierakmeņu veidošanās risku, tāpēc jāizvairās no šādu zāļu līdztekus lietošanas.

Zonisamīds tiek metabolizēts daļēji ar CYP3A4 (reducējoša šķelšana), kā arī ar N-acetil-transferāzēm un konjugāciju ar glikuronskābi; tāpēc vielas, kuras spēj inducēt vai kavēt šos enzīmus, var ietekmēt zonisamīda farmakokinētiku.

- Enzīma indukcija: zonisamīda iedarbība ir vājāka epilepsijas pacientiem, kuri saņem CYP3A4 inducējošus līdzekļus, tādus kā fenitoīns, karbamazepīns un fenobarbitāls. Maz ticams, ka šiem efektiem būs klīniska nozīme pēc Zonegran pievienošanas tā brīža terapijai. Tomēr zonisamīda koncentrācijas izmaiņas var notikt, ja pārtrauc, pielāgo devu vai uzsāk līdztekus lietot CYP3A4 inducējošu pretepilepsijas līdzekli vai kādas citas zāles, kā rezultātā var būt nepieciešama Zonegran devas koriģēšana. Rifampicīns ir spēcīgs CYP3A4 inducētājs. Ja līdztekus lietošana ir nepieciešama, pacients rūpīgi jākontrolē, bet Zonegran un citu CYP3A4 substrātu devas atbilstoši jākorģē.

- CYP3A4 inhibīcija: pamatojoties uz klīniskiem datiem, zināmiem specifiskiem un nespecifiskiem CYP3A4 inhibitoriem nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz zonisamīda farmakokinētikas parametriem. Ne ketokonazola (400 mg/dienā), ne cimetidīna (1200 mg/dienā) līdzsvara koncentrācijas devām nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz zonisamīda vienreizējas devas farmakokinētiku, lietojot veseliem cilvēkiem. Tāpēc Zonegran devu modifikācija nav nepieciešama, lietojot to kopā ar zināmiem CYP3A4 inhibitoriem.

Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās ar Zonegran laikā un vienu mēnesi pēc tā lietošanas pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Sievietes reproduktīvā vecumā nedrīkst lietot Zonegran, ja viņas nelieto efektīvu kontracepcijas metodi, izņemot gadījumus, kad tas nepārprotami nepieciešams, un tikai tad, ja ir pamats uzskatīt, ka iespējamaais ieguvums attaisno auglim radīto apdraudējumu. Sievietēm reproduktīvā vecumā jāsaņem ārsta speciālista padoms, ja viņas tiek ārstētas ar zonisamīdu. Sievietei ir jābūt pilnībā informētai un jāsaprot Zonegran iespējamā ietekme uz augli, un pirms ārstēšanas uzsākšanas ar pacientu jāizrunā iespējamie riski un ieguvumi. Pirms Zonegran terapijas uzsākšanas sievietei reproduktīvā vecumā jāapsver grūtniecības testa veikšana.

Sievietēm, kuras plāno grūtniecību, pirms bērna ieņemšanas un pirms kontracepcijas pārtraukšanas jātiecas ar saviem speciālistiem, lai atkārtoti izvērtētu ārstēšanu ar Zonegran un apsvērtu citas ārstēšanas iespējas.

Tāpat kā visu citu pretepilepsijas zāļu gadījumā, arī zonisamīda lietošanu nedrīkst pārtraukt pēkšņi, jo tas var izraisīt krampju lēkmju saasināšanos, kas var nopietni kaitēt sievietei un nedzimušajam bērnam. Iedzimto defektu risks 2–3 reizes palielinās bērniem, kuru mātes saņēmušas pretepilepsijas zāles. Visbiežāk ziņots par lūpas šķeltni, kardiovaskulāriem defektiem un nervu caurulītes defektiem. Vienlaicīga vairāku pretepilepsijas zāļu terapija var būt saistīta ar lielāku iedzimtu defektu risku nekā monoterapija.

Grūtniecība

Dati par Zonegran lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Cilvēkiem potenciālais nopietnu iedzimtu anomāliju un neiroloģiskās attīstības traucējumu risks nav zināms.

Reģistra pētījuma dati liecina, ka ir palielināta tādu jaundzimušo proporcionālā daļa, kas dzimuši ar mazu svaru (mazu dzimšanas svaru, MDS), dzimuši priekšlaicīgi vai kas ir mazi gestācijas vecumam (MGV). Salīdzinājumā ar mātēm, kas ārstētas ar lamotrigīna monoterapiju, vērojams aptuveni 5–8% MDS gadījumu skaita pieaugums, aptuveni 8–10% priekšlaicīgi dzimušo skaita pieaugums un aptuveni 7–12% MGV gadījumu pieaugums.

Zonegran grūtniecības laikā nedrīkst lietot, izņemot gadījumus, kad tas nepārprotami nepieciešams, un tikai tad, ja ir pamats uzskatīt, ka iespējamaais ieguvums attaisno auglim radīto apdraudējumu. Ja Zonegran tiek izrakstīts grūtniecības laikā, pacientēm jāsaņem pilnīga informācija par iespējamo augļa apdraudējumu un rūpīgas uzraudzības apstākļos ieteicams lietot minimālo efektīvo devu.

Barošana ar krūti

Zonisamīds izdalās cilvēka pienā; koncentrācija krūts pienā ir līdzīga koncentrācijai mātes plazmā. Jāpieņem lēmums – pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Zonegran.

Sakarā ar zonisamīda ilgo saglabāšanās laiku organismā, bērna barošanu ar krūti drīkst atsākt vienu mēnesi pēc Zonegran terapijas beigām.

Fertilitāte

Klīniski dati par zonisamīda ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda fertilitātes rādītāju izmaiņas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus nav veikti. Tomēr, ņemot vērā, ka daži pacienti var izjust miegainību vai koncentrēšanās grūtības, īpaši ārstēšanās sākumā vai pēc devas palielināšanas, pacientiem jāiesaka ievērot piesardzību tādu aktivitāšu laikā, kurās nepieciešama augstas pakāpes modrība, piemēram, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīnisko pētījumu laikā Zonegran lietoja vairāk nekā 1200 pacientu, vairāk nekā 400 no tiem Zonegran saņēma vismaz 1 gadu. Turklāt ir iegūta plaša pēcreģistrācijas pieredze zonisamīda lietošanā Japānā kopš 1989. gada un ASV kopš 2000. gada.

Zonegran ir benzizoksazola atvasinājums, kas satur sulfanilamīda grupu. Imunitātes dēļ var būt smagas blakusparādības (piemēram, izsitumi, alerģiskas reakcijas un nozīmīgi hematoloģiski traucējumi, tostarp aplastiskā anēmija, kuru iznākums ļoti reti var būt letāls), kas saistītas ar tādu zāļu lietošanu, kuras satur sulfanilamīda grupu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Visbiežākās blakusparādības kontrolētajos papildu terapijas pētījumos bija miegainība, reibonis un anoreksija. Visbiežākās blakusparādības nejausināta iedalījuma kontrolētā monoterapijas pētījumā, kur zonisamīdu salīdzināja ar ilgstošās darbības karbamazepīnu, bija pazemināts bikarbonātu līmenis, ēstgribas samazināšanās un ķermeņa masas samazināšanās. Zema bikarbonātu līmeņa serumā gadījumi, kas klasificējami kā nozīmīgi patoloģiski, bija 3,8% (pazeminājums līdz rādītājam zem 17 mEq/l un par vairāk nekā 5 mEq/l). Nozīmīga ķermeņa masas samazināšanās par 20% un vairāk bija 0,7% gadījumu.

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulā

Ar Zonegran saistītās blakusparādības, par kurām liecina klīniskie pētījumi un pēcreģistrācijas novērojumi, ir apkopotas tabulās. To biežums klasificēts pēc šādas shēmas:

Ļoti bieži	$\geq 1/10$
Bieži	$\geq 1/100$ līdz $< 1/10$
Retāk	$\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$
Reti	$\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$
Ļoti reti	$< 1/10\ 000$
Nav zināmi	nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

4. tabula Nevēlamās blakusparādības, kas par Zonegran konstatētas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas novērojumos par papildu lietošanu

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA terminoloģija)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Ļoti reti
Infekcijas un infestācijas			Pneimonija Urīnceļu iekaisums	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Ekhimoze		Agranulocitoze Aplastiska anēmija Leikocitoze Leikopēnija Limfadenopātija Pancitopēnija Trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība		Zāļu izraisīts paaugstinātas jutības sindroms Zāļu lietošanas izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		Hipokaliēmija	Metaboliskā acidoze Renāla tubulāra acidoze
Psihiskie traucējumi	Uzбудinājums Aizkaitināmība Apjukuma stāvoklis Depresija	Afeka labilitāte Trauksme Bezmiegs Psihotiski traucējumi	Dusmas Agresija Pašnāvības domas Pašnāvības mēģinājums	Halucinācijas
Nervu sistēmas traucējumi	Ataksija Reibonis Atmiņas pasliktināšanās Miegainība	Bradifrēnija Uzmanības traucējumi Nistagms Parestēzija Runas traucējumi Trīce	Konvulsijas	Amnēzija Koma Toniskie-kloniskie krampji Miastrēnijas sindroms Neiroleptiskais ļaundabīgais sindroms <i>Status epilepticus</i>
Acu bojājumi	Redzes dubultošanās			Slēgta leņķa glaukoma Sāpes acī Miopija Neskaidra redze Redzes asuma pasliktināšanās
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības				Elpas trūkums Aspirācijas pneimonija Elpošanas traucējumi Paaugstinātas jutības pneimonīts
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēderā Aizcietējums Caureja Dispepsija Slikta dūša	Vemšana	Pankreatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Holecistīts Holelitiāze	Aknu šūnu bojājums

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA terminoloģija)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Ļoti reti
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi Nieve Alopēcija		Anhidroze Multiforma eritēma Stīvensa–Džonsona sindroms Toksiska epidermāla nekrolīze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				Rabdomiolīze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Nefrolitiāze	Urīnceļu akmeņi	Hidronefroze Nieru mazspēja Izmaiņas urīnā
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nogurums Gripai līdzīga slimība Drudzis Perifēra tūska		
Izmeklējumi	Pazemināts bikarbonātu līmenis	Ķermeņa masas samazināšanās		Paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs Novirzes aknu funkcionālajos rādītājos
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas				Karstuma dūriens

Turklāt notikuši atsevišķi neizskaidrojami epilepsijas pacientu pēkšņas nāves gadījumi (SUDEP), lietojot Zonegran.

5. tabula Nevēlamās blakusparādības nejausināta iedalījuma kontrolētā monoterapijas pētījumā par zonisamīda salīdzinājumu ar ilgstošās darbības karbamazepīnu

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA terminoloģija †)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas			Urīnceļu iekaisums Pneimonijs
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Leikopēnija Trombocitopēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Ēstgribas samazināšanās	Hipokaliēmija
Psihiskie traucējumi		Uzbudinājums Depresija Bezmiegs Garastāvokļa svārstības Nemiers	Apjukuma stāvoklis Akūta psihoze Agresija Pašnāvības domas Halucinācijas

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA terminoloģija †)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi		Ataksija Reibonis Atmiņas pasliktināšanās Miegainība Bradifrēnija Uzmanības traucējumi Parestēzija	Nistagms Runas traucējumi Trīce Konvulsijas
Acu bojājumi		Redzes dubultošanās	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības			Elpošanas traucējumi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Aizcietējums Caureja Dispepsija Slikta dūša Vemšana	Sāpes vēderā
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Akūts holecistīts
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi	Nieze Ekhimoze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā		Nogurums Drudzis Jūtīgums	
Izmeklējumi	Pazemināts bikarbonātu līmenis	Ķermeņa masas samazināšanās Paaugstināts kreatinīna fosfokināzes līmenis asinīs Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	Novirzes urīnanalīžu rādītājos

† MedDRA 13.1. versija.

Papildu informācija par īpašām grupām

Gados vecāki cilvēki

Analizējot apkopotos datus par drošumu, kas iegūti par 95 gados vecākiem pacientiem, secināts, ka viņiem perifērā tūska un nieze novērota relatīvi biežāk nekā pieaugušo populācijai.

Pārskats par datiem pēc reģistrācijas rāda, ka 65 gadus veci un vecāki pacienti biežāk nekā vispārējā populācija ziņo par šādiem notikumiem: Stīvensa–Džonsona sindroms (SJS) un zāļu izraisīts paaugstinātas jutības sindroms (DIHS).

Pediātriskā populācija

Ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos novērots, ka zonisamīda izraisītu blakusparādību profils 6-17 gadu veciem pediātriskajiem pacientiem ir tāds pats kā pieaugušajiem. No 465 pacientiem pediātriskā drošuma datubāzē (tostarp papildu 67 pacienti no kontrolētā klīniskā pētījuma pagarinājuma fāzes) 7 iznākums bija letāls (1,5%; 14,6/1000 cilvēkgadiem): 2 epileptiska stāvokļa gadījumi, no kuriem viens bija saistīts ar lielu ķermeņa masas zudumu (10% 3 mēnešu laikā) pacientam ar pārmērīgi mazu ķermeņa masu, kurš pēc tam nelietoja zāles; 1 galvas traumas/hematomas gadījums un 4 tādu pacientu nāves gadījumi, kam bija dažādu iemeslu izraisīti funkcionāli neiroloģiski deficīti (2 gadījumos pneimonijas izraisīta sepse/orgānu mazspēja, 1 SUDEP

un 1 galvas trauma). Pavisam 70,4% pediatriko pacientu, kas kontrolētā pētījumā vai tā atklātajā pagarinājuma fāzē saņēma ZNS, vismaz vienu reizi ārstēšanas izraisīts bikarbonātu mērījums bija zem 22 mmol/l. Zemi bikarbonātu mērījumi bija arī ilgstoši (vidēji 188 dienas).

Analizējot apkopotos datus par drošumu, kas iegūti par 420 pediatrikajiem pacientiem (183 pacientiem vecumā no 6 līdz 11 gadiem un 237 pacientiem vecumā no 12 līdz 16 gadiem ar vidējo lietošanas ilgumu apmēram 12 mēneši), secināts, ka viņiem pneimonija, dehidratācija, maza svīšana, novirzes aknu funkcionālajos rādītājos, vidusauss iekaisums, faringīts, sinusīts un augšējo elpceļu infekcija, klepus, deguna asiņošana un rinīts, sāpes vēderā, vemšana, izsitumi un ekzēma, kā arī drudzis novērots relatīvi biežāk nekā pieaugušajiem (īpaši pacientiem līdz 12 gadu vecumam), bet amnēzija, paaugstināts kreatinīna līmenis, limfadenopātija un trombocitopēnija novērota reti. Ķermeņa masas samazināšanās par vismaz 10% bija 10,7% (skatīt 4.4. apakšpunktu). Dažos ķermeņa masas samazināšanās gadījumos novēroja pārejas uz nākamo Tannera skalas (*Tanner*) stadiju un kaulu nobriešanas aizkavēšanos.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ir bijuši nejaušas un apzinātas pārdozēšanas gadījumi pieaugušajiem un pediatrikajiem pacientiem. Dažos gadījumos pārdozēšana bija asimptomātiska, īpaši tad, kad bija tūlītēja vemšana vai kuņģa skalošana. Citos gadījumos pārdozēšanai sekoja tādi simptomi kā miegainība, slikta dūša, gastrīts, nistagms, mioklonija, koma, bradikardija, nieru funkcijas pavājināšanās, hipotensija un elpošanas nomākums. Ļoti liela zonisamīda koncentrācija plazmā 100,1 µg/ml tika novērota apmēram 31 stundu pēc tam, kad pacients bija pārdozējis Zonegran un klonazepāmu; pacients kļuva komatozs, viņam bija nomākta elpošana, bet pēc piecām dienām atguva samaņu, komplikāciju nebija.

Ārstēšana

Zonegran pārdozēšanas gadījumā nav specifisku antidotu. Ja ir aizdomas par nesenu pārdozēšanu, līdz ar parastajiem elpceļu aizsardzības pasākumiem var būt indicēta tūlītēja kuņģa iztukšošana ar kuņģa skalošanu vai vemšanas izraisīšanu. Ir indicēta vispārēja atbalstošā aprūpe, tostarp bieža dzīvībai svarīgo rādītāju kontrole un rūpīga novērošana. Zonisamīdam ir garš eliminācijas pusperiods, tāpēc tā iedarbība var būt ilgstoša. Lai gan nav oficiālu pārdozēšanas ārstēšanas pētījumu, zonisamīda koncentrācija plazmā pacientam ar pavājinātu nieru funkciju pazeminājās pēc hemodialīzes, un, ja ir klīniskas indikācijas, to var izmantot arī pārdozēšanas ārstēšanā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas zāles, citas pretepilepsijas zāles, ATĶ kods: N03AX15

Zonisamīds ir benzizoksazola atvasinājums. Tās ir pretepilepsijas zāles ar vāju oglekļa anhidrāzes aktivitāti *in vitro*. Ķīmiski tās nav radnieciskas citām pretepilepsijas zālēm.

Darbības mehānisms

Zonisamīda darbības mehānisms nav pilnībā izskaidrots, bet šķiet, ka tas darbojas uz sprieguma jutīgiem nātrija un kalcija kanāliem, tādējādi pārtraucot sinhronizētu neironu darbību, samazinot krampju izplatīšanos un pārtraucot sekojošu epileptisko aktivitāti. Zonisamīdam piemīt arī modulatora ietekme uz GABA izraisīto neironu inhibīciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

Zonisamīda pretkrampju aktivitāte tika izvērtēta dažādos modeļos vairākām sugām ar inducētiem vai iedzimtiem krampjiem, un tie parādīja, ka zonisamīds darbojas kā plaša spektra pretepilepsijas zāles. Zonisamīds novērš maksimālā elektrošoka krampjus un ierobežo krampju izplatību, kā arī to izplatīšanos no smadzeņu garozas uz zemgarozas struktūrām un nomāca epileptogēno perēkļu aktivitāti. Tomēr atšķirībā no fenitoīna un karbamazepīna zonisamīds galvenokārt iedarbojas uz krampjiem, kuru izcelsme ir smadzeņu garozā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Monoterapija parciālu krampju lēkmju gadījumā ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās

Zonisamīda iedarbīgums monoterapijā tika noteikts dubultklā paralēlu grupu līdzvērtīguma salīdzinājumā ar ilgstošās darbības (PR) karbamazepīnu 583 pieaugušiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētām parciālām lēkmēm ar vai bez sekundāri ģeneralizētām tonisku–klonisku krampju lēkmēm. Pacienti nejaušināti tika iedalīti karbamazepīna un zonisamīda saņēmējos ar ārstēšanas ilgumu līdz 24 mēnešiem atbilstīgi atbildes reakcijai. Devas pacientiem titrēja līdz sākuma mērķa devai 600 mg karbamazepīna vai 300 mg zonisamīda. Pacientiem, kam bija lēkme, devu titrēja līdz nākamajai mērķa devai, proti, 800 mg karbamazepīna vai 400 mg zonisamīda. Pacientiem, kam arī vēl pēc tam bija lēkme, devu titrēja līdz maksimālajai mērķa devai – 1200 mg karbamazepīna vai 500 mg zonisamīda. Pacienti, kam, lietojot mērķa devu, 26 nedēļas nebija nevienas lēkmes, tādu pašu devu saņēma arī nākamās 26 nedēļas.

Galvenie šī pētījuma rezultāti apkopoti nākamajā tabulā.

6. tabula Iedarbīguma rezultāti monoterapijas pētījumam Nr. 310

	Zonisamīds	Karbamazepīns		
skaits (ITT populācija)	281	300		
Sešus mēnešus bez lēkmes			Atšķ.	TI _{95%}
PP populācija*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% ; 3,1%
ITT populācija	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% ; 1,4%
≤ 4 lēkmes 3 mēnešu sākumposmā	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% ; 3,7%
> 4 lēkmes 3 mēnešu sākumposmā	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% ; 5,6%
Divpadsmit mēnešus bez lēkmes				
PP populācija	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2% ; 1,5%
ITT populācija	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1% ; 0,7%
≤ 4 lēkmes 3 mēnešu sākumposmā	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% ; 1,3%
> 4 lēkmes 3 mēnešu sākumposmā	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% ; 17,4%

	Zonisamīds	Karbamazepīns		
skaits (ITT populācija)	281	300		
Lēkmju apakštīps (PP populācija 6 mēnešus bez lēkmēm)				
Visas parciālās	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% ; 0,0%
Vienkāršas parciālās	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% ; 14,7%
Komplicētas parciālās	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% ; -5,9%
Visas ģeneralizētās tonisko–klonisko krampju	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% ; 6,0%
Sekundārās tonisko–klonisko krampju	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% ; 7,1%
Ģeneralizētās tonisko–klonisko krampju	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% ; 10,5%

PP = populācija protokolā; ITT = ārstēšanai paredzētā populācija

* Primārais mērķa kritērijs

Papildu terapija parciālu lēkmju ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās ārstēšanā pieaugušajiem

Pieaugušajiem Zonegran efektivitāti pierādīja 4 dubultaklos ar placebo kontrolētos pētījumos, kas ilga periodā līdz 24 nedēļām ar dozēšanu vienu vai divas reizes dienā. Šie pētījumi parādīja, ka parciālo krampju lēkmju biežuma samazināšanās mediāna ir saistīta ar Zonegran devu ilgstošu efektivitāti, lietojot devas no 300 līdz 500 mg dienā.

Pediātriskā populācija

Papildu terapija parciālu lēkmju ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās ārstēšanā pusaudžiem un pediātriskajiem pacientiem (no 6 gadu vecuma)

Pediātriskajiem pacientiem (no 6 gadu vecuma) zonisamīda efektivitāti pierādīja dubultaklā, ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 207 pacienti, kuru ārstēšanas ilgums bija līdz 24 nedēļām. Lēkmju biežums, salīdzinot ar biežumu sākumā, 12 nedēļu stabilas devas posmā par vismaz 50% samazinājās 50% pacientu, kas saņēma zonisamīdu, bet placebo grupā – 31% pacientu.

Īpaši ar drošumu saistītas parādības, ko novēroja pediātriskajos pētījumos: pasliktināta ēstgribas un ķermeņa masas zudums, pazemināts bikarbonātu līmenis, paaugstināts nierakmeņu veidošanās un dehidratācijas risks. Visas šīs blakusparādības un īpaši ķermeņa masas zudums var kaitīgi ietekmēt augšanu un attīstību, kā arī izraisīt vispārēju veselības pasliktināšanos. Kopumā dati par ietekmi uz augšanu un attīstību ilgtermiņā ir ierobežoti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Zonisamīds gandrīz pilnīgi absorbējas pēc iekšķīgas lietošanas, parasti sasniedzot koncentrācijas maksimumu serumā vai plazmā 2 līdz 5 stundu laikā pēc devas saņemšanas. Uzsukata, ka pirmās aprites metabolisms ir nenozīmīgs. Absolūtā biopieejamība tiek vērtēta kā aptuveni 100%. Perorālo biopieejamību neietekmē uzturs, taču koncentrācijas maksimums plazmā un serumā var būt aizkavēts.

Zonisamīda AUC un C_{max} vērtība pieaug gandrīz lineāri pēc vienas devas devu diapazonā no 100 līdz 800 mg un pēc daudzkārtējām devām devu diapazonā no 100 līdz 400 mg vienreiz dienā.

Palielināšanās līdzsvara koncentrācijā bija nedaudz lielāka, nekā tika gaidīta, pamatojoties uz devu, iespējams, ka tas ir saistāms ar piesātināmo zonisamīda saistīšanos ar eritrocītiem. Līdzsvara

koncentrācija tika sasniegta 13 dienu laikā. Nedaudz lielāka akumulācija, nekā tas tika gaidīts, notika attiecībā uz vienreizēju devu.

Izkliede

Zonisamīds no 40 līdz 50% saistās ar cilvēka plazmas proteīniem; *in vitro* pētījumi parādīja, ka to neietekmē dažādo pretepilepsijas zāļu klātbūtne (piemēram, fenitoīns, fenobarbitāls, karbamazepīns un nātrija valproāts). Šķietamais izkļiedes tilpums ir aptuveni 1,1–1,7 l/kg pieaugušajiem, kas norāda, ka zonisamīds plaši izkļiedējas audos. Eritrocītu/plazmas attiecība ir aptuveni 15 pie zemas koncentrācijas un aptuveni 3 pie augstākas koncentrācijas.

Biotransformācija

Zonisamīds tiek metabolizēts galvenokārt ar tā primāro zāļu benzizoksazola gredzena reducējošu šķelšanu ar CYP3A4, izveidojot 2-sulfamoilacetilfenolu (SMAP), kā arī ar N-acetilēšanu. Primārās zāles un SMAP var tikt papildus glukuronizētas. Tiem metabolītiem, kurus plazmā nevar noteikt, nepiemīt pretkrampju darbība. Nav pierādījumu, ka zonisamīds inducē pats savu metabolismu.

Eliminācija

Šķietamais zonisamīda klīrenss līdzsvara koncentrācijā pēc iekšķīgas lietošanas ir aptuveni 0,70 l/st., un beigu eliminācijas pusperiods ir aptuveni 60 stundas bez CYP3A4 inducētāju klātbūtnes. Eliminācijas pusperiods nebija atkarīgs no devas, un to neietekmēja atkārtota lietošana. Koncentrācijas svārstīšanās serumā vai plazmā dozēšanas intervālā ir zema (< 30%). Galvenais zonisamīda metabolītu un neizmainītu zāļu izvadīšanas ceļš ir ar urīnu. Neizmainīta zonisamīda nieru klīrenss ir relatīvi zems (aptuveni 3,5 ml/min); aptuveni 15–30% no devas tiek izvadīti neizmainītā veidā.

Linearitāte/nelinearitāte

Zonisamīda iedarbība laika gaitā palielinās, līdz pēc apmēram 8 nedēļām tiek sasniegta līdzsvara koncentrācija. Salīdzinot vienādas devas līmeni, pacientiem ar lielāku kopējo ķermeņa masu ir mazāka līdzsvara koncentrācija serumā, taču šāda ietekme ir relatīvi neliela. Pēc devas pielāgošanas ar ķermeņa svaru saistītai ietekmei līdzsvara koncentrācijas dozēšanas laikā epilepsijas pacientiem nav acīmredzamas ar vecumu (≥ 12 gadi) un dzimumu saistītas ietekmes uz zonisamīda iedarbību. Citu pretepilepsijas līdzekļu (PEL), tostarp CYP3A4 induktoru, deva nav jāpielāgo.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Zonisamīds samazina lēkmju vidējo biežumu 28 dienu ciklā, šis samazinājums ir proporcionāls (logaritmiski lineārs) vidējai zonisamīda koncentrācijai.

Īpašas pacientu grupas

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem zonisamīda vienas devas nieru klīrenss pozitīvi korelē ar kreatinīna klīrensu. Zonisamīda plazmas AUC bija paaugstināts par 35% pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 20 ml/min (skatīt arī 4.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem: zonisamīda farmakokinētika pacientiem ar pavājinātu aknu darbību nav pietiekami pētīta.

Gados vecāki cilvēki: netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības farmakokinētiskā starp jauniem (vecumā no 21 līdz 40 gadiem) un gados vecākiem (65–75 gadi) cilvēkiem.

Bērni un pusaudži (5–18 gadi): nelielais datu daudzums parādīja, ka farmakokinētika bērniem un pusaudžiem, dozējot līdz līdzsvara koncentrācijai ar 1, 7 vai 12 mg/kg dienā, lietojot dalītās devās, ir līdzīga pieaugušajiem novērotajai pēc korekcijas atbilstoši ķermeņa svaram.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atrades, kas nav novērotas klīniskajos pētījumos, bet ir novērotas pētījumos ar suņiem, izmantojot klīniskajā praksē lietotajām līdzīgas devas un iedarbības ilgumu, ir izmaiņas aknās (palielināšanās, tumši brūnās krāsas zudums, viegla hepatocītu palielināšanās ar koncentriskiem slāņainiem ķermenīšiem citoplazmā un citoplazmas vakuolizācija), kas tika saistītas ar paātrinātu metabolismu.

Zonisamīds nebija genotoksisks, un tam nav iespējamās kancerogenitātes.

Zonisamīds izraisīja attīstības anomālijas pelēm, žurkām un suņiem, un bija embrioletāls pētiķiem, lietojot organoģenēzes periodā, pie zonisamīda devām un līmeņiem mātes plazmā, kuri bija līdzīgi vai zemāki nekā terapeitiskie līmeņi cilvēkiem.

Atkārtotu devu iekšķīgas toksicitātes pētījumā jaunām žurkām novēroja ķermeņa masas samazināšanos un nieru histopatoloģijas un klīniskās patoloģijas rādītāju izmaiņas, kā arī izmaiņas uzvedībā, ja devas bija līdzvērtīgas maksimālajai ieteicamajai devai pediatrikajiem pacientiem. Nieru histopatoloģijas un klīniskās patoloģijas rādītāju izmaiņas uzskatīja par saistītām ar zonisamīda radīto oglekļa anhidrāzes inhibīciju. Atveseļošanās periodā šāda devu līmeņa ietekme bija atgriezeniska. Lietojot lielāku devu (kas 2–3 reizes pārsniedza sistēmisko iedarbību, salīdzinot ar terapeitisko iedarbību), histopatoloģiskā ietekme uz nierēm bija izteiktāka un tikai daļēji atgriezeniska. Lielākā daļa jaunajām žurkām novēroto nevēlamo blakusparādību bija līdzīgas blakusparādībām, ko novēroja atkārtotu zonisamīda devu toksicitātes pētījumos pieaugušām žurkām, bet stiklveidīgus pilienus nieru kanāliņos un pārejošu hiperplāziju novēroja tikai jaunajām žurkām. Lietojot šo lielāko devu, jaunām žurkām pazeminājās augšanas, zināšanu apguves un attīstības rādītāji. Šo ietekmi uzskatīja par iespējami saistītu ar ķermeņa svara samazināšanos un pārspīlēto zonisamīda farmakoloģisko iedarbību, saņemot maksimālo panesamo devu.

Žurkām, saņemot cilvēka maksimālajai terapeitiskajai devai līdzvērtīgu devu, samazinājās *corpora lutea* (dzelteno ķermeņu) un implantācijas vietu skaits; saņemot trīs reizes lielāku devu, novēroja neregulārus meklēšanās ciklus un dzīvo augļu skaita samazināšanos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze

Hidrogenēta augu eļļa (no sojas pupām)

Nātrija laurilsulfāts

Kapsulas apvalks

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

Šellaka

Propilēnglikols

Kālija hidroksīds

Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PVDH/alumīnija blisters, iepakojumā 14, 28, 56 un 84 cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 10/03/2005
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 21/12/2009

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zonegran 50 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 50 mg zonisamīda (*zonisamide*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

katra cietā kapsula satur 1,5 mg hidroģenētas augu eļļas (no sojas pupām)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietās kapsulas.

Balts necaurspīdīgs korpuss ar pelēku necaurspīdīgu vāciņu un ar melnu tinti uzdrukāts uzraksts „ZONEGRAN 50”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zonegran ir paredzēts:

- kā monoterapija pieaugušajiem ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju: parciālu krampju lēkmju – ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās – ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- kā papildu terapija pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 6 gadu vecuma: parciālu krampju lēkmju – ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās – ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas – pieaugušie

Devas palielināšana un uzturošā terapija

Zonegran var lietot monoterapijā vai pievienot pašreizējai terapijai pieaugušajiem. Deva jāitirē, pamatojoties uz klīniskajiem efektiem. Ieteicamā eskalācija un uzturošās devas apkopotas 1. tabulā. Daži pacienti, īpaši tie, kuri nelieto CYP3A4 inducējošus līdzekļus, var reaģēt uz mazākām devām.

Atcelšana

Ja ārstēšana ar Zonegran ir jāpārtrauc, tā lietošana jāatceļ pakāpeniski (skatīt 4.4. apakšpunktu). Klīniskos pētījumos pieaugušiem pacientiem deva ik pēc vienas nedēļas tika samazināta par 100 mg, līdztekus koriģējot citu pretepilepsijas zāļu devas (kad tas bija nepieciešams).

1. tabula Pieaugušie – ieteicamā devas palielināšana un uzturošais režīms

Ārstēšanas režīms	Titrēšanas fāze			Parastā uzturošā deva
	1. un 2. nedēļa	3. un 4. nedēļa	5. un 6. nedēļa	
Monoterapija – pirmreizēji diagnosticēti pieauguši pacienti	100 mg/dienā (vienreiz dienā)	200 mg/dienā (vienreiz dienā)	300 mg/dienā (vienreiz dienā)	300 mg dienā (vienreiz dienā). Ja nepieciešama lielāka deva: palielina pa 100 mg ik pēc divām nedēļām līdz maksimumam 500 mg
Papildu terapija – ar CYP3A4 inducējošiem līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu)	1. nedēļa 50 mg/dienā (dalot divās devās)	2. nedēļa 100 mg/dienā (dalot divās devās)	3.–5. nedēļa Ar palielinājumu par 100 mg ik pēc nedēļas	300–500 mg dienā (vienreiz dienā vai dalot divās devās)
– bez CYP3A4 inducējošiem līdzekļiem; vai ar nieru vai aknu darbības traucējumiem	1. un 2. nedēļa 50 mg/dienā (dalot divās devās)	3. un 4. nedēļa 100 mg/dienā (dalot divās devās)	5.–10. nedēļa Ar palielinājumu ne vairāk par 100 mg ik pēc divām nedēļām	300–500 mg dienā (vienreiz dienā vai dalot divās devās). Dažiem pacientiem var pietikt ar mazāku devu.

Vispārēji ieteikumi par Zonegran dozēšanu īpašām pacientu grupām

Pediatriskā populācija (no 6 gadu vecuma)

Devas palielināšana un uzturošā terapija

Pediatriskajiem pacientiem no 6 gadu vecuma Zonegran jāpievieno pašreizējai terapijai. Deva jāititrē, pamatojoties uz klīniskajiem efektiem. Ieteicamā eskalācija un uzturošās devas apkopotas 2. tabulā. Daži pacienti, īpaši tie, kuri nelieto CYP3A4 inducējošus līdzekļus, var reaģēt uz mazākām devām.

Ārstiem jāpievērš pediatriko pacientu un viņu vecāku/aprūpētāju uzmanība rāmītim ar brīdinājumu pacientiem (lietošanas instrukcijā) par karstuma dūriena nepieļaušanu (skatīt sadaļu „Pediatriskā populācija” 4.4. apakšpunktā).

2. tabula Pediatriskā populācija (no 6 gadu vecuma) – ieteicamā devas palielināšana un uzturošais režīms

Ārstēšanas režīms	Titrēšanas fāze		Parastā uzturošā deva	
	1. nedēļa	2.–8. nedēļa	Pacienti ar ķermeņa masu 20–55 kg ^a	Pacienti ar ķermeņa masu > 55 kg
Papildu terapija – ar CYP3A4 inducējošiem līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu)	1 mg/kg/dienā (vienreiz dienā)	Ar palielinājumu 1 mg/kg ik pēc nedēļas	6–8 mg/kg/dienā (vienreiz dienā)	300–500 mg/dienā (vienreiz dienā)
– bez CYP3A4 inducējošiem līdzekļiem	1. un 2. nedēļa	≥ 3. nedēļa	6–8 mg/kg/dienā (vienreiz dienā)	300–500 mg/dienā (vienreiz dienā)
	1 mg/kg/dienā (vienreiz dienā)	Ar palielinājumu 1 mg/kg ik pēc divām nedēļām		

Piezīme.

- a. Lai nodrošinātu terapeitiskās devas uzturēšanu, jākontrolē bērna ķermeņa masa un, ķermeņa masai līdz 55 kg mainoties, jāpārskata deva. Deva ir 6–8 mg/kg/dienā, taču tā nedrīkst pārsniegt 500 mg/dienā.

Zonegran drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 6 gadiem vai ar ķermeņa masu līdz 20 kg, līdz šim nav pierādīta.

Klīnisko pētījumu dati par pacientiem ar ķermeņa masu mazāku par 20 kg ir ierobežoti. Tāpēc bērnu no 6 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa nesasniedz 20 kg, ārstēšanā jāievēro piesardzība.

Ne vienmēr ir iespējams precīzi panākt aprēķināto devu ar nopērkamā stipruma Zonegran kapsulām. Tāpēc šādos gadījumos Zonegran kopējo devu ieteicams noapaļot uz augšu vai leju līdz tuvākajai iegūstamajai devai, kādu var panākt ar nopērkamā stipruma (25 mg, 50 mg un 100 mg) Zonegran kapsulām.

Atcelšana

Ja ārstēšana ar Zonegran ir jāpārtrauc, tā lietošana jāatceļ pakāpeniski (skatīt 4.4. apakšpunktu). Klīniskos pētījumos pediatriskajiem pacientiem deva ik pēc vienas nedēļas tika samazināta par apmēram 2 mg/kg (proti, atbilstīgi grafikam 3. tabulā).

3. tabula Pediatriskā populācija (no 6 gadu vecuma) – ieteicamais devas samazināšanas grafiks

Ķermeņa masa	Samazinājums ik pēc nedēļas
20–28 kg	25–50 mg/dienā*
29–41 kg	50–75 mg/dienā*
42–55 kg	100 mg/dienā*
> 55 kg	100 mg/dienā*

Piezīme.

- * Visas devas ir vienreiz dienā.

Gados vecāki cilvēki

Ierosinot gados vecāku pacientu ārstēšanu, ir jāievēro piesardzība, jo informācija par Zonegran lietojumu šiem pacientiem ir ierobežota. Tāpat, parakstot zāles, jāņem vērā Zonegran drošuma profils (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Ārstējot pacientus ar nieru darbības traucējumiem, ir jāievēro piesardzība, jo informācija par zāļu lietošanu šādiem pacientiem ir ierobežota, un var būt nepieciešama lēnāka Zonegran devu titrēšana. Tā kā zonisamīds un tā metabolīti izdalās caur nierēm, tā lietošana jāpārtrauc pacientiem, kam attīstās akūta nieru mazspēja, vai gadījumā, ja novēro klīniski nozīmīgu ilgstošu kreatinīna līmeņa serumā palielināšanos.

Indivīdiem ar nieru darbības traucējumiem nieru klīrenss vienai devai zonisamīda pozitīvi korelēja ar kreatinīna klīrensu. Zonisamīda plazmas AUC indivīdiem ar kreatinīna klīrensu < 20 ml/min bija palielināts par 35%.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Lietošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Tāpēc lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav ieteicama. Ārstējot pacientus ar viegliem līdz mēreniem aknu darbības traucējumiem, ir jāievēro piesardzība, un var būt nepieciešama lēnāka Zonegran devu titrēšana.

Lietošanas veids

Zonegran cietās kapsulas ir paredzētas perorālai lietošanai.

Uztura ietekme

Zonegran var lietot kopā ar uzturu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai sulfanilamīdiem.

Zonegran satur hidroģenētu augu eļļu (no sojas pupām). Pacienti nedrīkst lietot šīs zāles, ja viņiem ir alerģija pret zemesriekstiem vai soju.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Neizskaidrojami izsitumi

Saistībā ar Zonegran terapiju novēroti smagu izsitumu gadījumi, tostarp daži Stīvensa–Džonsona sindroma gadījumi.
--

Ir jāapsver Zonegran lietošanas pārtraukšana pacientiem, kuriem parādās citādi neizskaidrojami izsitumi. Visi pacienti, kam izsitumi radušies Zonegran lietošanas laikā, ir rūpīgi jānovēro, īpašu uzmanību pievēršot tiem pacientiem, kuri līdztekus saņem pretepilepsijas zāles, kas neatkarīgi var izraisīt izsitumus uz ādas.

Krampju lēkmes atcelšanas dēļ

Saskaņā ar pašreizējo klīnisko praksi Zonegran lietošana pacientiem ar epilepsiju pārtraucama, pakāpeniski samazinot devu, lai mazinātu krampju lēkmju iespējamību atcelšanas dēļ. Nav pietiekami daudz datu par citu vienlaikus lietoto pretepilepsijas zāļu atcelšanu, lai uzsāktu Zonegran monoterapiju, ja krampju kontrole ar Zonegran bija panākta terapijas papildinājumā situācijā. Tāpēc citu vienlaikus lietoto pretepilepsijas zāļu atcelšana jāpārtrauc piesardzīgi.

Reakcija uz sulfanilamīdu

Zonegran ir benzizoksazola atvasinājums, kas satur sulfanilamīda grupu. Imunitātes dēļ var būt smagas blakusparādības (piemēram, izsitumi, alerģiskas reakcijas un nozīmīgi hematoloģiski traucējumi, tostarp aplastiskā anēmija, kuru iznākums ļoti reti var būt letāls), kas saistītas ar tādu zāļu lietošanu, kuras satur sulfanilamīda grupu.

Saņemti ziņojumi par agranulocitozes, trombocitopēnijas, leukopēnijas, aplastiskās anēmijas, pancitopēnijas un leukocitozes gadījumiem. Informācija nav pietiekama, lai izvērtētu šo gadījumu saistību, ja tāda ir, ar devu un ārstēšanas ilgumu.

Akūta miopija un sekundāra slēgta leņķa glaukoma

Pieaugušajiem un bērniem, kuri lieto zonisamīdu, konstatēts sindroms, kas ietver akūtu miopiju, kas saistīta ar sekundāru slēgta leņķa glaukomu. Simptomi ir, piemēram, redzes asuma samazināšanās un/vai acs sāpju akūts sākums. Oftalmoloģiskās atrades var būt miopija, acs priekšējās kameras paseklināšanās, acs hiperēmija (apsārtums) un acs iekšējā spiediena paaugstināšanās. Šis sindroms var būt saistīts ar supraciliāru izsvīdumu, kas izraisa lēcas un varavīksnenes nobīdi uz priekšu, ar sekundāru slēgta leņķa glaukomu. Simptomi var rasties dažu stundu vai nedēļu laikā pēc ārstēšanas sākuma. Ārstēšana ietver zonisamīda lietošanas pārtraukšanu, cik drīz vien iespējams pēc ārstējošā ārsta ieskatiem, un piemērotus pasākumus acs iekšējā spiediena mazināšanai. Ja jebkādas etioloģijas paaugstinātu acs iekšējo spiedienu neārstē, sekas var būt nopietnas, tostarp paliekošs redzes zudums. Ar zonisamīdu ārstējot pacientus, kam agrāk bijuši acu bojājumi, jāievēro piesardzība.

Pašnāvnieciskas domas un uzvedība

Pacientiem, kas dažādu indikāciju dēļ bija jāārstē ar pretepilepsijas zālēm, tika konstatētas pašnāvnieciskas domas un uzvedība. Tāpat nejausināta iedalījuma placebo kontrolētu pretepilepsijas zāļu pētījumu meta-analīzes dati liecināja, ka nedaudz paaugstinās pašnāvniecisku domu un uzvedības riska līmeni. Šī apdraudējuma mehānisms nav zināms, bet pieejamie dati neizslēdz iespēju, ka Zonegran lietošana paaugstina riska līmeni.

Tātad, lai konstatētu pazīmes, kas liecina par pašnāvnieciskām domām un uzvedību, pacienti jānovēro, un jāapsver piemērota ārstēšana. Pacientiem (un pacientu aprūpētājiem) jāiesaka, ka pašnāvniecisku domu un uzvedības izpausmju gadījumā jāmeklē medicīniska palīdzība.

Nierakmeņi

Dažiem pacientiem, īpaši tiem, kas ir predisponēti nefrolitiāzei, var būt palielināta nierakmeņu veidošanās iespējamība un tādas ar to saistītas pazīmes un simptomi kā nieru kolikas, nieru sāpes vai sāpes sānos. Nefrolitiāze var radīt hroniskus nieru bojājumus. Nefrolitiāzes riska faktori ir, piemēram, akmeņu veidošanās anamnēzē vai nefrolitiāze un hiperkalciūrija ģimenes anamnēzē. Pēc neviena no šiem riska faktoriem nevar nekļūdīgi paredzēt akmeņu veidošanos ārstēšanās ar zonisamīdu laikā. Vēl paaugstināts riska līmenis var būt pacientiem, kas lieto ar nefrolitiāzi saistītas citas zāles. Pastiprināta šķidruma lietošana un urīna producēšana var palīdzēt samazināt nierakmeņu veidošanās risku – īpaši tiem, kam ir predisponējoši riska faktori.

Metaboliskā acidoze

Ārstēšana ar Zonegran var izraisīt hiperhlorēmisku ne-anjonu intervālu, metabolisko acidozi (t. i., seruma bikarbonātu līmeņa pazemināšanos zem normas robežas bez hroniskas respiratoras alkalozes). Šo metabolisko acidozi izraisa bikarbonātu zudums caur nierēm, kas rodas zonisamīda inhibējošās ietekmes uz oglekļa anhidrāzi dēļ. Šādu elektrolītu disbalansu novēroja, lietojot Zonegran placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos un laikā pēc reģistrācijas. Parasti zonisamīda izraisīta metaboliskā acidoze rodas agrīnā ārstēšanas periodā, tomēr tā var attīstīties jebkurā brīdī ārstēšanas laikā. Parasti bikarbonātu līmenis samazinās nedaudz – vidēji daudz (vidējā samazināšanās ir apmēram 3,5 mEq/l pieaugušajiem, lietojot devu 300 mg dienā); reti kad pacientiem var konstatēt

daudz lielāku samazinājumu. Apstākļi vai ārstēšanas veidi, kas var veicināt acidozes attīstību (piemēram, nieru slimība, smagi elpošanas traucējumi, epileptisks stāvoklis, caureja, operācija, ketonu līmeni paaugstinoša diēta vai zāles), var pastiprināt zonisamīda ietekmi uz bikarbonātu līmeņa pazemināšanos.

Zonisamīda veicinātas metaboliskās acidozes attīstības risks biežāk novērojams jaunākiem pacientiem, un tas izpaužas smagāk. Pacienti, kuri lieto zonisamīdu un kuriem ir stāvokļi, kas varētu palielināt acidozes iespējamību, pacientiem ar paaugstinātu metaboliskās acidozes nelabvēlīgu seku attīstības risku un pacientiem ar simptomiem, kas varētu liecināt par metabolisko acidozi, attiecīgi jānovērtē un jākontrolē seruma bikarbonātu līmenis. Ja metaboliskā acidoze attīstās un turpinās, jāapsver Zonegran devas samazināšana vai lietošanas pārtraukšana (pārtraucot lietot pamazām vai samazinot terapeitisko devu), jo var attīstīties osteopēnija.

Ja tiek pieņemts lēmums turpināt pacientu ārstēšanu ar Zonegran, lai gan ir nepārejoša acidoze, jāapsver sārmainību paaugstinošas ārstēšanas iespēja.

Metaboliskā acidoze var izraisīt hiperamonēmiju, kas ir ziņota kopā ar encefalopātiju vai bez tās pacientiem, kurus ārstē ar zonisamīdu. Hiperamonēmijas risks var būt paaugstināts pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto citas zāles, kas var izraisīt hiperamonēmiju (piemēram, valproātu), vai kuriem ir pamatslimības izraisīti urīnvielas cikla traucējumi vai samazināta aknu mitohondriālā aktivitāte. Pacienti, kurus ārstē ar zonisamīdu un kuriem ārstēšanas laikā rodas neizskaidrota letarģija vai garīgā stāvokļa izmaiņas, ir ieteicams apsvērt hiperamonēmiskās encefalopātijas iespēju un noteikt amonjaka līmeni organismā.

Zonegran piesardzīgi jālieto pieaugušiem pacientiem, ko līdztekus ārstē ar tādiem oglekļa anhidrāzes inhibitoriem kā topiramāts vai acetazolamīds, jo nav pietiekamu datu, kas izslēgtu farmakodinamisko mijiedarbību (skatīt arī sadaļu „Pediātriskā populācija” 4.4. apakšpunktā un 4.5. apakšpunktā).

Karstuma dūriens

Gadījumi, kad pacients maz svīda un viņam bija paaugstināta ķermeņa temperatūra, tika novēroti lielākoties pediātriskajiem pacientiem (pilnu brīdinājuma tekstu skatīt sadaļā „Pediātriskā populācija” 4.4. apakšpunktā). Piesardzība pieaugušajiem jāievēro tad, ja Zonegran parakstīts kopā ar citām zālēm, kas pacientus predisponē termoregulācijas traucējumiem; tādas zāles ir oglekļa anhidrāzes inhibitori un zāles ar antiholīnērgisko aktivitāti (skatīt arī sadaļu „Pediātriskā populācija” 4.4. apakšpunktā).

Pankreatīts

Pacienti, kas lieto Zonegran un kam attīstās pankreatīta klīniskās pazīmes un simptomi, ieteicams kontrolēt aizkuņģa dziedzera lipāzes un amilāzes līmeni. Ja nepārprotami ir pankreatīts: citu skaidru iemeslu trūkuma gadījumā ieteicams apsvērt Zonegran lietošanas pārtraukšanu un adekvātas terapijas sākšanu.

Rabdomiolīze

Pacienti, kas lieto Zonegran un kam parādās stipras muskuļu sāpes un/vai vājums ar drudzi vai bez tā, ieteicams noteikt muskuļu bojājuma marķierus, tostarp seruma kreatīna fosfokināzes un aldolāzes līmeni. Ja tie ir paaugstināti – un nav cita skaidra iemesla, piemēram, traumas vai tonisko–klonisko krampju –, ieteicams apsvērt Zonegran lietošanas pārtraukšanu un adekvātas terapijas sākšanu.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas ar Zonegran laikā un vienu mēnesi pēc tās pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu). Sievietes reproduktīvā vecumā nedrīkst lietot Zonegran, ja viņas nelieto efektīvu kontracepcijas metodi, izņemot gadījumus, kad tas nepārprotami nepieciešams, un tikai tad, ja ir pamats uzskatīt, ka iespējamais ieguvums attaisno auglim radīto apdraudējumu.

Sievietēm, kuras tiek ārstētas ar zonisamīdu un kuras ir reproduktīvā vecumā, ir jāsniedz specializēta medicīniskā konsultācija. Sieviete ir jābūt pilnībā informētai un jāsaprot Zonegran iespējamā ietekme uz augli, un pirms ārstēšanas uzsākšanas ar pacientu jāizrunā iespējamie riski un ieguvumi. Pirms Zonegran terapijas uzsākšanas sievietei reproduktīvā vecumā jāapsver grūtniecības testa veikšana. Sievietēm, kuras plāno grūtniecību, pirms bērna ieņemšanas un pirms kontracepcijas pārtraukšanas jāietiekas ar saviem speciālistiem, lai atkārtoti izvērtētu ārstēšanu ar Zonegran un apsvērtu citas ārstēšanas iespējas. Sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras lieto Zonegran, jāiesaka nekavējoties sazināties ar savu ārstu, ja viņai iestājas grūtniecība vai šķiet, ka viņai varētu būt iestājusies grūtniecība.

Ārstiem, kas pacientēm ordinē Zonegran, jāpārlicinās, ka pacientes ir pilnībā informētas par vajadzību lietot atbilstošu, efektīvu kontracepcijas metodi, un klīniski jānovērtē, vai perorālās kontracepcijas (PK) līdzekļi vai PK līdzekļu komponentu devas ir atbilstošas, pamatojoties uz konkrētās pacientes klīnisko ainu.

Kermeņa masa

Zonegran var izraisīt ķermeņa masas zudumu. Ja zāļu lietošanas laikā pacients zaudē ķermeņa masu vai viņa ķermeņa masa ir pārmērīgi maza, var apsvērt uztura bagātinātāju lietošanu vai ēdiena porciju palielināšanu. Ja nevēlamais ķermeņa masas zudums ir būtisks, jāapsver Zonegran lietošanas pārtraukšana. Bērniem ķermeņa masas zudums var būt nopietnāks (skatīt sadaļu „Pediatriskā populācija” 4.4. apakšpunktā).

Pediatriskā populācija

Iepriekšējie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas arī uz pusaudžiem un pediatrikajiem pacientiem. Tālākie brīdinājumi un piesardzības pasākumi vairāk attiecas uz pediatrikajiem pacientiem un pusaudžiem.

Karstuma dūriens un dehidratācija

Pārkaršanas un dehidratācijas nepieļaušana bērniem

Zonegran var izraisīt bērna mazāku svīšanu un pārkaršanu, un, ja bērnu neārstē, var rasties smadzeņu bojājumi un iestāties nāve. Vislielākais risks ir bērniem, īpaši karstā laikā.

Ja bērns lieto Zonegran:

- bērnam jāuzturas vēsumā, īpaši karstā laikā;
- bērnam jāizvairās no intensīvām fiziskām nodarbībām, īpaši karstā laikā;
- bērnam jādzer daudz auksta ūdens;
- bērns nedrīkst lietot šādas zāles:

oglekļa anhidrāzes inhibitorus (piemēram, topiramātu un acetazolamīdu) un antiholīnerģiskus līdzekļus (piemēram, klomipramīnu, hidroksizīnu, difenhidramīnu, haloperidolu, imipramīnu un oksibutinīnu).

JA RODAS KĀDS NO TĀLĀK APRAKSTĪTAJIEM STĀVOKĻIEM, BĒRNAM NEPIECIEŠAMA NEATLIEKAMA ĀRSTĒŠANA.

Ja ir sajūta, ka āda ir ļoti karsta, bet bērns svīst maz vai vispār nesvīst, bērnam rodas apjukums vai ir muskuļu krampji, vai paātrinās bērna sirdsdarbība vai elpošana.

- Aizvediet bērnu uz vēsu, ēnainu vietu.
- Bērna ādu uzturiet vēsu, izmantojot ūdeni.
- Dodiet bērnam dzert aukstu ūdeni.

Gadījumi, kad pacients maz svīda un viņam bija paaugstināta ķermeņa temperatūra, tika novēroti lielākoties pediatrikajiem pacientiem. Dažos gadījumos diagnosticēts karstuma dūriens, kura dēļ bija nepieciešama ārstēšana slimnīcā. Ir ziņots par karstuma dūrienu, kura dēļ bija nepieciešama ārstēšana slimnīcā un kas beidzās letāli. Lielākā daļa ziņojumu tika saņemti siltos laikapstākļos. Ārstiem ar

pacienti un viņu aprūpētājiem jāizrunā karstuma dūriena iespējamā nopietnība, situācijas, kādās tas var rasties, kā arī veicamā darbība, ja ir pazīmes vai simptomi. Pacienti vai to aprūpētāji jābrīdina, ka jā rūpējas par nepieciešamā šķidruma daudzuma uzņemšanu, jāizvairās no uzturēšanās pārmērīgi karstās vietās un atbilstīgi pacienta stāvoklim no intensīvām fiziskām nodarbībām. Zāļu parakstītājiem jāpievērš pediatrisko pacientu un viņu vecāku/aprūpētāju uzmanība padomam lietošanas instrukcijā par karstuma dūriena un pārkaršanas nepieļaušanu bērniem. Ja ir dehidratācijas, oligohidrozes pazīmes vai simptomi vai paaugstināta ķermeņa temperatūra, jāapsver Zonegran lietošanas pārtraukšana.

Pediatriskajiem pacientiem Zonegran nedrīkst lietot kopā ar citām zālēm, kas pacientus predisponē termoregulācijas traucējumiem; tādas zāles ir oglekļa anhidrāzes inhibitori un zāles ar antiholīnērgisko aktivitāti.

Ķermeņa masa

Ķermeņa masas zudums, kas izraisa vispārējā stāvokļa pasliktināšanos, un pretepilepsijas zāļu nelietošana ir saistīta ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Zonegran nav ieteicams pediatriskiem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir pārmērīgi maza (definīcija saskaņā ar PVO noteiktajam vecumam pielāgotā KMI kategorijām) vai kam ir pasliktināta ēstgriba.

Ķermeņa masas samazināšanās sastopamība ir konsekvanta visās vecuma grupās (skatīt 4.8. apakšpunktu); taču, ņemot vērā iespējamo ķermeņa masas zuduma nopietnību bērniem, šajā grupā jākontrolē ķermeņa masa. Ja pacients nepieņemamas svarā atbilstīgi augšanas tabulai, jāapsver uztura bagātinātāju lietošana vai ēdiena porciju palielināšana, vai arī jāpārtrauc Zonegran lietošana.

Klīnisko pētījumu dati par pacientiem, kuru ķermeņa masa ir zem 20 kg, ir ierobežoti. Tāpēc bērnu no 6 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa nesasniedz 20 kg, ārstēšanā jāievēro piesardzība. Pediatriskajā populācijā ķermeņa masas zuduma ietekme ilgtermiņā uz augšanu un attīstību nav zināma.

Metaboliskā acidoze

Zoniamīda veicinātas metaboliskās acidozes attīstības risks biežāk novērojams pediatriskajiem pacientiem un pusaudžiem, un tā izpaužas smagāk. Šai pacientu grupai attiecīgi jānovērtē un jākontrolē seruma bikarbonātu līmenis (pilnu brīdinājuma tekstu skatīt sadaļā „Metaboliskā acidoze” 4.4. apakšpunktā; informāciju par zemo bikarbonātu līmeni skatīt 4.8. apakšpunktā). Zema bikarbonātu līmeņa ietekme ilgtermiņā uz augšanu un attīstību nav zināma.

Pediatriskajiem pacientiem Zonegran nedrīkst lietot kopā ar citiem oglekļa anhidrāzes inhibitoriem, piemēram, topiramātu un acetazolamīdu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nierakmeņi

Pediatriskajiem pacientiem novērota nierakmeņu veidošanās (pilnu brīdinājuma tekstu skatīt sadaļā „Nierakmeņi” 4.4. apakšpunktā).

Dažiem pacientiem, īpaši tiem, kas ir predisponēti nefrolitiāzei, var būt palielināta nierakmeņu veidošanās iespējamība un tādas ar to saistītas pazīmes un simptomi kā nieru kolikas, nieru sāpes vai sāpes sānos. Nefrolitiāze var radīt hroniskus nieru bojājumus. Nefrolitiāzes riska faktori ir, piemēram, akmeņu veidošanās anamnēzē vai nefrolitiāze un hiperkalciūrija ģimenes anamnēzē. Pēc neviena no šiem riska faktoriem nevar nekļūdīgi paredzēt akmeņu veidošanos ārstēšanās ar zoniamīdu laikā. Pastiprināta šķidruma lietošana un urīna producēšana var palīdzēt samazināt nierakmeņu veidošanās risku – īpaši tiem, kam ir predisponējoši riska faktori. Pēc ārsta ieskatiem jāveic nieru izmeklēšana ar ultraskaņu. Ja konstatēti nierakmeņi, Zonegran lietošana jāpārtrauc.

Aknu darbības traucējumi

Pediatriskajiem pacientiem un pusaudžiem novērots paaugstināts aknu un žults izvades sistēmas rādītāju, piemēram, alanīnaminotransferāzes (AlAT), aspartāminotransferāzes (AsAT), gamma glutamiltransferāzes (GGT) un bilirubīna, līmenis; normas augšējo robežu pārsniegušajām novērotajām vērtībām nebija konsekvanta modeļa. Tomēr, ja ir aizdomas par aknu darbības traucējumu, aknu darbība jānovērtē un jāapsver Zonegran lietošanas pārtraukšana.

Kognīcija

Kognitīvie traucējumi pacientiem ar epilepsiju ir saistīti ar pamatpatoloģiju un/vai pretepilepsijas līdzekļu lietošanu. Ar placebo kontrolētā pētījumā par zonisamīda lietošanu pediatriiskajiem pacientiem un pusaudžiem pacientu īpatsvars, kam bija kognitīvi traucējumi, bija lielāks zonisamīda grupā nekā placebo grupā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zonegran ietekme uz citohroma P450 enzīmiem

Pētījumi *in vitro*, izmantojot cilvēka aknu mikrosomas, neuzrādīja vai uzrādīja nelielu (< 25%) citohroma P450 izoenzīmu 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 vai 3A4 inhibīciju pie aptuveni divkārtšas vai lielākas zonisamīda koncentrācijas, nekā pie klīniski nozīmīgas nesaistītās vielas koncentrācijas serumā. Tāpēc nav gaidāma Zonegran ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku ar citohroma P450 mehānismu starpniecību, kā tika parādīts karbamazepīnam, fenitoīnam, etinilestradiolam un dezipramīnam *in vivo*.

Zonegran iespējas ietekmēt citas zāles

Pretepilepsijas zāles

Epilepsijas pacientiem Zonegran dozēšana līdzsvara koncentrācijā neradīja klīniski nozīmīgu farmakokinētisku iedarbību uz karbamazepīnu, lamotrigīnu, fenitoīnu vai nātrija valproātu.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Klīniskos pētījumos veseliem cilvēkiem Zonegran dozēšana līdzsvara koncentrācijā neietekmēja kombinēta perorālā kontracepcijas līdzekļa etinilestradiola vai noretisterona koncentrāciju serumā.

Oglekļa anhidrāzes inhibitori

Zonegran jālieto piesardzīgi pieaugušiem pacientiem, kas paralēli tiek ārstēti ar oglekļa anhidrāzes inhibitoriem, piemēram, topiramātu un acetazolamīdu, jo nav pietiekamu datu, kas ļautu izslēgt iespējamu farmakodinamisku mijiedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriiskajiem pacientiem Zonegran nedrīkst lietot kopā ar citiem oglekļa anhidrāzes inhibitoriem, piemēram, topiramātu un acetazolamīdu (skatīt sadaļu „Pediatriiskā populācija” 4.4. apakšpunktā).

P-gp substrāts

In vitro pētījums rāda, ka zonisamīds ir vājš P-gp (MDR1) inhibitors ar IC₅₀ 267 μmol/l, un ka teorētiski zonisamīds var ietekmēt to vielu farmakokinētiku, kuras ir P-gp substrāti. Ieteicama piesardzība, sākot vai beidzot ārstēšanu ar zonisamīdu vai mainot zonisamīda devu pacientiem, kuri jau saņem zāles, kas ir P-gp substrāti (piemēram, dīgoksīns, hinidīns).

Iespējamā zāļu mijiedarbība, kas ietekmē Zonegran

Klīniskos pētījumos lamotrigīna lietošana neuzrādīja redzamu ietekmi uz zonisamīda farmakokinētiku. Zonegran kombinācija ar citām zālēm, kas var izraisīt urolitiāzi, var palielināt nierakmeņu veidošanās risku, tāpēc jāizvairās no šādu zāļu līdztekus lietošanas.

Zonisamīds tiek metabolizēts daļēji ar CYP3A4 (reducējoša šķelšana), kā arī ar N-acetil-transferāzēm un konjugāciju ar glikuronskābi; tāpēc vielas, kuras spēj inducēt vai kavēt šos enzīmus, var ietekmēt zonisamīda farmakokinētiku.

- Enzīma indukcija: zonisamīda iedarbība ir vājāka epilepsijas pacientiem, kuri saņem CYP3A4 inducējošus līdzekļus, tādus kā fenitoīns, karbamazepīns un fenobarbitāls. Maz ticams, ka šiem efektiem būs klīniska nozīme pēc Zonegran pievienošanas tā brīža terapijai. Tomēr zonisamīda koncentrācijas izmaiņas var notikt, ja pārtrauc, pielāgo devu vai uzsāk līdztekus lietot CYP3A4 inducējošu pretepilepsijas līdzekli vai kādas citas zāles, kā rezultātā var būt nepieciešama Zonegran devas koriģēšana. Rifampicīns ir spēcīgs CYP3A4 inducētājs. Ja līdztekus lietošana ir

nepieciešama, pacients rūpīgi jākontrolē, bet Zonegran un citu CYP3A4 substrātu devas atbilstoši jākorrigē.

- CYP3A4 inhibīcija: pamatojoties uz klīniskiem datiem, zināmiem specifiskiem un nespecifiskiem CYP3A4 inhibitoriem nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz zonisamīda farmakokinētikas parametriem. Ne ketokonazola (400 mg/dienā), ne cimetidīna (1200 mg/dienā) līdzsvara koncentrācijas devām nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz zonisamīda vienreizējas devas farmakokinētiku, lietojot veseliem cilvēkiem. Tāpēc Zonegran devu modifikācija nav nepieciešama, lietojot to kopā ar zināmiem CYP3A4 inhibitoriem.

Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās ar Zonegran laikā un vienu mēnesi pēc tā lietošanas pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Sievietes reproduktīvā vecumā nedrīkst lietot Zonegran, ja viņas nelieto efektīvu kontracepcijas metodi, izņemot gadījumus, kad tas nepārprotami nepieciešams, un tikai tad, ja ir pamats uzskatīt, ka iespējamais ieguvums attaisno auglim radīto apdraudējumu. Sievietēm reproduktīvā vecumā jāsaņem ārsta speciālista padoms, ja viņas tiek ārstētas ar zonisamīdu. Sievietei ir jābūt pilnībā informētai un jāsaprot Zonegran iespējamā ietekme uz augli, un pirms ārstēšanas uzsākšanas ar pacientu jāizrunā iespējamie riski un ieguvumi. Pirms Zonegran terapijas uzsākšanas sievietei reproduktīvā vecumā jāapsver grūtniecības testa veikšana.

Sievietēm, kuras plāno grūtniecību, pirms bērna ieņemšanas un pirms kontracepcijas pārtraukšanas jātiecas ar speciālistiem, lai atkārtoti izvērtētu ārstēšanu ar Zonegran un apsvērtu citas ārstēšanas iespējas.

Tāpat kā visu citu pretepilepsijas zāļu gadījumā, arī zonisamīda lietošanu nedrīkst pārtraukt pēkšņi, jo tas var izraisīt krampju lēkmju saasināšanos, kas var nopietni kaitēt sievietei un nedzimušajam bērnam. Iedzimto defektu risks 2–3 reizes palielinās bērniem, kuru mātes saņēmušas pretepilepsijas zāles. Visbiežāk ziņots par lūpas šķeltni, kardiovaskulāriem defektiem un nervu caurulītes defektiem. Vienlaicīga vairāku pretepilepsijas zāļu terapija var būt saistīta ar lielāku iedzimtu defektu risku nekā monoterapija.

Grūtniecība

Dati par Zonegran lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Cilvēkiem potenciālais nopietnu iedzimtu anomāliju un neiroloģiskās attīstības traucējumu risks nav zināms.

Reģistra pētījuma dati liecina, ka ir palielināta tādu jaundzimušo proporcionālā daļa, kas dzimuši ar mazu svaru (mazs dzimšanas svars, MDS), dzimuši priekšlaicīgi vai kas ir mazi gestācijas vecumam (MGV). Salīdzinājumā ar mātēm, kas ārstētas ar lamotrigīna monoterapiju, vērojams aptuveni 5–8% MDS gadījumu skaita pieaugums, aptuveni 8–10% priekšlaicīgi dzimušo skaita pieaugums un aptuveni 7–12% MGV gadījumu pieaugums.

Zonegran grūtniecības laikā nedrīkst lietot, izņemot gadījumus, kad tas nepārprotami nepieciešams, un tikai tad, ja ir pamats uzskatīt, ka iespējamais ieguvums attaisno auglim radīto apdraudējumu. Ja Zonegran tiek izrakstīts grūtniecības laikā, pacientēm jāsaņem pilnīga informācija par iespējamo augļa apdraudējumu un rūpīgas uzraudzības apstākļos ieteicams lietot minimālo efektīvo devu.

Barošana ar krūti

Zonisamīds izdalās cilvēka pienā; koncentrācija krūts pienā ir līdzīga koncentrācijai mātes plazmā. Jāpieņem lēmums – pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Zonegran. Sakarā ar zonisamīda ilgo saglabāšanās laiku organismā, bērna barošanu ar krūti drīkst atsākt vienu mēnesi pēc Zonegran terapijas beigām.

Fertilitāte

Klīniski dati par zonisamīda ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda fertilitātes rādītāju izmaiņas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus nav veikti. Tomēr, ņemot vērā, ka daži pacienti var izjust miegainību vai koncentrēšanās grūtības, īpaši ārstēšanās sākumā vai pēc devas palielināšanas, pacientiem jāiesaka ievērot piesardzību tādu aktivitāšu laikā, kurās nepieciešama augstas pakāpes modrība, piemēram, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīnisko pētījumu laikā Zonegran lietoja vairāk nekā 1200 pacientu, vairāk nekā 400 no tiem Zonegran saņēma vismaz 1 gadu. Turklāt ir iegūta plaša pēcreģistrācijas pieredze zonisamīda lietošanā Japānā kopš 1989. gada un ASV kopš 2000. gada.

Zonegran ir benzizoksazola atvasinājums, kas satur sulfanilamīda grupu. Imunitātes dēļ var būt smagas blakusparādības (piemēram, izsitumi, alerģiskas reakcijas un nozīmīgi hematoloģiski traucējumi, tostarp aplastiskā anēmija, kuru iznākums ļoti reti var būt letāls), kas saistītas ar tādu zāļu lietošanu, kuras satur sulfanilamīda grupu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Visbiežākās blakusparādības kontrolētajos papildu terapijas pētījumos bija miegainība, reibonis un anoreksija. Visbiežākās blakusparādības nejausīnāta iedalījuma kontrolētā monoterapijas pētījumā, kur zonisamīdu salīdzināja ar ilgstošās darbības karbamazepīnu, bija pazemināts bikarbonātu līmenis, ēstgribas samazināšanās un ķermeņa masas samazināšanās. Zema bikarbonātu līmeņa serumā gadījumi, kas klasificējami kā nozīmīgi patoloģiski, bija 3,8% (pazeminājums līdz rādītājam zem 17 mEq/l un par vairāk nekā 5 mEq/l). Nozīmīga ķermeņa masas samazināšanās par 20% un vairāk bija 0,7% gadījumu.

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulā

Ar Zonegran saistītās blakusparādības, par kurām liecina klīniskie pētījumi un pēcreģistrācijas novērojumi, ir apkopotas tabulās. To biežums klasificēts pēc šādas shēmas:

Ļoti bieži	≥ 1/10
Bieži	≥ 1/100 līdz < 1/10
Retāk	≥ 1/1000 līdz < 1/100
Reti	≥ 1/10 000 līdz < 1/1000
Ļoti reti	< 1/10 000
Nav zināmi	nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

4. tabula Nevēlamās blakusparādības, kas par Zonegran konstatētas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas novērojumos par papildu lietošanu

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA terminoloģija)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Ļoti reti
Infekcijas un infestācijas			Pneimonija Urīnceļu iekaisums	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Ekhimoze		Agranulocitoze Aplastiska anēmija Leikocitoze Leikopēnija Limfadenopātija Pancitopēnija Trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība		Zāļu izraisīts paaugstinātas jutības sindroms Zāļu lietošanas izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		Hipokaliēmija	Metaboliskā acidoze Renāla tubulāra acidoze
Psihiskie traucējumi	Uzbudinājums Aizkaitināmība Apjukuma stāvoklis Depresija	Afeka labilitāte Trauksme Bezmiegs Psihotiski traucējumi	Dusmas Agresija Pašnāvības domas Pašnāvības mēģinājums	Halucinācijas
Nervu sistēmas traucējumi	Ataksija Reibonis Atmiņas pasliktināšanās Miegainība	Bradifrēnija Uzmanības traucējumi Nistagms Parestēzija Runas traucējumi Trīce	Konvulsijas	Amnēzija Koma Toniskie–kloniskie krampji Mīastēnijas sindroms Neiroleptiskais ļaundabīgais sindroms <i>Status epilepticus</i>
Acu bojājumi	Redzes dubultošanās			Slēgta leņķa glaukoma Sāpes acī Miopija Neskaidra redze Redzes asuma pasliktināšanās
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības				Elpas trūkums Aspirācijas pneimonija Elpošanas traucējumi Paaugstinātas jutības pneimonīts
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēderā Aizcietējums Caureja Dispepsija Slikta dūša	Vemšana	Pankreatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Holecistīts Holelitiāze	Aknu šūnu bojājums

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA terminoloģija)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Ļoti reti
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi Nieze Alopēcija		Anhidroze Multiforma eritēma Stīvensa–Džonsona sindroms Toksiska epidermāla nekrolīze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				Rabdomiolīze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Nefrolitiāze	Urīnceļu akmeņi	Hidronefroze Nieru mazspēja Izmaiņas urīnā
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nogurums Gripai līdzīga slimība Drudzis Perifēra tūska		
Izmeklējumi	Pazemināts bikarbonātu līmenis	Ķermeņa masas samazināšanās		Paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs Novirzes aknu funkcionālajos rādītājos
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas				Karstuma dūriens

Turklāt notikuši atsevišķi neizskaidrojami epilepsijas pacientu pēkšņas nāves gadījumi (SUDEP), lietojot Zonegran.

5. tabula Nevēlamās blakusparādības nejausināta iedalījuma kontrolētā monoterapijas pētījumā par zonisamīda salīdzinājumu ar ilgstošās darbības karbamazepīnu

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA terminoloģija †)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas			Urīnceļu iekaisums Pneimoniya
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Leikopēnija Trombocitopēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Ēstgribas samazināšanās	Hipokaliēmija
Psihiskie traucējumi		Uzbudinājums Depresija Bezmiags Garastāvokļa svārstības Nemiers	Apjukuma stāvoklis Akūta psihoze Agresija Pašnāvības domas Halucinācijas

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA terminoloģija †)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi		Ataksija Reibonis Atmiņas pasliktināšanās Miegainība Bradifrēnija Uzmanības traucējumi Parestēzija	Nistagms Runas traucējumi Trīce Konvulsijas
Acu bojājumi		Redzes dubultošanās	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Elpošanas traucējumi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Aizcietējums Caureja Dispepsija Slikta dūša Vemšana	Sāpes vēderā
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Akūts holecistīts
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi	Nieze Ekhimoze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā		Nogurums Drudzis Jutīgums	
Izmeklējumi	Pazemināts bikarbonātu līmenis	Ķermeņa masas samazināšanās Paaugstināts kreatinīna fosfokināzes līmenis asinīs Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	Novirzes urīnanalīžu rādītājos

† MedDRA 13.1. versija.

Papildu informācija par īpašām grupām

Gados vecāki cilvēki

Analizējot apkopotos datus par drošumu, kas iegūti par 95 gados vecākiem pacientiem, secināts, ka viņiem perifērā tūska un nieze novērota relatīvi biežāk nekā pieaugušo populācijai.

Pārskats par datiem pēc reģistrācijas rāda, ka 65 gadus veci un vecāki pacienti biežāk nekā vispārējā populācija ziņo par šādiem notikumiem: Stīvensa–Džonsona sindroms (SJS) un zāļu izraisīts paaugstinātas jutības sindroms (DIHS).

Pediātriskā populācija

Ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos novērots, ka zonisamīda izraisītu blakusparādību profils 6-17 gadu veciem pediātriskajiem pacientiem ir tāds pats kā pieaugušajiem. No 465 pacientiem pediātriskā drošuma datubāzē (tostarp papildu 67 pacienti no kontrolētā klīniskā pētījuma pagarinājuma fāzes) 7 iznākums bija letāls (1,5%; 14,6/1000 cilvēkgadiem): 2 epileptiska stāvokļa gadījumi, no kuriem viens bija saistīts ar lielu ķermeņa masas zudumu (10% 3 mēnešu laikā) pacientam ar pārmērīgi mazu ķermeņa masu, kurš pēc tam nelietoja zāles; 1 galvas traumas/hematomas gadījums un 4 tādu pacientu nāves gadījumi, kam bija dažādu iemeslu izraisīti funkcionāli neiroloģiski deficīti (2 gadījumos pneimonijas izraisīta sepse/orgānu mazspēja, 1 SUDEP

un 1 galvas trauma). Pavisam 70,4% pediatriko pacientu, kas kontrolētā pētījumā vai tā atklātajā pagarinājuma fāzē saņēma ZNS, vismaz vienu reizi ārstēšanas izraisīts bikarbonātu mērījums bija zem 22 mmol/l. Zemi bikarbonātu mērījumi bija arī ilgstoši (vidēji 188 dienas).

Analizējot apkopotos datus par drošumu, kas iegūti par 420 pediatrikajiem pacientiem (183 pacientiem vecumā no 6 līdz 11 gadiem un 237 pacientiem vecumā no 12 līdz 16 gadiem ar vidējo lietošanas ilgumu apmēram 12 mēneši), secināts, ka viņiem pneimonija, dehidratācija, maza svīšana, novirzes aknu funkcionālajos rādītājos, vidusauss iekaisums, faringīts, sinusīts un augšējo elpceļu infekcija, klepus, deguna asiņošana un rinīts, sāpes vēderā, vemšana, izsitumi un ekzēma, kā arī drudzis novērots relatīvi biežāk nekā pieaugušajiem (īpaši pacientiem līdz 12 gadu vecumam), bet amnēzija, paaugstināts kreatinīna līmenis, limfadenopātija un trombocitopēnija novērota reti. Ķermeņa masas samazināšanās par vismaz 10% bija 10,7% (skatīt 4.4. apakšpunktu). Dažos ķermeņa masas samazināšanās gadījumos novēroja pārejas uz nākamo Tannera skalas (*Tanner*) stadiju un kaulu nobriešanas aizkavēšanos.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ir bijuši nejaušas un apzinātas pārdozēšanas gadījumi pieaugušajiem un pediatrikajiem pacientiem. Dažos gadījumos pārdozēšana bija asimptomātiska, īpaši tad, kad bija tūlītēja vemšana vai kuņģa skalošana. Citos gadījumos pārdozēšanai sekoja tādi simptomi kā miegainība, slikta dūša, gastrīts, nistagms, mioklonija, koma, bradikardija, nieru funkcijas pavājināšanās, hipotensija un elpošanas nomākums. Ļoti liela zonisamīda koncentrācija plazmā 100,1 µg/ml tika novērota apmēram 31 stundu pēc tam, kad pacients bija pārdozējis Zonegran un klonazepāmu; pacients kļuva komatozs, viņam bija nomākta elpošana, bet pēc piecām dienām atguva samaņu, komplikāciju nebija.

Ārstēšana

Zonegran pārdozēšanas gadījumā nav specifisku antidotu. Ja ir aizdomas par nesenu pārdozēšanu, līdz ar parastajiem elpceļu aizsardzības pasākumiem var būt indicēta tūlītēja kuņģa iztukšošana ar kuņģa skalošanu vai vemšanas izraisīšanu. Ir indicēta vispārēja atbalstošā aprūpe, tostarp bieža dzīvībai svarīgo rādītāju kontrole un rūpīga novērošana. Zonisamīdam ir garš eliminācijas pusperiods, tāpēc tā iedarbība var būt ilgstoša. Lai gan nav oficiālu pārdozēšanas ārstēšanas pētījumu, zonisamīda koncentrācija plazmā pacientam ar pavājinātu nieru funkciju pazeminājās pēc hemodialīzes, un, ja ir klīniskas indikācijas, to var izmantot arī pārdozēšanas ārstēšanā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas zāles, citas pretepilepsijas zāles, ATĶ kods: N03AX15

Zonisamīds ir benzizoksazola atvasinājums. Tās ir pretepilepsijas zāles ar vāju oglekļa anhidrāzes aktivitāti *in vitro*. Ķīmiski tās nav radnieciskas citām pretepilepsijas zālēm.

Darbības mehānisms

Zonisamīda darbības mehānisms nav pilnībā izskaidrots, bet šķiet, ka tas darbojas uz sprieguma jutīgiem nātrijs un kalcija kanāliem, tādējādi pārtraucot sinhronizētu neironu darbību, samazinot krampju izplatīšanos un pārtraucot sekojošu epileptisko aktivitāti. Zonisamīdam piemīt arī modulatora ietekme uz GABA izraisīto neironu inhibīciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

Zonisamīda pretkrampju aktivitāte tika izvērtēta dažādos modeļos vairākām sugām ar inducētiem vai iedzimtiem krampjiem, un tie parādīja, ka zonisamīds darbojas kā plaša spektra pretepilepsijas zāles. Zonisamīds novērš maksimālā elektrošoka krampjus un ierobežo krampju izplatību, kā arī to izplatīšanos no smadzeņu garozas uz zemgarozas struktūrām un nomāca epileptogēno perēkļu aktivitāti. Tomēr atšķirībā no fenitoīna un karbamazepīna zonisamīds galvenokārt iedarbojas uz krampjiem, kuru izcelsme ir smadzeņu garozā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Monoterapija parciālu krampju lēkmju gadījumā ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās

Zonisamīda iedarbīgums monoterapijā tika noteikts dubultklā paralēlu grupu līdzvērtīguma salīdzinājumā ar ilgstošās darbības (PR) karbamazepīnu 583 pieaugušiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētām parciālām lēkmēm ar vai bez sekundāri ģeneralizētām tonisku–klonisku krampju lēkmēm. Pacienti nejaušināti tika iedalīti karbamazepīna un zonisamīda saņēmējos ar ārstēšanas ilgumu līdz 24 mēnešiem atbilstīgi atbildes reakcijai. Devas pacientiem titrēja līdz sākuma mērķa devai 600 mg karbamazepīna vai 300 mg zonisamīda. Pacientiem, kam bija lēkme, devu titrēja līdz nākamajai mērķa devai, proti, 800 mg karbamazepīna vai 400 mg zonisamīda. Pacientiem, kam arī vēl pēc tam bija lēkme, devu titrēja līdz maksimālajai mērķa devai – 1200 mg karbamazepīna vai 500 mg zonisamīda. Pacienti, kam, lietojot mērķa devu, 26 nedēļas nebija nevienas lēkmes, tādu pašu devu saņēma arī nākamās 26 nedēļas.

Galvenie šī pētījuma rezultāti apkopoti nākamajā tabulā.

6. tabula Iedarbīguma rezultāti monoterapijas pētījumam Nr. 310

	Zonisamīds	Karbamazepīns		
skaits (ITT populācija)	281	300		
Sešus mēnešus bez lēkmes			Atšķ.	TI _{95%}
PP populācija*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% ; 3,1%
ITT populācija	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% ; 1,4%
≤ 4 lēkmes 3 mēnešu sākumposmā	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% ; 3,7%
> 4 lēkmes 3 mēnešu sākumposmā	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% ; 5,6%
Divpadsmit mēnešus bez lēkmes				
PP populācija	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2% ; 1,5%
ITT populācija	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1% ; 0,7%
≤ 4 lēkmes 3 mēnešu sākumposmā	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% ; 1,3%
> 4 lēkmes 3 mēnešu sākumposmā	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% ; 17,4%

	Zonisamīds	Karbamazepīns		
skaits (ITT populācija)	281	300		
Lēkmju apakštīps (PP populācija 6 mēnešus bez lēkmēm)				
Visas parciālās	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% ; 0,0%
Vienkāršas parciālās	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% ; 14,7%
Komplicētas parciālās	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% ; -5,9%
Visas ģeneralizētās tonisko–klonisko krampju	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% ; 6,0%
Sekundārās tonisko–klonisko krampju	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% ; 7,1%
Ģeneralizētās tonisko–klonisko krampju	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% ; 10,5%

PP = populācija protokolā; ITT = ārstēšanai paredzētā populācija

* Primārais mērķa kritērijs

Papildu terapija parciālu lēkmju ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās ārstēšanā pieaugušajiem

Pieaugušajiem Zonegran efektivitāti pierādīja 4 dubultaklos ar placebo kontrolētos pētījumos, kas ilga periodā līdz 24 nedēļām ar dozēšanu vienu vai divas reizes dienā. Šie pētījumi parādīja, ka parciālo krampju lēkmju biežuma samazināšanās mediāna ir saistīta ar Zonegran devu ilgstošu efektivitāti, lietojot devas no 300 līdz 500 mg dienā.

Pediātriskā populācija

Papildu terapija parciālu lēkmju ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās ārstēšanā pusaudžiem un pediātriskajiem pacientiem (no 6 gadu vecuma)

Pediātriskajiem pacientiem (no 6 gadu vecuma) zonisamīda efektivitāti pierādīja dubultaklā, ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 207 pacienti, kuru ārstēšanas ilgums bija līdz 24 nedēļām. Lēkmju biežums, salīdzinot ar biežumu sākumā, 12 nedēļu stabilas devas posmā par vismaz 50% samazinājās 50% pacientu, kas saņēma zonisamīdu, bet placebo grupā – 31% pacientu.

Īpaši ar drošumu saistītas parādības, ko novēroja pediātriskajos pētījumos: pasliktināta ēstgribas un ķermeņa masas zudums, pazemināts bikarbonātu līmenis, paaugstināts nierakmeņu veidošanās un dehidratācijas risks. Visas šīs blakusparādības un īpaši ķermeņa masas zudums var kaitīgi ietekmēt augšanu un attīstību, kā arī izraisīt vispārēju veselības pasliktināšanos. Kopumā dati par ietekmi uz augšanu un attīstību ilgtermiņā ir ierobežoti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Zonisamīds gandrīz pilnīgi absorbējas pēc iekšķīgas lietošanas, parasti sasniedzot koncentrācijas maksimumu serumā vai plazmā 2 līdz 5 stundu laikā pēc devas saņemšanas. Uzsukata, ka pirmās aprites metabolisms ir nenozīmīgs. Absolūtā biopieejamība tiek vērtēta kā aptuveni 100%. Perorālo biopieejamību neietekmē uzturs, taču koncentrācijas maksimums plazmā un serumā var būt aizkavēts.

Zonisamīda AUC un C_{max} vērtība pieaug gandrīz lineāri pēc vienas devas devu diapazonā no 100 līdz 800 mg un pēc daudzkārtējām devām devu diapazonā no 100 līdz 400 mg vienreiz dienā. Palielināšanās līdzsvara koncentrācijā bija neredzama, nekā tika gaidīta, pamatojoties uz devu, iespējams, ka tas ir saistāms ar piesātināmo zonisamīda saistīšanos ar eritrocītiem. Līdzsvara koncentrācija tika sasniegta 13 dienu laikā. Nedaudz lielāka akumulācija, nekā tika gaidīts, notika attiecībā uz vienreizēju devu.

Izkliede

Zonisamīds no 40 līdz 50% saistās ar cilvēka plazmas proteīniem; *in vitro* pētījumi parādīja, ka to neietekmē dažādo pretepilepsijas zāļu klātbūtne (piemēram, fenitoīns, fenobarbitāls, karbamazepīns un nātrija valproāts). Šķietamais izkļiedes tilpums ir aptuveni 1,1–1,7 l/kg pieaugušajiem, kas norāda, ka zonisamīds plaši izkļiedējas audos. Eritrocītu/plazmas attiecība ir aptuveni 15 pie zemas koncentrācijas un aptuveni 3 pie augstākas koncentrācijas.

Biotransformācija

Zonisamīds tiek metabolizēts galvenokārt ar tā primāro zāļu benzizoksazola gredzena reducējošu šķelšanu ar CYP3A4, izveidojot 2-sulfamoiacetilfenolu (SMAP), kā arī ar N-acetilēšanu. Primārās zāles un SMAP var tikt papildus glukuronizētas. Tiem metabolītiem, kurus plazmā nevar noteikt, nepiemīt pretkrampju darbība. Nav pierādījumu, ka zonisamīds inducē pats savu metabolismu.

Eliminācija

Šķietamais zonisamīda klīrenss līdzsvara koncentrācijā pēc iekšķīgas lietošanas ir aptuveni 0,70 l/st., un beigu eliminācijas pusperiods ir aptuveni 60 stundas bez CYP3A4 inducētāju klātbūtnes. Eliminācijas pusperiods nebija atkarīgs no devas, un to neietekmēja atkārtota lietošana. Koncentrācijas svārstīšanās serumā vai plazmā dozēšanas intervālā ir zema (< 30%). Galvenais zonisamīda metabolītu un neizmainītu zāļu izvadīšanas ceļš ir ar urīnu. Neizmainīta zonisamīda nieru klīrenss ir relatīvi zems (aptuveni 3,5 ml/min); aptuveni 15–30% no devas tiek izvadīti neizmainītā veidā.

Linearitāte/nelinearitāte

Zonisamīda iedarbība laika gaitā palielinās, līdz pēc apmēram 8 nedēļām tiek sasniegta līdzsvara koncentrācija. Salīdzinot vienādas devas līmeni, pacientiem ar lielāku kopējo ķermeņa masu ir mazāka līdzsvara koncentrācija serumā, taču šāda ietekme ir relatīvi neliela. Pēc devas pielāgošanas ar ķermeņa svaru saistītai ietekmei līdzsvara koncentrācijas dozēšanas laikā epilepsijas pacientiem nav acīmredzamas ar vecumu (≥ 12 gadi) un dzimumu saistītas ietekmes uz zonisamīda iedarbību. Citu pretepilepsijas līdzekļu (PEL), tostarp CYP3A4 induktoru, deva nav jāpielāgo.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Zonisamīds samazina lēkmju vidējo biežumu 28 dienu ciklā, šis samazinājums ir proporcionāls (logaritmiski lineārs) vidējai zonisamīda koncentrācijai.

Īpašas pacientu grupas

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem zonisamīda vienas devas nieru klīrenss pozitīvi korelē ar kreatinīna klīrensu. Zonisamīda plazmas AUC bija paaugstināts par 35% pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 20 ml/min (skatīt arī 4.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem: zonisamīda farmakokinētika pacientiem ar pavājinātu aknu darbību nav pietiekami pētīta.

Gados vecāki cilvēki: netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības farmakokinētikā starp jauniem (vecumā no 21 līdz 40 gadiem) un gados vecākiem (65–75 gadi) cilvēkiem.

Bērni un pusaudži (5–18 gadi): nelielais datu daudzums parādīja, ka farmakokinētika bērniem un pusaudžiem, dozējot līdz līdzsvara koncentrācijai ar 1, 7 vai 12 mg/kg dienā, lietojot dalītās devās, ir līdzīga pieaugušajiem novērotajai pēc korekcijas atbilstoši ķermeņa svaram.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atrades, kas nav novērotas klīniskajos pētījumos, bet ir novērotas pētījumos ar suņiem, izmantojot klīniskajā praksē lietotajām līdzīgas devas un iedarbības ilgumu, ir izmaiņas aknās (palielināšanās, tumši brūnās krāsas zudums, viegla hepatocītu palielināšanās ar koncentriskiem slāņainiem ķermenīšiem citoplazmā un citoplazmas vakuolizācija), kas tika saistītas ar paātrinātu metabolismu.

Zonisamīds nebija genotoksisks, un tam nav iespējamās kancerogenitātes.

Zonisamīds izraisīja attīstības anomālijas pelēm, žurkām un suņiem, un bija embrioletāls pērtiķiem, lietojot organoģenēzes periodā, pie zonisamīda devām un līmeņiem mātes plazmā, kuri bija līdzīgi vai zemāki nekā terapeitiskie līmeņi cilvēkiem.

Atkārtotu devu iekšķīgas toksicitātes pētījumā jaunām žurkām novēroja ķermeņa masas samazināšanos un nieru histopatoloģijas un klīniskās patoloģijas rādītāju izmaiņas, kā arī izmaiņas uzvedībā, ja devas bija līdzvērtīgas maksimālajai ieteicamajai devai pediatrikajiem pacientiem. Nieru histopatoloģijas un klīniskās patoloģijas rādītāju izmaiņas uzskatīja par saistītām ar zonisamīda radīto oglekļa anhidrāzes inhibīciju. Atveseļošanās periodā šāda devu līmeņa ietekme bija atgriezeniska. Lietojot lielāku devu (kas 2–3 reizes pārsniedza sistēmisko iedarbību, salīdzinot ar terapeitisko iedarbību), histopatoloģiskā ietekme uz nierēm bija izteiktāka un tikai daļēji atgriezeniska. Lielākā daļa jaunajām žurkām novēroto nevēlamo blakusparādību bija līdzīgas blakusparādībām, ko novēroja atkārtotu zonisamīda devu toksicitātes pētījumos pieaugušām žurkām, bet stiklveidīgus pilienus nieru kanāliņos un pārejošu hiperplāziju novēroja tikai jaunajām žurkām. Lietojot šo lielāko devu, jaunām žurkām pazeminājās augšanas, zināšanu apguves un attīstības rādītāji. Šo ietekmi uzskatīja par iespējami saistītu ar ķermeņa svara samazināšanos un pārspīlēto zonisamīda farmakoloģisko iedarbību, saņemot maksimālo panesamo devu.

Žurkām, saņemot cilvēka maksimālajai terapeitiskajai devai līdzvērtīgu devu, samazinājās *corpora lutea* (dzelteno ķermeņu) un implantācijas vietu skaits; saņemot trīs reizes lielāku devu, novēroja neregulārus meklēšanās ciklus un dzīvo augļu skaita samazināšanos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze

Hidrogenēta augu eļļa (no sojas pupām)

Nātrijs laurilsulfāts

Kapsulas apvalks

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

Šellaka

Propilēnglikols

Kālija hidroksīds

Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PVDH/alumīnija blisters, iepakojumā 14, 28, 56 un 84 cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 10/03/2005
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 21/12/2009

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zonegran 100 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 100 mg zonisamīda (*zonisamide*).

Palīgvielas: 0,002 mg saulrieta dzeltenā FCF (E110) un 0,147 mg alūra sarkanā AC (E129).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

katra cietā kapsula satur 3 mg hidrogenētas augu eļļas (no sojas pupām)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietās kapsulas.

Balts necaurspīdīgs korpuss ar sarkanu necaurspīdīgu vāciņu un ar melnu tinti uzdrukāts uzraksts „ZONEGRAN 100”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zonegran ir paredzēts:

- kā monoterapija pieaugušajiem ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju: parciālu krampju lēkmju – ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās – ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- kā papildu terapija pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 6 gadu vecuma: parciālu krampju lēkmju – ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās – ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas – pieaugušie

Devas palielināšana un uzturošā terapija

Zonegran var lietot monoterapijā vai pievienot pašreizējai terapijai pieaugušajiem. Deva jāititrē, pamatojoties uz klīniskajiem efektiem. Ieteicamā eskalācija un uzturošās devas apkopotas 1. tabulā. Daži pacienti, īpaši tie, kuri nelieto CYP3A4 inducējošus līdzekļus, var reaģēt uz mazākām devām.

Atcelšana

Ja ārstēšana ar Zonegran ir jāpārtrauc, tā lietošana jāatceļ pakāpeniski (skatīt 4.4. apakšpunktu). Klīniskos pētījumos pieaugušiem pacientiem deva ik pēc vienas nedēļas tika samazināta par 100 mg, līdztekus koriģējot citu pretepilepsijas zāļu devas (kad tas bija nepieciešams).

1. tabula Pieaugušie – ieteicamā devas palielināšana un uzturošais režīms

Ārstēšanas režīms	Titrēšanas fāze			Parastā uzturošā deva
	1. un 2. nedēļa	3. un 4. nedēļa	5. un 6. nedēļa	
Monoterapija – pirmreizēji gnosticēti pieauguši pacienti	100 mg/dienā (vienreiz dienā)	200 mg/dienā (vienreiz dienā)	300 mg/dienā (vienreiz dienā)	300 mg dienā (vienreiz dienā). Ja nepieciešama lielāka deva: palielina pa 100 mg ik pēc divām nedēļām līdz maksimumam 500 mg
Papildu terapija – ar CYP3A4 inducējošiem līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu)	1. nedēļa 50 mg/dienā (dalot divās devās)	2. nedēļa 100 mg/dienā (dalot divās devās)	3.–5. nedēļa Ar palielinājumu par 100 mg ik pēc nedēļas	300–500 mg dienā (vienreiz dienā vai dalot divās devās)
– bez CYP3A4 inducējošiem līdzekļiem; vai ar nieru vai aknu darbības traucējumiem	1. un 2. nedēļa 50 mg/dienā (dalot divās devās)	3. un 4. nedēļa 100 mg/dienā (dalot divās devās)	5.–10. nedēļa Ar palielinājumu ne vairāk par 100 mg ik pēc divām nedēļām	300–500 mg dienā (vienreiz dienā vai dalot divās devās). Dažiem pacientiem var pietikt ar mazāku devu.

Vispārēji ieteikumi par Zonegran dozēšanu īpašām pacientu grupām

Pediatriskā populācija (no 6 gadu vecuma)

Devas palielināšana un uzturošā terapija

Pediatriskajiem pacientiem no 6 gadu vecuma Zonegran jāpievieno pašreizējai terapijai. Deva jāititrē, pamatojoties uz klīniskajiem efektiem. Ieteicamā eskalācija un uzturošās devas apkopotas 2. tabulā. Daži pacienti, īpaši tie, kuri nelieto CYP3A4 inducējošus līdzekļus, var reaģēt uz mazākām devām.

Ārstiem jāpievērš pediatriko pacientu un viņu vecāku/aprūpētāju uzmanība rāmītim ar brīdinājumu pacientiem (lietošanas instrukcijā) par karstuma dūriena nepieļaušanu (skatīt sadaļu „Pediatriskā populācija” 4.4. apakšpunktā).

2. tabula Pediātriskā populācija (no 6 gadu vecuma) – ieteicamā devas palielināšana un uzturošais režīms

Ārstēšanas režīms	Titrēšanas fāze		Parastā uzturošā deva	
	1. nedēļa	2.–8. nedēļa	Pacienti ar ķermeņa masu 20–55 kg ^a	Pacienti ar ķermeņa masu > 55 kg
Papildu terapija – ar CYP3A4 inducējošiem līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu)	1 mg/kg/dienā (vienreiz dienā)	Ar palielinājumu 1 mg/kg ik pēc nedēļas	6–8 mg/kg/dienā (vienreiz dienā)	300–500 mg/dienā (vienreiz dienā)
– bez CYP3A4 inducējošiem līdzekļiem	1. un 2. nedēļa	≥ 3. nedēļa	6–8 mg/kg/dienā (vienreiz dienā)	300–500 mg/dienā (vienreiz dienā)
	1 mg/kg/dienā (vienreiz dienā)	Ar palielinājumu 1 mg/kg ik pēc divām nedēļām		

Piezīme.

- a. Lai nodrošinātu terapeitiskās devas uzturēšanu, jākontrolē bērna ķermeņa masa un, ķermeņa masai līdz 55 kg mainoties, jāpārskata deva. Deva ir 6–8 mg/kg/dienā, taču tā nedrīkst pārsniegt 500 mg/dienā.

Zonegran drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 6 gadiem vai ar ķermeņa masu līdz 20 kg, līdz šim nav pierādīta.

Klīnisko pētījumu dati par pacientiem ar ķermeņa masu mazāku par 20 kg ir ierobežoti. Tāpēc bērnu no 6 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa nesasniedz 20 kg, ārstēšanā jāievēro piesardzība.

Ne vienmēr ir iespējams precīzi panākt aprēķināto devu ar nopērkamā stipruma Zonegran kapsulām. Tāpēc šādos gadījumos Zonegran kopējo devu ieteicams noapaļot uz augšu vai leju līdz tuvākajai iegūstamajai devai, kādu var panākt ar nopērkamā stipruma (25 mg, 50 mg un 100 mg) Zonegran kapsulām.

Atcelšana

Ja ārstēšana ar Zonegran ir jāpārtrauc, tā lietošana jāatceļ pakāpeniski (skatīt 4.4. apakšpunktu). Klīniskos pētījumos pediātriskajiem pacientiem deva ik pēc vienas nedēļas tika samazināta par apmēram 2 mg/kg (proti, atbilstīgi grafikam 3. tabulā).

3. tabula Pediātriskā populācija (no 6 gadu vecuma) – ieteicamais devas samazināšanas grafiks

Ķermeņa masa	Samazinājums ik pēc nedēļas
20–28 kg	25–50 mg/dienā*
29–41 kg	50–75 mg/dienā*
42–55 kg	100 mg/dienā*
> 55 kg	100 mg/dienā*

Piezīme.

- * Visas devas ir vienreiz dienā.

Gados vecāki cilvēki

Ierosinot gados vecāku pacientu ārstēšanu, ir jāievēro piesardzība, jo informācija par Zonegran lietojumu šiem pacientiem ir ierobežota. Tāpat, parakstot zāles, jāņem vērā Zonegran drošuma profils (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Ārstējot pacientus ar nieru darbības traucējumiem, ir jāievēro piesardzība, jo informācija par zāļu lietošanu šādiem pacientiem ir ierobežota, un var būt nepieciešama lēnāka Zonegran devu titrēšana. Tā kā zonisamīds un tā metabolīti izdalās caur nierēm, tā lietošana jāpārtrauc pacientiem, kam attīstās akūta nieru mazspēja, vai gadījumā, ja novēro klīniski nozīmīgu ilgstošu kreatinīna līmeņa serumā palielināšanos.

Indivīdiem ar nieru darbības traucējumiem nieru klīrenss vienai devai zonisamīda pozitīvi korelēja ar kreatinīna klīrensu. Zonisamīda plazmas AUC indivīdiem ar kreatinīna klīrensu < 20 ml/min bija palielināts par 35%.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Lietošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Tāpēc lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav ieteicama. Ārstējot pacientus ar viegliem līdz mēreniem aknu darbības traucējumiem, ir jāievēro piesardzība, un var būt nepieciešama lēnāka Zonegran devu titrēšana.

Lietošanas veids

Zonegran cietās kapsulas ir paredzētas perorālai lietošanai.

Uztura ietekme

Zonegran var lietot kopā ar uzturu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai sulfanilamīdiem.

Zonegran satur hidroģenētu augu eļļu (no sojas pupām). Pacienti nedrīkst lietot šīs zāles, ja viņiem ir alerģija pret zemesriekstiem vai soju.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Neizskaidrojami izsitumi

Saistībā ar Zonegran terapiju novēroti smagu izsitumu gadījumi, tostarp daži Stīvensa–Džonsona sindroma gadījumi.
--

Ir jāapsver Zonegran lietošanas pārtraukšana pacientiem, kuriem parādās citādi neizskaidrojami izsitumi. Visi pacienti, kam izsitumi radušies Zonegran lietošanas laikā, ir rūpīgi jānovēro, īpašu uzmanību pievēršot tiem pacientiem, kuri līdztekus saņem pretepilepsijas zāles, kas neatkarīgi var izraisīt izsitumus uz ādas.

Krampju lēkmes atcelšanas dēļ

Saskaņā ar pašreizējo klīnisko praksi Zonegran lietošana pacientiem ar epilepsiju pārtraucama, pakāpeniski samazinot devu, lai mazinātu krampju lēkmju iespējamību atcelšanas dēļ. Nav pietiekami daudz datu par citu vienlaikus lietoto pretepilepsijas zāļu atcelšanu, lai uzsāktu Zonegran monoterapiju, ja krampju kontrole ar Zonegran bija panākta terapijas papildinājumā situācijā. Tāpēc citu vienlaikus lietoto pretepilepsijas zāļu atcelšana jāpārtrauc piesardzīgi.

Reakcija uz sulfanilamīdu

Zonegran ir benzizoksazola atvasinājums, kas satur sulfanilamīda grupu. Imunitātes dēļ var būt smagas blakusparādības (piemēram, izsitumi, alerģiskas reakcijas un nozīmīgi hematoloģiski traucējumi, tostarp aplastiskā anēmija, kuru iznākums ļoti reti var būt letāls), kas saistītas ar tādu zāļu lietošanu, kuras satur sulfanilamīda grupu.

Saņemti ziņojumi par agranulocitozes, trombocitopēnijas, leukopēnijas, aplastiskās anēmijas, pancitopēnijas un leukocitozes gadījumiem. Informācija nav pietiekama, lai izvērtētu šo gadījumu saistību, ja tāda ir, ar devu un ārstēšanas ilgumu.

Akūta miopija un sekundāra slēgta leņķa glaukoma

Pieaugušajiem un bērniem, kuri lieto zonisamīdu, konstatēts sindroms, kas ietver akūtu miopiju, kas saistīta ar sekundāru slēgta leņķa glaukomu. Simptomi ir, piemēram, redzes asuma samazināšanās un/vai acs sāpju akūts sākums. Oftalmoloģiskās atrades var būt miopija, acs priekšējās kameras paseklināšanās, acs hiperēmija (apsārtums) un acs iekšējā spiediena paaugstināšanās. Šis sindroms var būt saistīts ar supraciliāru izsvīdumu, kas izraisa lēcas un varavīksnenes nobīdi uz priekšu, ar sekundāru slēgta leņķa glaukomu. Simptomi var rasties dažu stundu vai nedēļu laikā pēc ārstēšanas sākuma. Ārstēšana ietver zonisamīda lietošanas pārtraukšanu, cik drīz vien iespējams pēc ārstējošā ārsta ieskatiem, un piemērotus pasākumus acs iekšējā spiediena mazināšanai. Ja jebkādas etioloģijas paaugstinātu acs iekšējo spiedienu neārstē, sekas var būt nopietnas, tostarp paliekošs redzes zudums. Ar zonisamīdu ārstējot pacientus, kam agrāk bijuši acu bojājumi, jāievēro piesardzība.

Pašnāvnieciskas domas un uzvedība

Pacientiem, kas dažādu indikāciju dēļ bija jāārstē ar pretepilepsijas zālēm, tika konstatētas pašnāvnieciskas domas un uzvedība. Tāpat nejausināta iedalījuma placebo kontrolētu pretepilepsijas zāļu pētījumu meta-analīzes dati liecināja, ka nedaudz paaugstinās pašnāvniecisku domu un uzvedības riska līmeni. Šī apdraudējuma mehānisms nav zināms, bet pieejamie dati neizslēdz iespēju, ka Zonegran lietošana paaugstina riska līmeni.

Tātad, lai konstatētu pazīmes, kas liecina par pašnāvnieciskām domām un uzvedību, pacienti jānovēro, un jāapsver piemērota ārstēšana. Pacientiem (un pacientu aprūpētājiem) jāiesaka, ka pašnāvniecisku domu un uzvedības izpausmju gadījumā jāmeklē medicīniska palīdzība.

Nierakmeņi

Dažiem pacientiem, īpaši tiem, kas ir predisponēti nefrolitiāzei, var būt palielināta nierakmeņu veidošanās iespējamība un tādas ar to saistītas pazīmes un simptomi kā nieru kolikas, nieru sāpes vai sāpes sānos. Nefrolitiāze var radīt hroniskus nieru bojājumus. Nefrolitiāzes riska faktori ir, piemēram, akmeņu veidošanās anamnēzē vai nefrolitiāze un hiperkalciūrija ģimenes anamnēzē. Pēc neviena no šiem riska faktoriem nevar nekļūdīgi paredzēt akmeņu veidošanos ārstēšanās ar zonisamīdu laikā. Vēl paaugstināts riska līmenis var būt pacientiem, kas lieto ar nefrolitiāzi saistītas citas zāles. Pastiprināta šķidruma lietošana un urīna producēšana var palīdzēt samazināt nierakmeņu veidošanās risku – īpaši tiem, kam ir predisponējoši riska faktori.

Metaboliskā acidoze

Ārstēšana ar Zonegran var izraisīt hiperhlorēmisku ne-anjonu intervālu, metabolisko acidozi (t. i., seruma bikarbonātu līmeņa pazemināšanos zem normas robežas bez hroniskas respiratoras alkalozes). Šo metabolisko acidozi izraisa bikarbonātu zudums caur nierēm, kas rodas zonisamīda inhibējošās ietekmes uz oglekļa anhidrāzi dēļ. Šādu elektrolītu disbalansu novēroja, lietojot Zonegran placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos un laikā pēc reģistrācijas. Parasti zonisamīda izraisīta metaboliskā acidoze rodas agrīnā ārstēšanas periodā, tomēr tā var attīstīties jebkurā brīdī ārstēšanas laikā. Parasti bikarbonātu līmenis samazinās nedaudz – vidēji daudz (vidējā samazināšanās ir apmēram 3,5 mEq/l pieaugušajiem, lietojot devu 300 mg dienā); reti kad pacientiem var konstatēt

daudz lielāku samazinājumu. Apstākļi vai ārstēšanas veidi, kas var veicināt acidozes attīstību (piemēram, nieru slimība, smagi elpošanas traucējumi, epileptisks stāvoklis, caureja, operācija, ketonu līmeni paaugstinoša diēta vai zāles), var pastiprināt zonisamīda ietekmi uz bikarbonātu līmeņa pazemināšanos.

Zonisamīda veicinātas metaboliskās acidozes attīstības risks biežāk novērojams jaunākiem pacientiem, un tas izpaužas smagāk. Pacientiem, kuri lieto zonisamīdu un kuriem ir stāvokļi, kas varētu palielināt acidozes iespējamību, pacientiem ar paaugstinātu metaboliskās acidozes nelabvēlīgu seku attīstības risku un pacientiem ar simptomiem, kas varētu liecināt par metabolisko acidozi, attiecīgi jānovērtē un jākontrolē seruma bikarbonātu līmenis. Ja metaboliskā acidoze attīstās un turpinās, jāapsver Zonegran devas samazināšana vai lietošanas pārtraukšana (pārtraucot lietot pamazām vai samazinot terapeitisko devu), jo var attīstīties osteopēnija.

Ja tiek pieņemts lēmums turpināt pacientu ārstēšanu ar Zonegran, lai gan ir nepārejoša acidoze, jāapsver sārmainību paaugstinošas ārstēšanas iespēja.

Metaboliskā acidoze var izraisīt hiperamonēmiju, kas ir ziņota kopā ar encefalopātiju vai bez tās pacientiem, kurus ārstē ar zonisamīdu. Hiperamonēmijas risks var būt paaugstināts pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto citas zāles, kas var izraisīt hiperamonēmiju (piemēram, valproātu), vai kuriem ir pamatslimības izraisīti urīnvielas cikla traucējumi vai samazināta aknu mitohondriālā aktivitāte. Pacientiem, kurus ārstē ar zonisamīdu un kuriem ārstēšanas laikā rodas neizskaidrota letarģija vai garīgā stāvokļa izmaiņas, ir ieteicams apsvērt hiperamonēmiskās encefalopātijas iespēju un noteikt amonjaka līmeni organismā.

Zonegran piesardzīgi jālieto pieaugušiem pacientiem, ko līdztekus ārstē ar tādiem oglekļa anhidrāzes inhibitoriem kā topiramāts vai acetazolamīds, jo nav pietiekamu datu, kas izslēgtu farmakodinamisko mijiedarbību (skatīt arī sadaļu „Pediatriskā populācija” 4.4. apakšpunktā un 4.5. apakšpunktā).

Karstuma dūriens

Gadījumi, kad pacients maz svīda un viņam bija paaugstināta ķermeņa temperatūra, tika novēroti lielākoties pediatrikajiem pacientiem (pilnu brīdinājuma tekstu skatīt sadaļā „Pediatriskā populācija” 4.4. apakšpunktā). Piesardzība pieaugušajiem jāievēro tad, ja Zonegran parakstīts kopā ar citām zālēm, kas pacientus predisponē termoregulācijas traucējumiem; tādas zāles ir oglekļa anhidrāzes inhibitori un zāles ar antiholīnērgisko aktivitāti (skatīt arī sadaļu „Pediatriskā populācija” 4.4. apakšpunktā).

Pankreatīts

Pacientiem, kas lieto Zonegran un kam attīstās pankreatīta klīniskās pazīmes un simptomi, ieteicams kontrolēt aizkuņģa dziedzera lipāzes un amilāzes līmeni. Ja nepārprotami ir pankreatīts: citu skaidru iemeslu trūkuma gadījumā ieteicams apsvērt Zonegran lietošanas pārtraukšanu un adekvātas terapijas sākšanu.

Rabdomiolīze

Pacientiem, kas lieto Zonegran un kam parādās stipras muskuļu sāpes un/vai vājums ar drudzi vai bez tā, ieteicams noteikt muskuļu bojājuma marķierus, tostarp seruma kreatīna fosfokināzes un aldolāzes līmeni. Ja tie ir paaugstināti – un nav cita skaidra iemesla, piemēram, traumas vai tonisko–klonisko krampju –, ieteicams apsvērt Zonegran lietošanas pārtraukšanu un adekvātas terapijas sākšanu.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas ar Zonegran laikā un vienu mēnesi pēc tās pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu). Sievietes reproduktīvā vecumā nedrīkst lietot Zonegran, ja viņas nelieto efektīvu kontracepcijas metodi, izņemot gadījumus, kad tas nepārprotami nepieciešams, un tikai tad, ja ir pamats uzskatīt, ka iespējamais ieguvums attaisno auglim radīto apdraudējumu.

Sievietēm, kuras tiek ārstētas ar zonisamīdu un kuras ir reproduktīvā vecumā, ir jāsniedz specializēta medicīniskā konsultācija. Sieviete ir jābūt pilnībā informētai un jāsaprot Zonegran iespējamā ietekme uz augli, un pirms ārstēšanas uzsākšanas ar pacientu jāizrunā iespējamie riski un ieguvumi. Pirms Zonegran terapijas uzsākšanas sievietei reproduktīvā vecumā jāapsver grūtniecības testa veikšana. Sievietēm, kuras plāno grūtniecību, pirms bērna ieņemšanas un pirms kontracepcijas pārtraukšanas jātiecas ar speciālistiem, lai atkārtoti izvērtētu ārstēšanu ar Zonegran un apsvērtu citas ārstēšanas iespējas. Sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras lieto Zonegran, jāiesaka nekavējoties sazināties ar ārstu, ja viņai iestājas grūtniecība vai šķiet, ka viņai varētu būt iestājusies grūtniecība. Ārstiem, kas pacientēm ordinē Zonegran, jāpārlicinās, ka pacientes ir pilnībā informētas par vajadzību lietot atbilstošu, efektīvu kontracepcijas metodi, un klīniski jānovērtē, vai perorālie kontracepcijas (PK) līdzekļi vai PK līdzekļu komponentu devas ir atbilstošas, pamatojoties uz konkrētās pacientes klīnisko ainu.

Kermeņa masa

Zonegran var izraisīt ķermeņa masas zudumu. Ja zāļu lietošanas laikā pacients zaudē ķermeņa masu vai viņa ķermeņa masa ir pārmērīgi maza, var apsvērt uztura bagātinātāju lietošanu vai ēdiena porciju palielināšanu. Ja nevēlamais ķermeņa masas zudums ir būtisks, jāapsver Zonegran lietošanas pārtraukšana. Bērniem ķermeņa masas zudums var būt nopietnāks (skatīt sadaļu „Pediatriskā populācija” 4.4. apakšpunktā).

Pediatriskā populācija

Iepriekšējie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas arī uz pusaudžiem un pediatrikajiem pacientiem. Tālākie brīdinājumi un piesardzības pasākumi vairāk attiecas uz pediatrikajiem pacientiem un pusaudžiem.

Karstuma dūriens un dehidratācija

Pārkaršanas un dehidratācijas nepieļaušana bērniem

Zonegran var izraisīt bērna mazāku svīšanu un pārkaršanu, un, ja bērnu neārstē, var rasties smadzeņu bojājumi un iestāties nāve. Vislielākais risks ir bērniem, īpaši karstā laikā.

Ja bērns lieto Zonegran:

- bērnam jāuzturas vēsumā, īpaši karstā laikā;
- bērnam jāizvairās no intensīvām fiziskām nodarbībām, īpaši karstā laikā;
- bērnam jādzēr daudz auksta ūdens;
- bērns nedrīkst lietot šādas zāles:

oglekļa anhidrāzes inhibitorus (piemēram, topiramātu un acetazolamīdu) un antiholīnērgiskus līdzekļus (piemēram, klomipramīnu, hidroksizīnu, difenhidramīnu, haloperidolu, imipramīnu un oksibutinīnu).

JA RODAS KĀDS NO TĀLĀK APRAKSTĪTAJIEM STĀVOKĻIEM, BĒRNAM NEPIECIEŠAMA NEATLIEKAMA ĀRSTĒŠANA.

Ja ir sajūta, ka āda ir ļoti karsta, bet bērns svīst maz vai vispār nesvīst, bērnam rodas apjukums vai ir muskuļu krampji, vai paātrinās bērna sirdsdarbība vai elpošana.

- Aizvediet bērnu uz vēsu, ēnainu vietu.
- Bērna ādu uzturiet vēsu, izmantojot ūdeni.
- Dodiet bērnam dzert aukstu ūdeni.

Gadījumi, kad pacients maz svīda un viņam bija paaugstināta ķermeņa temperatūra, tika novēroti lielākoties pediatrikajiem pacientiem. Dažos gadījumos diagnosticēts karstuma dūriens, kura dēļ bija nepieciešama ārstēšana slimnīcā. Ir ziņots par karstuma dūrienu, kura dēļ bija nepieciešama ārstēšana slimnīcā un kas beidzās letāli. Lielākā daļa ziņojumu tika saņemti siltos laikapstākļos. Ārstiem ar pacientiem un viņu aprūpētājiem jāizrunā karstuma dūriena iespējamā nopietnība, situācijas, kādās tas

var rasties, kā arī veicamā darbība, ja ir pazīmes vai simptomi. Pacienti vai to aprūpētāji jābrīdina, ka jābrūpējas par nepieciešamā šķidruma daudzuma uzņemšanu, jāizvairās no uzturēšanās pārmērīgi karstās vietās un atbilstīgi pacienta stāvoklim no intensīvām fiziskām nodarbībām. Zāļu parakstītājiem jāpievērš pediatriko pacientu un viņu vecāku/aprūpētāju uzmanība padomam lietošanas instrukcijā par karstuma dūriena un pārkaršanas nepieļaušanu bērniem. Ja ir dehidratācijas, oligohidrozes pazīmes vai simptomi vai paaugstināta ķermeņa temperatūra, jāapsver Zonegran lietošanas pārtraukšana.

Pediatrikajiem pacientiem Zonegran nedrīkst lietot kopā ar citām zālēm, kas pacientus predisponē termoregulācijas traucējumiem; tādas zāles ir oglekļa anhidrāzes inhibitori un zāles ar antiholīnērgisko aktivitāti.

Ķermeņa masa

Ķermeņa masas zudums, kas izraisa vispārējā stāvokļa pasliktināšanos, un pretepilepsijas zāļu nelietošana ir saistīta ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Zonegran nav ieteicams pediatrikiem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir pārmērīgi maza (definīcija saskaņā ar PVO noteiktajam vecumam pielāgotā KMI kategorijām) vai kam ir pasliktināta ēstgriba.

Ķermeņa masas samazināšanās sastopamība ir konsekventa visās vecuma grupās (skatīt 4.8. apakšpunktu); taču, ņemot vērā iespējamo ķermeņa masas zuduma nopietnību bērniem, šajā grupā jākontrolē ķermeņa masa. Ja pacients nepieņemamas svarā atbilstīgi augšanas tabulai, jāapsver uztura bagātinātāju lietošana vai ēdiena porciju palielināšana, vai arī jāpārtrauc Zonegran lietošana.

Klīnisko pētījumu dati par pacientiem, kuru ķermeņa masa ir zem 20 kg, ir ierobežoti. Tāpēc bērnu no 6 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa nesasniedz 20 kg, ārstēšanā jāievēro piesardzība. Pediatrikajā populācijā ķermeņa masas zuduma ietekme ilgtermiņā uz augšanu un attīstību nav zināma.

Metaboliskā acidoze

Zoniamīda veicinātas metaboliskās acidozes attīstības risks biežāk novērojams pediatrikajiem pacientiem un pusaudžiem, un tā izpaužas smagāk. Šai pacientu grupai attiecīgi jānovērtē un jākontrolē seruma bikarbonātu līmenis (pilnu brīdinājuma tekstu skatīt sadaļā „Metaboliskā acidoze” 4.4. apakšpunktā; informāciju par zemo bikarbonātu līmeni skatīt 4.8. apakšpunktā). Zema bikarbonātu līmeņa ietekme ilgtermiņā uz augšanu un attīstību nav zināma.

Pediatrikajiem pacientiem Zonegran nedrīkst lietot kopā ar citiem oglekļa anhidrāzes inhibitoriem, piemēram, topiramātu un acetazolamīdu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nierakmeņi

Pediatrikajiem pacientiem novērota nierakmeņu veidošanās (pilnu brīdinājuma tekstu skatīt sadaļā „Nierakmeņi” 4.4. apakšpunktā).

Dažiem pacientiem, īpaši tiem, kas ir predisponēti nefrolitiāzei, var būt palielināta nierakmeņu veidošanās iespējamība un tādas ar to saistītas pazīmes un simptomi kā nieru kolikas, nieru sāpes vai sāpes sānos. Nefrolitiāze var radīt hroniskus nieru bojājumus. Nefrolitiāzes riska faktori ir, piemēram, akmeņu veidošanās anamnēzē vai nefrolitiāze un hiperkalciūrija ģimenes anamnēzē. Pēc neviena no šiem riska faktoriem nevar nekļūdīgi paredzēt akmeņu veidošanos ārstēšanās ar zoniamīdu laikā. Pastiprināta šķidruma lietošana un urīna producēšana var palīdzēt samazināt nierakmeņu veidošanās risku – īpaši tiem, kam ir predisponējoši riska faktori. Pēc ārsta ieskatiem jāveic nieru izmeklēšana ar ultraskaņu. Ja konstatēti nierakmeņi, Zonegran lietošana jāpārtrauc.

Aknu darbības traucējumi

Pediatrikajiem pacientiem un pusaudžiem novērots paaugstināts aknu un žults izvades sistēmas rādītāju, piemēram, alanīnaminotransferāzes (AlAT), aspartātamīnotransferāzes (AsAT), gamma glutamīltransferāzes (GGT) un bilirubīna, līmenis; normas augšējo robežu pārsniegšajām novērotajām vērtībām nebija konsekventa modeļa. Tomēr, ja ir aizdomas par aknu darbības traucējumu, aknu darbība jānovērtē un jāapsver Zonegran lietošanas pārtraukšana.

Kognīcija

Kognitīvie traucējumi pacientiem ar epilepsiju ir saistīti ar pamatpatoloģiju un/vai pretepilepsijas līdzekļu lietošanu. Ar placebo kontrolētā pētījumā par zonisamīda lietošanu pediatriiskajiem pacientiem un pusaudžiem pacientu īpatsvars, kam bija kognitīvi traucējumi, bija lielāks zonisamīda grupā nekā placebo grupā.

Palīgvielas

Zonegran 100 mg cietās kapsulas satur dzeltenu krāsvielu, ko sauc par saulrieta dzeltenu FCF (E110), un sarkano krāsvielu, ko sauc par alūra sarkano AC (E129), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zonegran ietekme uz citohroma P450 enzīmiem

Pētījumi *in vitro*, izmantojot cilvēka aknu mikrosomas, neuzrādīja vai uzrādīja nelielu (< 25%) citohroma P450 izoenzīmu 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 vai 3A4 inhibīciju pie aptuveni divkārtšas vai lielākas zonisamīda koncentrācijas, nekā pie klīniski nozīmīgas nesaistītās vielas koncentrācijas serumā. Tāpēc nav gaidāma Zonegran ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku ar citohroma P450 mehānismu starpniecību, kā tika parādīts karbamazepīnam, fenitoīnam, etinilestradiolam un dezipramīnam *in vivo*.

Zonegran iespējas ietekmēt citas zāles

Pretepilepsijas zāles

Epilepsijas pacientiem Zonegran dozēšana līdzsvara koncentrācijā neradīja klīniski nozīmīgu farmakokinētisku iedarbību uz karbamazepīnu, lamotrigīnu, fenitoīnu vai nātrija valproātu.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Klīniskos pētījumos veselīgiem cilvēkiem Zonegran dozēšana līdzsvara koncentrācijā neietekmēja kombinēta perorālā kontracepcijas līdzekļa etinilestradiola vai noretisterona koncentrāciju serumā.

Oglekļa anhidrāzes inhibitori

Zonegran jālieto piesardzīgi pieaugušiem pacientiem, kas paralēli tiek ārstēti ar oglekļa anhidrāzes inhibitoriem, piemēram, topiramātu un acetazolamīdu, jo nav pietiekamu datu, kas ļautu izslēgt iespējamu farmakodinamisku mijiedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriiskajiem pacientiem Zonegran nedrīkst lietot kopā ar citiem oglekļa anhidrāzes inhibitoriem, piemēram, topiramātu un acetazolamīdu (skatīt sadaļu „Pediatriiskā populācija” 4.4. apakšpunktā).

P-gp substrāts

In vitro pētījums rāda, ka zonisamīds ir vājš P-gp (MDR1) inhibitors ar IC₅₀ 267 μmol/l, un ka teorētiski zonisamīds var ietekmēt to vielu farmakokinētiku, kuras ir P-gp substrāti. Ieteicama piesardzība, sākot vai beidzot ārstēšanu ar zonisamīdu vai mainot zonisamīda devu pacientiem, kuri jau saņem zāles, kas ir P-gp substrāti (piemēram, digoksīns, hinidīns).

Iespējamā zāļu mijiedarbība, kas ietekmē Zonegran

Klīniskos pētījumos lamotrigīna lietošana neuzrādīja redzamu ietekmi uz zonisamīda farmakokinētiku. Zonegran kombinācija ar citām zālēm, kas var izraisīt urolitiāzi, var palielināt nierakmeņu veidošanās risku, tāpēc jāizvairās no šādu zāļu līdztekus lietošanas.

Zonisamīds tiek metabolizēts daļēji ar CYP3A4 (reducējoša šķelšana), kā arī ar N-acetil-transferāzēm un konjugāciju ar glikuronskābi; tāpēc vielas, kuras spēj inducēt vai kavēt šos enzīmus, var ietekmēt zonisamīda farmakokinētiku.

- Enzīma indukcija: zonisamīda iedarbība ir vājāka epilepsijas pacientiem, kuri saņem CYP3A4 inducējošus līdzekļus, tādus kā fenitoīns, karbamazepīns un fenobarbitāls. Maz ticams, ka šiem efektiem būs klīniska nozīme pēc Zonegran pievienošanas tā brīža terapijai. Tomēr zonisamīda koncentrācijas izmaiņas var notikt, ja pārtrauc, pielāgo devu vai uzsāk līdztekus lietot CYP3A4 inducējošu pretepilepsijas līdzekli vai kādas citas zāles, kā rezultātā var būt nepieciešama Zonegran devas koriģēšana. Rifampicīns ir spēcīgs CYP3A4 inducētājs. Ja līdztekus lietošana ir nepieciešama, pacients rūpīgi jākontrolē, bet Zonegran un citu CYP3A4 substrātu devas atbilstoši jākorģē.
- CYP3A4 inhibīcija: pamatojoties uz klīniskiem datiem, zināmiem specifiskiem un nespecifiskiem CYP3A4 inhibitoriem nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz zonisamīda farmakokinētikas parametriem. Ne ketokonazola (400 mg/dienā), ne cimetidīna (1200 mg/dienā) līdzsvara koncentrācijas devām nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz zonisamīda vienreizējas devas farmakokinētiku, lietojot veseliem cilvēkiem. Tāpēc Zonegran devu modifikācija nav nepieciešama, lietojot to kopā ar zināmiem CYP3A4 inhibitoriem.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās ar Zonegran laikā un vienu mēnesi pēc tā lietošanas pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Sievietes reproduktīvā vecumā nedrīkst lietot Zonegran, ja viņas nelieto efektīvu kontracepcijas metodi, izņemot gadījumus, kad tas nepārprotami nepieciešams, un tikai tad, ja ir pamats uzskatīt, ka iespējamais ieguvums attaisno auglim radīto apdraudējumu. Sievietēm reproduktīvā vecumā jāsaņem ārsta speciālista padoms, ja viņas tiek ārstētas ar zonisamīdu.

Sievietei ir jābūt pilnībā informētai un jāsaprot Zonegran iespējamā ietekme uz augli, un pirms ārstēšanas uzsākšanas ar pacientu jāizrunā iespējamie riski un ieguvumi. Pirms Zonegran terapijas uzsākšanas sievietei reproduktīvā vecumā jāapsver grūtniecības testa veikšana.

Sievietēm, kuras plāno grūtniecību, pirms bērna ieņemšanas un pirms kontracepcijas pārtraukšanas jātiekas ar speciālistiem, lai atkārtoti izvērtētu ārstēšanu ar Zonegran un apsvērtu citas ārstēšanas iespējas.

Tāpat kā visu citu pretepilepsijas zāļu gadījumā, arī zonisamīda lietošanu nedrīkst pārtraukt pēkšņi, jo tas var izraisīt krampju lēkmju saasināšanos, kas var nopietni kaitēt sievietei un nedzimušajam bērnam. Iedzimto defektu risks 2–3 reizes palielinās bērniem, kuru mātes saņēmušas pretepilepsijas zāles. Visbiežāk ziņots par lūpas šķeltni, kardiovaskulāriem defektiem un nervu caurulītes defektiem. Vienlaicīga vairāku pretepilepsijas zāļu terapija var būt saistīta ar lielāku iedzimtu defektu risku nekā monoterapija.

Grūtniecība

Dati par Zonegran lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Cilvēkiem potenciālais nopietnu iedzimtu anomāliju un neiroloģiskās attīstības traucējumu risks nav zināms.

Reģistra pētījuma dati liecina, ka ir palielināta tādu jaundzimušo proporcionālā daļa, kas dzimuši ar mazu svaru (mazs dzimšanas svars, MDS), dzimuši priekšlaicīgi vai kas ir mazi gestācijas vecumam (MGV). Salīdzinājumā ar mātēm, kas ārstētas ar lamotrigīna monoterapiju, vērojams aptuveni 5–8% MDS gadījumu skaita pieaugums, aptuveni 8–10% priekšlaicīgi dzimušo skaita pieaugums un aptuveni 7–12% MGV gadījumu pieaugums.

Zonegran grūtniecības laikā nedrīkst lietot, izņemot gadījumus, kad tas nepārprotami nepieciešams, un tikai tad, ja ir pamats uzskatīt, ka iespējamais ieguvums attaisno auglim radīto apdraudējumu. Ja

Zonegran tiek izrakstīts grūtniecības laikā, pacientēm jāsaņem pilnīga informācija par iespējamo augļa apdraudējumu un rūpīgas uzraudzības apstākļos ieteicams lietot minimālo efektīvo devu.

Barošana ar krūti

Zonisamīds izdalās cilvēka pienā; koncentrācija krūts pienā ir līdzīga koncentrācijai mātes plazmā. Jāpieņem lēmums – pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Zonegran. Sakarā ar zonisamīda ilgo saglabāšanās laiku organismā, bērna barošanu ar krūti drīkst atsākt vienu mēnesi pēc Zonegran terapijas beigām.

Fertilitāte

Klīniski dati par zonisamīda ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda fertilitātes rādītāju izmaiņas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus nav veikti. Tomēr, ņemot vērā, ka daži pacienti var izjust miegainību vai koncentrēšanās grūtības, īpaši ārstēšanās sākumā vai pēc devas palielināšanas, pacientiem jāiesaka ievērot piesardzību tādu aktivitāšu laikā, kurās nepieciešama augstas pakāpes modrība, piemēram, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīnisko pētījumu laikā Zonegran lietoja vairāk nekā 1200 pacientu, vairāk nekā 400 no tiem Zonegran saņēma vismaz 1 gadu. Turklāt ir iegūta plaša pēcreģistrācijas pieredze zonisamīda lietošanā Japānā kopš 1989. gada un ASV kopš 2000. gada.

Zonegran ir benzizoksazola atvasinājums, kas satur sulfanilamīda grupu. Imunitātes dēļ var būt smagas blakusparādības (piemēram, izsitumi, alerģiskas reakcijas un nozīmīgi hematoloģiski traucējumi, tostarp aplastiskā anēmija, kuru iznākums ļoti reti var būt letāls), kas saistītas ar tādu zāļu lietošanu, kuras satur sulfanilamīda grupu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Visbiežākās blakusparādības kontrolētajos papildu terapijas pētījumos bija miegainība, reibonis un anoreksija. Visbiežākās blakusparādības nejausināta iedalījuma kontrolētā monoterapijas pētījumā, kur zonisamīdu salīdzināja ar ilgstošās darbības karbamazepīnu, bija pazemināts bikarbonātu līmenis, ēstgribas samazināšanās un ķermeņa masas samazināšanās. Zema bikarbonātu līmeņa serumā gadījumi, kas klasificējami kā nozīmīgi patoloģiski, bija 3,8% (pazeminājums līdz rādītājam zem 17 mEq/l un par vairāk nekā 5 mEq/l). Nozīmīga ķermeņa masas samazināšanās par 20% un vairāk bija 0,7% gadījumu.

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulā

Ar Zonegran saistītās blakusparādības, par kurām liecina klīniskie pētījumi un pēcreģistrācijas novērojumi, ir apkopotas tabulās. To biežums klasificēts pēc šādas shēmas:

Ļoti bieži	$\geq 1/10$
Bieži	$\geq 1/100$ līdz $< 1/10$
Retāk	$\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$
Reti	$\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$
Ļoti reti	$< 1/10\ 000$
Nav zināmi	nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

4. tabula Nevēlamās blakusparādības, kas par Zonegran konstatētas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas novērojumos par papildu lietošanu

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA terminoloģija)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Ļoti reti
Infekcijas un infestācijas			Pneimonija Urīnceļu iekaisums	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Ekhimoze		Agranulocitoze Aplastiska anēmija Leikocitoze Leikopēnija Limfadenopātija Pancitopēnija Trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība		Zāļu izraisīts paaugstinātas jutības sindroms Zāļu lietošanas izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		Hipokaliēmija	Metaboliskā acidoze Renāla tubulāra acidoze
Psihiskie traucējumi	Uzbudinājums Aizkaitināmība Apjukuma stāvoklis Depresija	Afeka labilitāte Trauksme Bezmiegs Psihotiski traucējumi	Dusmas Agresija Pašnāvības domas Pašnāvības mēģinājums	Halucinācijas
Nervu sistēmas traucējumi	Ataksija Reibonis Atmiņas pasliktināšanās Miegainība	Bradifrēnija Uzmanības traucējumi Nistagms Parestēzija Runas traucējumi Trīce	Konvulsijas	Amnēzija Koma Toniskie–kloniskie krampji Mīastēnijas sindroms Neiroleptiskais ļaundabīgais sindroms <i>Status epilepticus</i>
Acu bojājumi	Redzes dubultošanās			Slēgta leņķa glaukoma Sāpes acī Miopija Neskaidra redze Redzes asuma pasliktināšanās
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				Elpas trūkums Aspirācijas pneimonija Elpošanas traucējumi Paaugstinātas jutības pneimonīts
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēderā Aizcietējums Caureja Dispepsija Slikta dūša	Vemšana	Pankreatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Holecistīts Holelitiāze	Aknu šūnu bojājums

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA terminoloģija)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Ļoti reti
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi Nieze Alopēcija		Anhidroze Multiforma eritēma Stīvensa–Džonsona sindroms Toksiska epidermāla nekrolīze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				Rabdomiolīze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Nefrolitiāze	Urīnceļu akmeņi	Hidronefroze Nieru mazspēja Izmaiņas urīnā
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nogurums Gripai līdzīga slimība Drudzis Perifēra tūska		
Izmeklējumi	Pazemināts bikarbonātu līmenis	Ķermeņa masas samazināšanās		Paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs Novirzes aknu funkcionālajos rādītājos
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas				Karstuma dūriens

Turklāt notikuši atsevišķi neizskaidrojami epilepsijas pacientu pēkšņas nāves gadījumi (SUDEP), lietojot Zonegran.

5. tabula Nevēlamās blakusparādības nejausināta iedalījuma kontrolētā monoterapijas pētījumā par zonisamīda salīdzinājumu ar ilgstošās darbības karbamazepīnu

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA terminoloģija †)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas			Urīnceļu iekaisums Pneimoniya
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Leikopēnija Trombocitopēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Ēstgribas samazināšanās	Hipokaliēmija
Psihiskie traucējumi		Uzbudinājums Depresija Bezmiēgs Garastāvokļa svārstības Nemiērs	Apjukuma stāvoklis Akūta psihoze Agresija Pašnāvības domas Halucinācijas

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA terminoloģija †)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi		Ataksija Reibonis Atmiņas pasliktināšanās Miegainība Bradifrēnija Uzmanības traucējumi Parestēzija	Nistagms Runas traucējumi Trīce Konvulsijas
Acu bojājumi		Redzes dubultošanās	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības			Elpošanas traucējumi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Aizcietējums Caureja Dispepsija Slikta dūša Vemšana	Sāpes vēderā
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Akūts holecistīts
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi	Nieze Ekhimoze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā		Nogurums Drudzis Jutīgums	
Izmeklējumi	Pazemināts bikarbonātu līmenis	Ķermeņa masas samazināšanās Paaugstināts kreatinīna fosfokināzes līmenis asinīs Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	Novirzes urīnanalīzu rādītājos

† MedDRA 13.1. versija.

Papildu informācija par īpašām grupām

Gados vecāki cilvēki

Analizējot apkopotos datus par drošumu, kas iegūti par 95 gados vecākiem pacientiem, secināts, ka viņiem perifērā tūska un nieze novērota relatīvi biežāk nekā pieaugušo populācijai.

Pārskats par datiem pēc reģistrācijas rāda, ka 65 gadus veci un vecāki pacienti biežāk nekā vispārējā populācija ziņo par šādiem notikumiem: Stīvensa–Džonsona sindroms (SJS) un zāļu izraisīts paaugstinātas jutības sindroms (DIHS).

Pediātriskā populācija

Ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos novērots, ka zonisamīda izraisītu blakusparādību profils 6-17 gadu veciem pediātriskajiem pacientiem ir tāds pats kā pieaugušajiem. No 465 pacientiem pediātriskā drošuma datubāzē (tostarp papildu 67 pacienti no kontrolētā klīniskā pētījuma pagarinājuma fāzes) 7 iznākums bija letāls (1,5%; 14,6/1000 cilvēkgadiem): 2 epileptiska stāvokļa gadījumi, no kuriem viens bija saistīts ar lielu ķermeņa masas zudumu (10% 3 mēnešu laikā) pacientam ar pārmērīgi mazu ķermeņa masu, kurš pēc tam nelietoja zāles; 1 galvas traumas/hematomas gadījums un 4 tādu pacientu nāves gadījumi, kam bija dažādu iemeslu izraisīti funkcionāli neiroloģiski deficīti (2 gadījumos pneimonijas izraisīta sepse/orgānu mazspēja, 1 SUDEP

un 1 galvas trauma). Pavisam 70,4% pediatriko pacientu, kas kontrolētā pētījumā vai tā atklātajā pagarinājuma fāzē saņēma ZNS, vismaz vienu reizi ārstēšanas izraisīts bikarbonātu mērījums bija zem 22 mmol/l. Zemi bikarbonātu mērījumi bija arī ilgstoši (vidēji 188 dienas).

Analizējot apkopotos datus par drošumu, kas iegūti par 420 pediatrikajiem pacientiem (183 pacientiem vecumā no 6 līdz 11 gadiem un 237 pacientiem vecumā no 12 līdz 16 gadiem ar vidējo lietošanas ilgumu apmēram 12 mēneši), secināts, ka viņiem pneimonija, dehidratācija, maza svīšana, novirzes aknu funkcionālajos rādītājos, vidusauss iekaisums, faringīts, sinusīts un augšējo elpceļu infekcija, klepus, deguna asiņošana un rinīts, sāpes vēderā, vemšana, izsitumi un ekzēma, kā arī drudzis novērots relatīvi biežāk nekā pieaugušajiem (īpaši pacientiem līdz 12 gadu vecumam), bet amnēzija, paaugstināts kreatinīna līmenis, limfadenopātija un trombocitopēnija novērota reti. Ķermeņa masas samazināšanās par vismaz 10% bija 10,7% (skatīt 4.4. apakšpunktu). Dažos ķermeņa masas samazināšanās gadījumos novēroja pārejas uz nākamo Tannera skalas (*Tanner*) stadiju un kaulu nobriešanas aizkavēšanos.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ir bijuši nejaušas un apzinātas pārdozēšanas gadījumi pieaugušajiem un pediatrikajiem pacientiem. Dažos gadījumos pārdozēšana bija asimptomātiska, īpaši tad, kad bija tūlītēja vemšana vai kuņģa skalošana. Citos gadījumos pārdozēšanai sekoja tādi simptomi kā miegainība, slikta dūša, gastrīts, nistagms, mioklonija, koma, bradikardija, nieru funkcijas pavājināšanās, hipotensija un elpošanas nomākums. Ļoti liela zonisamīda koncentrācija plazmā 100,1 µg/ml tika novērota apmēram 31 stundu pēc tam, kad pacients bija pārdozējis Zonegran un klonazepāmu; pacients kļuva komatozs, viņam bija nomākta elpošana, bet pēc piecām dienām atguva samaņu, komplikāciju nebija.

Ārstēšana

Zonegran pārdozēšanas gadījumā nav specifisku antidotu. Ja ir aizdomas par nesenu pārdozēšanu, līdz ar parastajiem elpceļu aizsardzības pasākumiem var būt indicēta tūlītēja kuņģa iztukšošana ar kuņģa skalošanu vai vemšanas izraisīšanu. Ir indicēta vispārēja atbalstošā aprūpe, tostarp bieža dzīvībai svarīgo rādītāju kontrole un rūpīga novērošana. Zonisamīdam ir garš eliminācijas pusperiods, tāpēc tā iedarbība var būt ilgstoša. Lai gan nav oficiālu pārdozēšanas ārstēšanas pētījumu, zonisamīda koncentrācija plazmā pacientam ar pavājinātu nieru funkciju pazeminājās pēc hemodialīzes, un, ja ir klīniskas indikācijas, to var izmantot arī pārdozēšanas ārstēšanā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas zāles, citas pretepilepsijas zāles, ATĶ kods: N03AX15

Zonisamīds ir benzizoksazola atvasinājums. Tās ir pretepilepsijas zāles ar vāju oglekļa anhidrāzes aktivitāti *in vitro*. Ķīmiski tās nav radnieciskas citām pretepilepsijas zālēm.

Darbības mehānisms

Zonisamīda darbības mehānisms nav pilnībā izskaidrots, bet šķiet, ka tas darbojas uz sprieguma jutīgiem nātrijs un kalcija kanāliem, tādējādi pārtraucot sinhronizētu neironu darbību, samazinot krampju izplatīšanos un pārtraucot sekojošu epileptisko aktivitāti. Zonisamīdam piemīt arī modulatora ietekme uz GABA izraisīto neironu inhibīciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

Zonisamīda pretkrampju aktivitāte tika izvērtēta dažādos modeļos vairākām sugām ar inducētiem vai iedzimtiem krampjiem, un tie parādīja, ka zonisamīds darbojas kā plaša spektra pretepilepsijas zāles. Zonisamīds novērš maksimālā elektrošoka krampjus un ierobežo krampju izplatību, kā arī to izplatīšanos no smadzeņu garozas uz zemgarozas struktūrām un nomāca epileptogēno perēkļu aktivitāti. Tomēr atšķirībā no fenitoīna un karbamazepīna zonisamīds galvenokārt iedarbojas uz krampjiem, kuru izcelsme ir smadzeņu garozā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Monoterapija parciālu krampju lēkmju gadījumā ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās

Zonisamīda iedarbīgums monoterapijā tika noteikts dubultklā paralēlu grupu līdzvērtīguma salīdzinājumā ar ilgstošās darbības (PR) karbamazepīnu 583 pieaugušiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētām parciālām lēkmēm ar vai bez sekundāri ģeneralizētām tonisku–klonisku krampju lēkmēm. Pacienti nejaušināti tika iedalīti karbamazepīna un zonisamīda saņēmējos ar ārstēšanas ilgumu līdz 24 mēnešiem atbilstīgi atbildes reakcijai. Devas pacientiem titrēja līdz sākuma mērķa devai 600 mg karbamazepīna vai 300 mg zonisamīda. Pacientiem, kam bija lēkme, devu titrēja līdz nākamajai mērķa devai, proti, 800 mg karbamazepīna vai 400 mg zonisamīda. Pacientiem, kam arī vēl pēc tam bija lēkme, devu titrēja līdz maksimālajai mērķa devai – 1200 mg karbamazepīna vai 500 mg zonisamīda. Pacienti, kam, lietojot mērķa devu, 26 nedēļas nebija nevienas lēkmes, tādu pašu devu saņēma arī nākamās 26 nedēļas.

Galvenie šī pētījuma rezultāti apkopoti nākamajā tabulā.

6. tabula Iedarbīguma rezultāti monoterapijas pētījumam Nr. 310

	Zonisamīds	Karbamazepīns		
skaits (ITT populācija)	281	300		
Sešus mēnešus bez lēkmes			Atšķ.	TI _{95%}
PP populācija*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% ; 3,1%
ITT populācija	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% ; 1,4%
≤ 4 lēkmes 3 mēnešu sākumposmā	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% ; 3,7%
> 4 lēkmes 3 mēnešu sākumposmā	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% ; 5,6%
Divpadsmit mēnešus bez lēkmes				
PP populācija	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2% ; 1,5%
ITT populācija	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1% ; 0,7%
≤ 4 lēkmes 3 mēnešu sākumposmā	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% ; 1,3%
> 4 lēkmes 3 mēnešu sākumposmā	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% ; 17,4%

	Zonisamīds	Karbamazepīns		
skaits (ITT populācija)	281	300		
Lēkmju apakštīps (PP populācija 6 mēnešus bez lēkmēm)				
Visas parciālās	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% ; 0,0%
Vienkāršas parciālās	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% ; 14,7%
Komplicētas parciālās	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% ; -5,9%
Visas ģeneralizētās tonisko–klonisko krampju	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% ; 6,0%
Sekundārās tonisko–klonisko krampju	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% ; 7,1%
Ģeneralizētās tonisko–klonisko krampju	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% ; 10,5%

PP = populācija protokolā; ITT = ārstēšanai paredzētā populācija

* Primārais mērķa kritērijs

Papildu terapija parciālu lēkmju ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās ārstēšanā pieaugušajiem

Pieaugušajiem Zonegran efektivitāti pierādīja 4 dubultaklos ar placebo kontrolētos pētījumos, kas ilga periodā līdz 24 nedēļām ar dozēšanu vienu vai divas reizes dienā. Šie pētījumi parādīja, ka parciālo krampju lēkmju biežuma samazināšanās mediāna ir saistīta ar Zonegran devu ilgstošu efektivitāti, lietojot devas no 300 līdz 500 mg dienā.

Pediātriskā populācija

Papildu terapija parciālu lēkmju ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās ārstēšanā pusaudžiem un pediātriskajiem pacientiem (no 6 gadu vecuma)

Pediātriskajiem pacientiem (no 6 gadu vecuma) zonisamīda efektivitāti pierādīja dubultaklā, ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 207 pacienti, kuru ārstēšanas ilgums bija līdz 24 nedēļām. Lēkmju biežums, salīdzinot ar biežumu sākumā, 12 nedēļu stabilas devas posmā par vismaz 50% samazinājās 50% pacientu, kas saņēma zonisamīdu, bet placebo grupā – 31% pacientu.

Īpaši ar drošumu saistītas parādības, ko novēroja pediātriskajos pētījumos: pasliktināta ēstgribas un ķermeņa masas zudums, pazemināts bikarbonātu līmenis, paaugstināts nierakmeņu veidošanās un dehidratācijas risks. Visas šīs blakusparādības un īpaši ķermeņa masas zudums var kaitīgi ietekmēt augšanu un attīstību, kā arī izraisīt vispārēju veselības pasliktināšanos. Kopumā dati par ietekmi uz augšanu un attīstību ilgtermiņā ir ierobežoti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Zonisamīds gandrīz pilnīgi absorbējas pēc iekšķīgas lietošanas, parasti sasniedzot koncentrācijas maksimumu serumā vai plazmā 2 līdz 5 stundu laikā pēc devas saņemšanas. Uzsūkta, ka pirmās aprites metabolisms ir nenozīmīgs. Absolūtā biopieejamība tiek vērtēta kā aptuveni 100%. Perorālo biopieejamību neietekmē uzturs, taču koncentrācijas maksimums plazmā un serumā var būt aizkavēts.

Zonisamīda AUC un C_{max} vērtība pieaug gandrīz lineāri pēc vienas devas devu diapazonā no 100 līdz 800 mg un pēc daudzkārtējām devām devu diapazonā no 100 līdz 400 mg vienreiz dienā.

Palielināšanās līdzsvara koncentrācijā bija neredzama, nekā tika gaidīta, pamatojoties uz devu, iespējams, ka tas ir saistāms ar piesātināmo zonisamīda saistīšanos ar eritrocītiem. Līdzsvara koncentrācija tika sasniegta 13 dienu laikā. Nedaudz lielāka akumulācija, nekā tika gaidīts, notika attiecībā uz vienreizēju devu.

Izkliede

Zonisamīds no 40 līdz 50% saistās ar cilvēka plazmas proteīniem; *in vitro* pētījumi parādīja, ka to neietekmē dažādo pretepilepsijas zāļu klātbūtne (piemēram, fenitoīns, fenobarbitāls, karbamazepīns un nātrija valproāts). Šķietamais izklijes tilpums ir aptuveni 1,1–1,7 l/kg pieaugušajiem, kas norāda, ka zonisamīds plaši izklijējas audos. Eritrocītu/plazmas attiecība ir aptuveni 15 pie zemas koncentrācijas un aptuveni 3 pie augstākas koncentrācijas.

Biotransformācija

Zonisamīds tiek metabolizēts galvenokārt ar tā primāro zāļu benzizoksazola gredzena reducējošu šķelšanu ar CYP3A4, izveidojot 2-sulfamoilacetilfenolu (SMAP), kā arī ar N-acetilēšanu. Primārās zāles un SMAP var tikt papildus glukuronizētas. Tiem metabolītiem, kurus plazmā nevar noteikt, nepiemīt pretkrampju darbība. Nav pierādījumu, ka zonisamīds inducē pats savu metabolismu.

Eliminācija

Šķietamais zonisamīda klīrenss līdzsvara koncentrācijā pēc iekšķīgas lietošanas ir aptuveni 0,70 l/st., un beigu eliminācijas pusperiods ir aptuveni 60 stundas bez CYP3A4 inducētāju klātbūtnes. Eliminācijas pusperiods nebija atkarīgs no devas, un to neietekmēja atkārtota lietošana. Koncentrācijas svārstīšanās serumā vai plazmā dozēšanas intervālā ir zema (< 30%). Galvenais zonisamīda metabolītu un neizmainītu zāļu izvadīšanas ceļš ir ar urīnu. Neizmainīta zonisamīda nieru klīrenss ir relatīvi zems (aptuveni 3,5 ml/min); aptuveni 15–30% no devas tiek izvadīti neizmainītā veidā.

Linearitāte/nelinearitāte

Zonisamīda iedarbība laika gaitā palielinās, līdz pēc apmēram 8 nedēļām tiek sasniegta līdzsvara koncentrācija. Salīdzinot vienādas devas līmeni, pacientiem ar lielāku kopējo ķermeņa masu ir mazāka līdzsvara koncentrācija serumā, taču šāda ietekme ir relatīvi neliela. Pēc devas pielāgošanas ar ķermeņa svaru saistītai ietekmei līdzsvara koncentrācijas dozēšanas laikā epilepsijas pacientiem nav acīmredzamas ar vecumu (≥ 12 gadi) un dzimumu saistītas ietekmes uz zonisamīda iedarbību. Citu pretepilepsijas līdzekļu (PEL), tostarp CYP3A4 induktoru, deva nav jāpielāgo.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Zonisamīds samazina lēkmju vidējo biežumu 28 dienu ciklā, šis samazinājums ir proporcionāls (logaritmiski lineārs) vidējai zonisamīda koncentrācijai.

Īpašas pacientu grupas

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem zonisamīda vienas devas nieru klīrenss pozitīvi korelē ar kreatinīna klīrensu. Zonisamīda plazmas AUC bija paaugstināts par 35% pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 20 ml/min (skatīt arī 4.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem: zonisamīda farmakokinētika pacientiem ar pavājinātu aknu darbību nav pietiekami pētīta.

Gados vecāki cilvēki: netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības farmakokinētikā starp jauniem (vecumā no 21 līdz 40 gadiem) un gados vecākiem (65–75 gadi) cilvēkiem.

Bērni un pusaudži (5–18 gadi): nelielais datu daudzums parādīja, ka farmakokinētika bērniem un pusaudžiem, dozējot līdz līdzsvara koncentrācijai ar 1, 7 vai 12 mg/kg dienā, lietojot dalītās devās, ir līdzīga pieaugušajiem novērotajai pēc korekcijas atbilstoši ķermeņa svaram.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atrades, kas nav novērotas klīniskajos pētījumos, bet ir novērotas pētījumos ar suņiem, izmantojot klīniskajā praksē lietotajām līdzīgas devas un iedarbības ilgumu, ir izmaiņas aknās (palielināšanās, tumši brūnās krāsas zudums, viegla hepatocītu palielināšanās ar koncentriskiem slāņainiem ķermenīšiem citoplazmā un citoplazmas vakuolizācija), kas tika saistītas ar paātrinātu metabolismu.

Zonisamīds nebija genotoksisks, un tam nav iespējamās kancerogenitātes.

Zonisamīds izraisīja attīstības anomālijas pelēm, žurkām un suņiem, un bija embrioletāls pērtiķiem, lietojot organoģenēzes periodā, pie zonisamīda devām un līmeņiem mātes plazmā, kuri bija līdzīgi vai zemāki nekā terapeitiskie līmeņi cilvēkiem.

Atkārtotu devu iekšķīgas toksicitātes pētījumā jaunām žurkām novēroja ķermeņa masas samazināšanos un nieru histopatoloģijas un klīniskās patoloģijas rādītāju izmaiņas, kā arī izmaiņas uzvedībā, ja devas bija līdzvērtīgas maksimālajai ieteicamajai devai pediatrikajiem pacientiem. Nieru histopatoloģijas un klīniskās patoloģijas rādītāju izmaiņas uzskatīja par saistītām ar zonisamīda radīto oglekļa anhidrāzes inhibīciju. Atveseļošanās periodā šāda devu līmeņa ietekme bija atgriezeniska. Lietojot lielāku devu (kas 2–3 reizes pārsniedza sistēmisko iedarbību, salīdzinot ar terapeitisko iedarbību), histopatoloģiskā ietekme uz nierēm bija izteiktāka un tikai daļēji atgriezeniska. Lielākā daļa jaunajām žurkām novēroto nevēlamo blakusparādību bija līdzīgas blakusparādībām, ko novēroja atkārtotu zonisamīda devu toksicitātes pētījumos pieaugušām žurkām, bet stiklveidīgus pilienus nieru kanāliņos un pārejošu hiperplāziju novēroja tikai jaunajām žurkām. Lietojot šo lielāko devu, jaunām žurkām pazeminājās augšanas, zināšanu apguves un attīstības rādītāji. Šo ietekmi uzskatīja par iespējami saistītu ar ķermeņa svara samazināšanos un pārspīlēto zonisamīda farmakoloģisko iedarbību, saņemot maksimālo panesamo devu.

Žurkām, saņemot cilvēka maksimālajai terapeitiskajai devai līdzvērtīgu devu, samazinājās *corpora lutea* (dzelteno ķermeņu) un implantācijas vietu skaits; saņemot trīs reizes lielāku devu, novēroja neregulārus meklēšanās ciklus un dzīvo augļu skaita samazināšanos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze

Hidrogenēta augu eļļa (no sojas pupām)

Nātrijs laurilsulfāts

Kapsulas apvalks

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

Alūra sarkanais AC (E129)

Saulrieta dzeltenais FCF (E110)

Šellaka

Propilēnglikols

Kālija hidroksīds

Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PVDH/alumīnija blisters, iepakojumā 28, 56, 84, 98 un 196 cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 10/03/2005
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 21/12/2009

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zonegran 25 mg cietās kapsulas
Zonisamide

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra cietā kapsula satur 25 mg zonisamīda

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Hidrogenēta augu eļļa (no sojas pupām)

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 cietās kapsulas
28 cietās kapsulas
56 cietās kapsulas
84 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zonegran 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteriepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zonegran 25 mg cietās kapsulas
Zonisamide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Amdipharm

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot.

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zonegran 50 mg cietās kapsulas
Zonisamide

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra cietā kapsula satur 50 mg zonisamīda

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Hidrogenēta augu eļļa (no sojas pupām)

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 cietās kapsulas
28 cietās kapsulas
56 cietās kapsulas
84 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zonegran 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteriepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zonegran 50 mg cietās kapsulas
Zonisamide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Amdipharm

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zonegran 100 mg cietās kapsulas
Zonisamide

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra cietā kapsula satur 100 mg zonisamīda

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī hidrogenētu augu eļļu (no sojas pupām), saulrieta dzelteni FCF (E110), un alūra sarkano AC (E129). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 cietās kapsulas
56 cietās kapsulas
84 cietās kapsulas
98 cietās kapsulas
196 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zonegran 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteriepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zonegran 100 mg cietās kapsulas
Zonisamide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Amdipharm

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Zonegran 25 mg, 50 mg un 100 mg cietās kapsulas *zonisamide*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Zonegran un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zonegran lietošanas
3. Kā lietot Zonegran
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zonegran
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zonegran un kādam nolūkam to lieto

Zonegran satur aktīvo vielu zonisamīdu, to lieto kā pretepilepsijas zāles.

Zonegran lieto, lai ārstētu krampju lēkmes, kas skar vienu galvas smadzeņu daļu (parciālās krampju lēkmes) un kas var vai nevar izplatīties tālāk, skarot visas galvas smadzenes (sekundāra ģeneralizācija).

Zonegran var lietot:

- krampju lēkmju ārstēšanai pieaugušajiem – tikai šīs zāles;
- krampju lēkmju ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 6 gadu vecuma kopā ar citām pretepilepsijas zālēm.

2. Kas Jums jāzina pirms Zonegran lietošanas

Nelietojiet Zonegran šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret zonisamīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret citām sulfanilamīdus saturošām zālēm, piemēram, sulfanilamīdu saturošām antibiotikām, tiazīda diurētiskiem līdzekļiem un sulfonilurīnvielu saturošām pret diabēta zālēm;
- ja Jums ir alerģija pret zemesriekstiem vai soju, nelietojiet šīs zāles.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Zonegran pieder zāļu grupai (sulfanilamīdiem), kas var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas, smagus izsitumus uz ādas un izmaiņas asins sastāvā, kas ļoti reti var beigties letāli (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).

Saistībā ar Zonegran terapiju rodas nopietni izsitumi, tostarp Stīvensa-Džonsona sindroms.

Zonegran lietošana var izraisīt augstu amonjaka līmeni asinīs, kas savukārt var izraisīt smadzeņu funkcijas izmaiņas, īpaši tad, ja paralēli lietojat citas zāles, kas palielina amonjaka līmeni (piemēram, valproātu), ja Jums ir ģenētiska slimība, kas izraisa pārmērīgu amonjaka uzkrāšanos ķermenī (urīnvielas cikla traucējumi), vai aknu darbības traucējumi. Nekavējoties informējiet ārstu, ja konstatējat neparastu miegainību vai apjukumu.

Pirms Zonegran lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja esat jaunāks par 12 gadiem, jo Jums var būt lielāks *mazas svīšanas, karstuma dūriena, plaušu karsoņa un aknu darbības traucējumu* risks. Ja esat jaunāks par 6 gadiem, Zonegran lietošana nav Jums ieteicama;
- ja esat gados vecāks cilvēks, jo Zonegran deva Jums, iespējams, ir jāpielāgo, un Jums, ļoti iespējams, var veidoties alerģiska reakcija, smagi izsitumi uz ādas, pēdu un kāju pietūkums un nieze, lietojot Zonegran (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”);
- ja Jums ir traucēta aknu darbība, jo Zonegran deva Jums, iespējams, ir jāpielāgo;
- ja Jums ir acu bojājumi, piemēram, glaukoma;
- ja Jums ir traucēta nieru darbība, jo Zonegran deva Jums, iespējams, ir jāpielāgo;
- ja Jums agrāk ir bijuši nierakmeņi, jo Jums varētu pastāvēt paaugstināts nierakmeņu attīstības risks. **Lai mazinātu nierakmeņu attīstības risku, dzeriet pietiekami daudz ūdens;**
- ja dzīvojat vietā, kur ir karsts, vai esat devies atvaļinājumā uz šādu vietu. Zonegran var samazināt svīšanu, kā dēļ var paaugstināties ķermeņa temperatūra. **Lai mazinātu pārkaršanas risku, atvēsinieties un dzeriet pietiekami daudz ūdens;**
- ja Jūsu ķermeņa masa ir pārmērīgi maza vai esat izteikti novājējis, jo Zonegran var izraisīt vēl papildu ķermeņa masas zudumu. Pastāstiet to ārstam, jo tas, iespējams, būs jākontrolē;
- ja ir iestājusies vai varētu iestāties grūtniecība (sīkāku informāciju skatīt apakšpunktā „Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte”).

Ja uz Jums attiecas kāds no šiem punktiem, pirms Zonegran lietošanas pastāstiet par to ārstam.

Bērni un pusaudži

Konsultējieties ar ārstu par šādiem riskiem:

Pārkaršanas un dehidratācijas nepieļaušana bērniem

Zonegran var izraisīt Jūsu bērna mazāku svīšanu un pārkaršanu, un, ja Jūsu bērnu neārstē, var rasties smadzeņu bojājumi un iestāties nāve. Vislielākais risks ir bērniem, īpaši karstā laikā.

Ja Jūsu bērns lieto Zonegran:

- Jūsu bērnam jāuzturas vēsumā, īpaši karstā laikā;
- Jūsu bērnam jāizvairās no intensīvām fiziskām nodarbībām, īpaši karstā laikā;
- dodiet bērnam dzert daudz auksta ūdens;
- Jūsu bērns nedrīkst lietot šādas zāles:

oglekļa anhidrāzes inhibitorus (piemēram, topiramātu un acetazolamīdu) un antiholīnērgiskus līdzekļus (piemēram, klomipramīnu, hidroksizīnu, difenhidramīnu, haloperidolu, imipramīnu un oksibutinīnu).

Ja ir sajūta, ka Jūsu bērna āda ir ļoti karsta, bet bērns svīst maz vai vispār nesvīst, bērnam rodas apjukums, ir muskuļu krampji vai paātrinās bērna sirdsdarbība vai elpošana:

- aizvediet bērnu uz vēsu, ēnainu vietu;
- izmantojot sūkli, samitriniet bērna ādu ar vēsu (ne aukstu) ūdeni;
- dodiet bērnam dzert aukstu ūdeni;
- nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.

- ķermeņa masa: Jums katru mēnesi jākontrolē sava bērna ķermeņa masa un, ja bērns pietiekami nepieņemas svarā, iespējami drīzāk jānodas pie ārsta. Zonegran nav ieteicams bērniem, kuru ķermeņa masa ir pārmērīgi maza vai kam ir slikta ēstgriba, tas jālieto piesardzīgi bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 20 kg;
- paaugstināts skābes līmenis asinīs un nierakmeņi: maziniet šos riskus, raugoties, lai Jūsu bērns dzertu pietiekami daudz ūdens un nelietotu kādas citas zāles, kas var veicināt nierakmeņu veidošanos (skatīt sadaļu „Citas zāles”). Ārsts Jūsu bērnam kontrolēs bikarbonātu līmeni asinīs un nieru darbību (skatīt arī 4. punktu).

Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 6 gadu vecumam, jo šai vecuma grupai nav zināms, vai iespējamais ieguvums ir lielāks par riskiem.

Citas zāles un Zonegran

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

- Pieaugušajiem Zonegran jālieto piesardzīgi, ja Jūs lietojat zāles, kas var izraisīt nierakmeņu veidošanos, piemēram, topiramātu un acetazolamīdu. Bērniem šāda kombinācija nav ieteicama.
- Zonegran var paaugstināt tādu zāļu kā digoksīna un hinidīna daudzumu asinīs, tāpēc var būt nepieciešams samazināt šo zāļu devu.
- Citas zāles, piemēram, fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitons un rifampicīns, var samazināt Zonegran daudzumu asinīs, kas var radīt nepieciešamību koriģēt Zonegran devu.

Zonegran kopā ar uzturu un dzērienu

Zonegran var lietot ēšanas reizēs vai neatkarīgi no tām.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, Zonegran lietošanas laikā un vienu mēnesi pēc tā lietošanas pārtraukšanas Jums jālieto atbilstoša kontracepcijas metode.

Ja plānojat grūtniecību, pirms kontracepcijas pārtraukšanas un pirms grūtniecības iestāšanās konsultējieties ar ārstu par iespēju pāriet uz citu piemērotu ārstēšanu. Ja Jums ir vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

Jūs nedrīkstat pārtraukt ārstēšanos bez apspriešanās ar savu ārstu. Jūs drīkstat lietot Zonegran grūtniecības laikā tikai tad, ja Jums to iesaka ārsts. Pētījumi rāda, ka bērniem, kuru mātes saņem pretepilepsijas zāles, ir paaugstināts iedzimto defektu risks. Iedzimtu defektu vai neiroloģiskās attīstības traucējumu (smadzeņu attīstības traucējumu) risks bērnam pēc Zonegran lietošanas grūtniecības laikā nav zināms.

Pētījums liecināja, ka mātēm, kuras grūtniecības laikā bija lietojušas zonisamīdu, dzima mazāki bērni nekā sagaidāms viņu dzimšanas vecumā salīdzinājumā ar bērniem, kas dzima ar lamotrigīna monoterapiju ārstētām mātēm. Pārliedzinieties, ka esat pilnībā informēta par riskiem un ieguvumiem, ko rada epilepsijas ārstēšana ar zonisamīdu grūtniecības laikā.

Nebarojiet bērnu ar krūti, kamēr lietojat Zonegran, kā arī vienu mēnesi pēc Zonegran lietošanas pārtraukšanas.

Klīniski dati par zonisamīda ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda fertilitātes rādītāju izmaiņas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Zonegran var ietekmēt koncentrēšanās spējas, spējas reaģēt/atbildēt un var izraisīt miegainību, īpaši ārstēšanas sākumā vai pēc devas palielināšanas. Ja Zonegran šādi ietekmē Jūs, esiet īpaši piesardzīgi, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus.

Svarīga informācija par kādu no Zonegran sastāvdaļām

Zonegran satur saulrieta dzeltenu FCF (E110) un alūra sarkano AC (E129)

Zonegran 100 mg cietās kapsulas satur dzeltenu krāsvielu, kuru sauc par saulrieta dzeltenu FCF (E110), un sarkano krāsvielu, kuru sauc par alūra sarkano AC (E129), kuras var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Zonegran satur sojas eļļu. Nelietojiet šīs zāles, ja Jums ir alerģija pret zemesriekstiem vai soju.

3. Kā lietot Zonegran

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā jāvaicā ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva pieaugušajiem

Ja lieto tikai Zonegran

- Sākusdeva ir 100 mg vienu reizi dienā.
- Šo devu ik pēc divām nedēļām var palielināt par maksimāli 100 mg.
- Ieteicamā deva ir 300 mg vienu reizi dienā.

Ja Zonegran lieto kopā ar citām pretepilepsijas zālēm

- Sākusdeva ir 50 mg dienā, kas jālieto divās vienādās 25 mg lielās devās.
- Šo devu ik pēc vienas līdz divām nedēļām var palielināt par maksimāli 100 mg.
- Ieteicamā dienas deva ir diapazonā no 300 mg līdz 500 mg.
- Daži cilvēki reaģē uz mazākām devām. Devu var palielināt lēnāk, ja Jums ir blakusparādības, Jūs esat gados vecāks cilvēks vai ja Jums ir nieru vai aknu darbības traucējumi.

Lietošana bērniem (6–11 gadus veciem) un pusaudžiem (12–17 gadus veciem), kuru ķermeņa masa ir vismaz 20 kg

- Sākusdeva ir 1 mg uz kg ķermeņa masas vienu reizi dienā.
- Šo devu ik pēc vienas līdz divām nedēļām var palielināt par 1 mg uz kg ķermeņa masas.
- Dienas ieteicamā deva ir 6–8 mg uz kg ķermeņa masas bērnam ar ķermeņa masu līdz 55 kg vai 300–500 mg, ja bērna ķermeņa masa ir lielāka par 55 kg (mazākā deva no šīm) vienu reizi dienā.

Piemērs. Ja bērna ķermeņa masa ir 25 kg, viņam pirmo nedēļu jālieto 25 mg vienreiz dienā, pēc tam katras nedēļas sākumā dienas deva jāpalielina par 25 mg, līdz tiek sasniegta dienas deva 150–200 mg.

Ja Jums liekas, ka Zonegran iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Zonegran kapsulas jānorij veselas, uzdzerot ūdeni.
- Nekošļājiet kapsulas.
- Zonegran var lietot vienu vai divas reizes dienā, kā norādījis ārsts.
- Ja lietojat Zonegran divas reizes dienā, puse no dienas devas ir jāiedzer no rīta un otra puse – vakarā.

Ja esat lietojis Zonegran vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Zonegran vairāk nekā noteikts, pasakiet to nekavējoties Jūsu aprūpētājam (radniekam vai draugam), ārstam vai farmaceitam, vai arī sazinieties ar tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu, ņemot zāles līdzi. Iespējams, ka Jūs sajūtīsiet miegainību vai zaudēsiet samaņu. Jums arī var būt slikta dūša, dedzinoša sajūta kuņģī, muskuļu raustīšanās, acu kustības, vājums, var palēnināties sirdsdarbība, kā arī pavājināties elpošana un nieru darbība. Nemēģiniet vadīt transportlīdzekli.

Ja esat aizmirsis lietot Zonegran

- Ja esat aizmirsis lietot devu, neuztraucieties: ieņemiet nākamo devu, kad pienāk tās lietošanas laiks.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Zonegran

- Zonegran ir zāles, kas paredzētas ilgstošai lietošanai. Nesamaziniet devu un nepārtrauciet zāļu lietošanu, ja vien ārsts nav Jums tā teicis.
- Ja ārsts iesaka pārtraukt Zonegran lietošanu, deva jāsamazina pakāpeniski, lai mazinātu papildu krampju lēkmju attīstības risku.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Zonegran pieder zāļu grupai (sulfanilamīdiem), kas var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas, smagus izsitumus uz ādas un izmaiņas asins sastāvā, kas ļoti reti var beigties letāli.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja:

- Jums ir grūti elpot, ir pietūkusi seja, lūpas vai mēle vai parādījušies smagi izsitumi uz ādas, jo šie simptomi var liecināt, ka Jums ir attīstījusies smaga alerģiska reakcija;
- Jums ir pārkaršanas pazīmes – augsta ķermeņa temperatūra, bet svīstat maz vai nemaz, ātra sirdsdarbība un elpošana, muskuļu krampji un apjukums;
- Jums rodas vēlēšanās sevi ievainot vai nonāvēt. Nedaudzi cilvēki, kas ir ārstēti ar pretepilepsijas zālēm, piemēram, Zonegran, ir jutuši vēlmi sevi ievainot vai nonāvēt;
- Jums ir sāpes muskuļos vai vājuma sajūta, jo šīs pazīmes var liecināt, ka Jums notiek patoloģiska muskuļu sabrukšana, kas var izraisīt nieru darbības traucējumus;
- Jums pēkšņi parādās sāpes mugurā vai vēderā, ir sāpes urinācijas (čurāšanas) laikā vai Jūs ievērojat, ka urīnam ir asins piejaukums, jo šīs pazīmes var liecināt, ka Jums ir izveidojušies nierakmeņi;
- Zonegran lietošanas laikā Jums attīstās redzes traucējumi, piemēram, sāpes acī vai neskaidra redze.

Pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu, ja:

- Jums ir parādījušies neizskaidrojami izsitumi uz ādas, jo tie var attīstīties smagākos izsitumos vai arī var sākties ādas lobīšanās;
- Jūs jūtaties neparasti noguris vai Jums ir paaugstināta temperatūra, sāpes kaklā, palielināti limfmezgli vai arī Jūs ievērojat, ka Jums daudz ātrāk veidojas zilumi, jo tas var nozīmēt, ka Jums ir mainījies asins sastāvs;
- Jums ir paaugstināta skābes līmeņa asinīs pazīmes – galvassāpes, miegainība, elpas trūkums, kā arī ēstgribas zudums. Ārstam tas, iespējams, būs jākontrolē vai jāārstē.

Ārsts var izlemēt, ka Jums jāpārtrauc Zonegran lietošana.

Biežāk novērotās Zonegran blakusparādības ir vieglā formā. Tās parādās pirmajā ārstēšanas mēnesī un parasti samazinās, turpinot ārstēšanu. 6–17 gadus veciem bērniem blakusparādības bija tādas pašas, kā aprakstītas tālāk, izņemot: plaušu karsoni, dehidratāciju, mazu svīšanu (bieži) un novirzes aknu enzīmu rādītājos (retāk).

Ļoti biežas blakusparādības (var attīstīties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- uzbudinājums, aizkaitināmība, apjukums, depresija;
- slikta muskuļu darbības koordinācija, reibonis, atmiņas pavājināšanās, miegainība, redzes dubultošanās;
- ēstgribas zudums, samazināts bikarbonātu (vielās, kas novērš asiņu paskābināšanos) daudzums asinīs.

Biežas blakusparādības (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- grūtības ar iemigšanu, dīvainas vai neparastas domas, trauksmes sajūta vai emocionāls stāvoklis;
- palēnināta domāšana, koncentrēšanās spēju zudums, runas traucējumi, nenormālas sajūtas uz ādas (tirpšana), trīce, netīšas acu kustības;
- nierakmeņi;
- izsitumi uz ādas, nieze, alerģiskas reakcijas, drudzis, nogurums, gripai līdzīgi simptomi, matu izkrišana;
- ekhimoze (neliels zilums, kas rodas, asinīm no bojāta asinsvada izplūstot ādā);
- ķermeņa masas samazināšanās, slikta dūša, gremošanas traucējumi, sāpes vēderā, caureja (šķidra vēdera izeja), aizcietējums;
- pēdu un kāju pietūkums.

Retākas blakusparādības (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- dusmas, agresija, domas par pašnāvību, pašnāvības mēģinājums;
- vemšana;
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- urīnceļu akmeņi;
- plaušu infekcija/iekaisums, urīnceļu infekcijas;
- zema kālija koncentrācija asinīs, konvulsijas/krampju lēkmes.

Ļoti retas blakusparādības (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem):

- halucinācijas, atmiņas zudums, koma, ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms (nespēja pakustēties, svīšana, drudzis, urīna nesaturēšana), *status epilepticus* (ilgstošas vai atkārtotas krampju lēkmes);
- elpošanas traucējumi, elpas trūkums, plaušu iekaisums;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (stipras sāpes vēderā vai mugurā);
- aknu darbības traucējumi, nieru mazspēja, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (atliekviela, ko nieres parasti izvada);
- smagi izsitumi uz ādas vai ādas lobīšanās (vienlaicīgi Jums var būt slikta pašsajūta vai drudzis);
- patoloģiska muskuļu sabrukšana (Jums var sāpēt muskuļi vai tiem var nebūt spēka), kas var izraisīt nieru darbības traucējumus;
- limfmezglu palielināšanās, izmaiņas asins sastāvā (asins šūnu skaita samazināšanās, kā dēļ var pieaugt infekciju attīstības risks, Jūs varat būt bāls, justies noguris vai Jums var būt drudzis un daudz vieglāk veidojas zilumi);
- svīšanas samazināšanās, pārkaršana;
- glaukoma – šķidruma nosprostošanās acī, kas izraisa spiediena paaugstināšanos acī. Iespējamās sāpes acī, neskaidra redze vai redzes pasliktināšanās, kas var būt glaukomas pazīmes.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Zonegran

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc „Derīgs līdz/EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt kapsulu, blistera vai kastītes bojājumu vai zālēm ir redzamas bojājuma pazīmes. Atdodiet zāļu iepakojumu atpakaļ farmaceutam.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zonegran satur

Zonegran aktīvā viela ir zonisamīds.

Zonegran 25 mg cietās kapsulas satur 25 mg zonisamīda. Zonegran 50 mg cietās kapsulas satur 50 mg zonisamīda. Zonegran 100 mg cietās kapsulas satur 100 mg zonisamīda.

- Citas sastāvdaļas ir: mikrokristāliskā celuloze, hidroģenēta augu eļļa (no sojas pupām) un nātrija laurilsulfāts.
- Kapsulas apvalks satur: želatīnu, titāna dioksīdu (E171), šellaku, propilēnglikolu, kālija hidroksīdu, melno dzelzs oksīdu (E172). Papildus 100 mg kapsulas apvalks satur saulrieta dzelzteni FCF (E110) un alūra sarkano (E129).

Svarīgu informāciju par sastāvdaļām – saulrieta dzelzteni FCF (E110) un alūra sarkano AC (E129), un hidroģenētu augu eļļu (no sojas pupām) – skatīt 2. punktā.

Zonegran ārējais izskats un iepakojums

- Zonegran 25 mg cietajām kapsulām ir balts necaurspīdīgs korpuss ar baltu necaurspīdīgu vāciņu un ar melnu tinti uzdrukāts uzraksts „ZONEGRAN 25”.
- Zonegran 50 mg cietajām kapsulām ir balts necaurspīdīgs korpuss ar pelēku necaurspīdīgu vāciņu un ar melnu tinti uzdrukāts uzraksts „ZONEGRAN 50”.
- Zonegran 100 mg cietajām kapsulām ir balts necaurspīdīgs korpuss ar sarkanu necaurspīdīgu vāciņu un ar melnu tinti uzdrukāts uzraksts „ZONEGRAN 100”.

Zonegran kapsulas ir iepakotas blisteros un kastītēs:

- 25 mg: 14, 28, 56 un 84 kapsulas;
- 50 mg: 14, 28, 56 un 84 kapsulas;
- 100 mg: 28, 56, 84, 98 un 196 kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Amdipharm Limited
3 Burlington Road,
Dublin 4, D04 RD68,
Īrija
e-pasts: medicalinformation@advanzpharma.com

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

България

Amdipharm Limited

Тел.: +44 (0) 208 588 9131

Česká republika

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Danmark

Amdipharm Limited

Tlf: +44 (0) 208 588 9131

Deutschland

Amdipharm Limited

Tel: +49 (0) 800 1840 212

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

Luxembourg/Luxemburg

Amdipharm Limited

Tél/Tel: +44 (0) 208 588 9131

Magyarország

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par zonisamīda PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

“Lietošana grūtniecības laikā” ir svarīgs potenciāls zonisamīda risks. Zonisamīdu nedrīkst lietot grūtniecības laikā vai sievietes reproduktīvā vecumā, kuras neizmanto efektīvu kontracepcijas metodi, ja vien tas nav absolūti nepieciešams un tikai tad, ja tiek uzskatīts, ka iespējamais ieguvums attaisno risku auglim. Klīniskie dati par iedzimtu anomāliju un neiroloģiskās attīstības traucējumu iespējamo risku saistībā ar zonisamīda lietošanu grūtniecības laikā ir ļoti ierobežoti, un šie riski joprojām nav zināmi. Pašreizējā zāļu informācijā ir norādīts, ka iespējamais zonisamīda lietošanas risks cilvēkiem grūtniecības laikā nav zināms, tomēr tajā nav īpaši norādīts uz iedzimtu anomāliju un neiroloģiskās attīstības traucējumu risku. Tiek uzskatīts, ka zāļu informācijai ir skaidri jāatspoguļo pašreizējās pieejamās zinātnes atziņas saistībā ar šiem iespējamiem riskiem, lai nodrošinātu, ka veselības aprūpes speciālisti un pacienti ir pietiekami informēti par to, kas ir zināms par riskiem, kas saistīti ar lietošanu grūtniecības laikā. Turklāt ir jāgroza riska mazināšanas pasākumi saistībā ar lietošanu sievietēm reproduktīvā vecumā un grūtniecības laikā, kas izklāstīti zāļu informācijā. Ņemot vērā prasību sievietēm reproduktīvā vecumā visā ārstēšanas laikā izmantot efektīvu kontracepciju un neskaidriības par risku auglim, kas saistīts ar lietošanu grūtniecības laikā, pirms ārstēšanas uzsākšanas jāapsver grūtniecības tests, lai izslēgtu grūtniecību, kā tas ir ieteicams citiem pretepilepsijas līdzekļiem. Turklāt zāļu informācijā ir skaidri jāatspoguļo, ka pretepilepsijas terapijas atkārtota izvērtēšana jāveic pirms bērna ieņemšanas un pirms kontracepcijas pārtraukšanas, kā arī produkta informācijā ir skaidri jāatspoguļo nepieciešamība pacientes ārstējošajam ārstam steidzami pārskatīt ārstēšanu, ja ir aizdomas vai apstiprināta grūtniecība. PRAC secināja, ka attiecīgi jāgroza zonisamīdu saturošu zāļu informācija.

CHMP piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par zonisamīdu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu zonisamīdu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.