

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zonegran 25 mg kapsuli ibsin

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 25 mg ta' zonisamide.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull kapsula iebsa fiha 0.75 mg ta' hydrogenated vegetable oil (mis-soyabean)

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

Korp opak abjad b'għatu opak abjad li fuqu hemm stampat "ZONEGRAN 25" bl-iswed.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Zonegran huwa indikat bħala:

- monoterapija fil-kura ta' puplesiji parzjali, bi jew mingħajr ġeneralizzazzjoni sekondarja, f'adulti b'epilessija ddiġanjostikata għall-ewwel darba (ara sezzjoni 5.1);
- terapija addizzjonali fil-kura ta' puplesiji parzjali, bi jew mingħajr ġeneralizzazzjoni sekondarja f'adulti, adolexxenti u tfal tal-età ta' 6 snin jew aktar.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija - Adulti

##### *Żieda fid-dożaġġ u manteniment*

Zonegran jista' jittiehed bħala monoterapija jew jiżdied mat-terapija eżistenti fl-adulti. Id-doża għandha tiġi ttitrata fuq il-bażi tal-effett kliniku. Żieda rakkomandata fid-dożaġġ u doži ta' manteniment qed jingħataw f'Tabella 1. Xi pazjenti, speċjalment dawk li ma jkunux jiehdu sustanzi li huma CYP3A4 *inducing agents*, jistgħu jirrispondu għal doži iktar baxxi.

##### *Meta tieqaf tiegħu Zonegran*

Meta l-kura b'Zonegran titwaqqaf, dan għandu jsir b'mod gradwali (ara sezzjoni 4.4). Fi studji kliniċi ta' pazjenti adulti, tnaqqis fid-doża ta' 100 mg f'intervalli ta' ġimgħa ntużaw b'aggustament fl-istess hin ma' mediċini antiepilettiċi oħrajn (fejn meħtieġ).

**Tabella 1 Adulti – žieda rakkomandata fid-dożagġ u kors ta’ manteniment**

<b>Kors ta’ Kura</b>	<b>Faži ta’ titrazzjoni</b>			<b>Doża Normali ta’ Manteniment</b>
<b>Monoterapija -</b> Pazjenti adulti ddijanjistikati għall- ewwel darba	<b>Ġimgħa 1 + 2</b>	<b>Ġimgħa 3 + 4</b>	<b>Ġimgħa 5 + 6</b>	300 mg kuljum (darba kuljum). Jekk ikun hemm bżonn ta’ doża oghla: žid f’intervalli ta’ ġimagħtejn f’inkrementi ta’ 100 mg sa massimu ta’ 500 mg.
	100 mg/kuljum (darba kuljum)	200 mg/kuljum (darba kuljum)	300 mg/kuljum (darba kuljum)	
<b>Terapija addizzjonali</b> - ma’ mediċini li jinduċu CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5)	<b>Ġimgħa 1</b>	<b>Ġimgħa 2</b>	<b>Ġimgħa 3 sa 5</b>	300 sa 500 mg kuljum (darba kuljum jew żewġ doži maqsuma).
	50 mg/kuljum (f’żewġ doži maqsuma)	100 mg/kuljum (f’żewġ doži maqsuma)	Żieda f’intervalli ta’ ġimgħa f’inkrementi ta’ 100 mg	
- mingħajr mediċini li jinduċu CYP3A4; jew b’indeboliment tal-kliewi jew tal- fwied	<b>Ġimgħa 1 + 2</b>	<b>Ġimgħa 3 + 4</b>	<b>Ġimgħa 5 sa 10</b>	300 sa 500 mg kuljum (darba kuljum jew żewġ doži maqsuma). Xi pazjenti jistgħu jirrispondu għal doži iktar baxxi.
	50 mg/kuljum (f’żewġ doži maqsuma)	100 mg/kuljum (f’żewġ doži maqsuma)	Żieda f’intervalli ta’ ġimagħtejn f’inkrementi ta’ sa 100 mg	

Rakkomandazzjonijiet dwar id-dożagġ ġenerali għal Zonegran f’popolazzjonijiet speċjali ta’ pazjenti

Popolazzjoni pedjatrika (6 snin jew aktar)

*Żieda fid-dożagġ u manteniment*

Zonegran irid jiżdied mat-terapija eżistenti għal pazjenti pedjatriċi li jkollhom 6 snin u aktar. Id-doża għandha tiġi ttitrata fuq il-baži tal-effett kliniku. Żieda fid-dożagġ u doži ta’ manteniment rakkomandati qed jingħataw f’Tabella 2. Xi pazjenti, speċjalment dawk li ma jkunux qed jieħdu mediċini li jinduċu CYP3A4, jistgħu jirrispondu għal doži iktar baxxi.

It-tobba għandhom jiġbdu l-attenzjoni ta’ pazjenti pedjatriċi u l-ġenituri tagħhom/dawk li jieħdu ħsiebhom dwar il-Kaxxa ta’ Allert tal-Pazjent (fil-fuljett ta’ tagħrif) dwar il-prevenzjoni ta’ aċċessjoni minhabba s-shana (ara sezzjoni 4.4: Popolazzjoni pedjatrika).

**Tabella 2 Popolazzjoni pedjatrika (6 snin u aktar) – zieda rakkomandata fid-dożagġ u kors ta’ manteniment**

Kors ta’ Kura	Fazi ta’ Titrazzjoni		Doża Normali ta’ Manteniment	
Terapija addizzjonali	Ġimgha 1	Ġimghat 2 sa 8	Pazjenti li jiżnu 20 sa 55 kg <sup>a</sup>	Pazjenti li jiżnu > 55 kg
- b’medicini li jinduċu CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5)	1 mg/kg/jum (darba kuljum)	Żid f’ <b>intervalli ta’ ġimgha</b> f’inkrementi ta’ 1 mg/kg	6 sa 8 mg/kg/jum (darba kuljum)	300 - 500 mg/jum (darba kuljum)
- mingħajr medicini li jinduċu CYP3A4	<b>Ġimgha 1 + 2</b> 1 mg/kg/jum (darba kuljum)	<b>Ġimghat ≥ 3</b> Żid f’ <b>intervalli ta’ ġimagħtejn</b> f’inkrementi ta’ 1 mg/kg	6 sa 8 mg/kg/jum (darba kuljum)	300 - 500 mg/jum (darba kuljum)

**Nota:**

- a. Biex tiżgura li tinzamm doża terapewtika, il-piż tat-tifel/tifla għandu jiġi mmonitorjat u d-doża għandha tiġi evalwata mill-ġdid mat-tibdil fil-piż li jseħħ sa piż massimu ta’ 55 kg. Il-kors ta’ doża hu ta’ 6-8 mg/kg/jum sa doża massima ta’ 500 mg/jum.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Zonegran fit-tfal tal-età li għandhom inqas minn 6 snin jew dawk li jiżnu inqas minn 20 kg ma ġewx stabbiliti.

Hemm dejta limitata minn studji kliniċi f’pazjenti b’piż tal-ġisem ta’ inqas minn 20 kg. Għalhekk, tfal li jkollhom minn 6 snin ’il fuq u b’piż tal-ġisem ta’ inqas minn 20 kg, għandhom jiġu kkurati b’kawtela.

Mhux dejjem ikun possibbli li tikseb b’mod preċiż id-doża kkalkulata mal-qawwiet tal-kapsula ta’ Zonegran disponibbli kummerċjalment. F’dawn il-każijiet, hu għalhekk rakkomandat li d-doża totali ta’ Zonegran għandha tiġi mqarrba ’l fuq jew ’l isfel għall-eqreb doża disponibbli li tista’ tintlaħaq mal-qawwiet tal-kapsula ta’ Zonegran disponibbli kummerċjalment (25 mg, 50 mg u 100 mg).

*Twaqqif tal-medicina*

Meta l-kura b’Zonegran tkun trid titwaqqaf, dan għandu jsir b’mod gradwali (ara sezzjoni 4.4). Fi studji kliniċi ta’ pazjenti pedjatriċi, it-titrazzjoni ’l isfel twettqet permezz ta’ tnaqqis fid-doża f’intervalli kull ġimgha f’inkrementi ta’ madwar 2 mg/kg (i.e. b’konformità mal-iskeda f’Tabella 3).

**Tabella 3 Popolazzjoni pedjatrika (6 snin u aktar) – skeda rakkomandata ta’ titrazzjoni ’l isfel**

Piż	Naqqas f’intervalli ta’ ġimgha f’inkrementi ta’:
20 – 28 kg	25 sa 50 mg/jum*
29 – 41 kg	50 sa 75 mg/jum*
42 – 55 kg	100 mg/jum*
>55 kg	100 mg/jum*

**Nota:**

- \* Id-doži kollha huma darba kuljum.

*Anzjani*

Għandha tingħata attenzjoni fil-bidu tal-kura f’pazjenti anzjani għax hemm tagħrif limitat dwar l-użu ta’ Zonegran f’dawn il-pazjenti. Dawk li jagħtu r-riċetta għandhom jikkunsidraw ukoll il-profil tas-sigurtà ta’ Zonegran (ara sezzjoni 4.8).

### Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Għandha tingħata attenzjoni fil-kura ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, għax hemm tagħrif limitat dwar l-użu f'dawn il-pazjenti u titrazzjoni iktar bil-mod ta' Zonegran tista' tkun meħtieġa. Minhabba li zonisamide u l-metaboliti tiegħu jitneħħew mill-kliewi, dan għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw insuffiċjenza renali jew fejn zieda sostnuta fil-kreatinina tas-serum li tkun klinikament sinifikanti, tkun osservata.

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, it-tneħħija mill-kliewi ta' dozi waħidhom ta' zonisamide kienet korrelata b'mod pożittiv mat-tneħħija tal-kreatinina. L-AUC tal-plażma ta' zonisamide żdiedet b'35% f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' < 20 ml/min.

### Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

L-użu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ma kienx studjat. Għalhekk, l-użu f'pazjenti b'indeboliment serju tal-fwied mhux rakkomandat. Għandha tingħata attenzjoni fil-kura ta' pazjenti b'indeboliment tal-fwied li jkun minn ħafif sa moderat, u titrazzjoni iktar bil-mod ta' Zonegran tista' tkun meħtieġa.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kapsuli ibsin ta' Zonegran huma għal użu orali.

### L-effett tal-ikel

Zonegran jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr l-ikel (ara sezzjoni 5.2).

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Ipersensittività għas-sustanza attiva, jew għal kwalunkwe eċċipjent elenkat fit-taqsim 6.1 jew sulfonamides.

Zonegran fih hydrogenated vegetable oil (mis-soyabean). Il-pazjenti ma jridux jiehdu dan il-prodott mediċinali jekk ikunu allergiċi għall-karawett jew għas-sojja.

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

### Raxx mhux spjegabbli

<b>Raxx serju jsehh b'rabta mat-terapija b'Zonegran, li jinkludi każijiet tas-sindrome ta' Stevens-Johnson.</b>
---

Trid tingħata konsiderazzjoni lit-twaqqif tal-kura b'Zonegran f'pazjenti li jiżviluppaw raxx li ma jkunx jista' jiġi spjegat b'mod ieħor. Il-pazjenti kollha li jiżviluppaw raxx meta jkunu qed jiehdu Zonegran, iridu jkunu ssorveljati mill-qrib, b'livelli addizzjonali ta' attenzjoni mogħtija lil dawg il-pazjenti li jkunu qed jirċievu mediċini antiepilettiċi fl-istess hin li jistgħu indipendentement jikkagunaw raxx tal-ġilda.

### Puplesiji li jseħhu meta tiegħu l-mediċina

Skont il-prattika klinika kurrenti, it-twaqqif ta' Zonegran f'pazjenti li jkollhom l-epilessija, irid isir permezz ta' tnaqqis gradwali tad-doża, biex titnaqqas il-possibbiltà ta' puplesiji meta titwaqqaf il-mediċina. M'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar it-twaqqif ta' mediċini antiepilettiċi oħra mogħtija fl-istess hin għaladarba jkun inkiseb il-kontroll b'Zonegran fis-sitwazzjoni *add-on*, sabiex tilhaq il-monoterapija b'Zonegran. Għalhekk, it-twaqqif fl-istess hin ta' prodotti mediċinali antiepilettiċi, irid isir bl-attenzjoni.

## Reazzjonijiet ta' sulphonamide

Zonegran hu derivattiv ta' benzisoxazole li fih grupp ta' sulphonamide. Reazzjonijiet avversi serji bbażati fuq l-immunità li huma assoċjati ma' prodotti mediċinali li fihom grupp sulphonamide jinkludu raxx, reazzjoni allergika u disturbi maġġuri ematoloġiċi, li jinkludu anemija aplastika, li b'mod rari hafna jistgħu jkunu fatali.

Każijiet ta' agranuloċitozi, trombocitopenija, lewkopenija, anemija aplastika, pancitopenija u lewkoċitozi kienu rrapportati. Hemm tagħrif inadegwat biex tiġi evalwata r-relazzjoni, jekk hemm, bejn id-doża u t-tul ta' żmien tal-kura u dawn l-avvenimenti.

## Mijopija akuta u glawkoma tat-tip *angle closure* sekondarja

Ġie rrapportat sindrome li jikkonsisti f' mijopija akuta u glawkoma tat-tip *angle closure* sekondarja f'pazjenti adulti u pedjatriċi li kienu qed jirċievu zonisamide. Is-sintomi jinkludu l-bidu akut ta' tnaqqis fiċ-ċarezza tal-vista u/jew uġiġh okulari. Is-sejbiet oftalmoloġiċi jistgħu jinkludu mijopija, tnaqqis tal-kompartiment anterjuri, u iperemija (hmura) okulari u żieda fil-pressjoni intraokulari. Dan is-sindrome jista' jkun assoċjat ma' effuzjoni supraċiljari li tirriżulta fl-ispostament anterjuri tal-lenti u tal-iris, bi glawkoma tat-tip *angle closure* sekondarja. Is-sintomi jistgħu jseħħu fi żmien minn ftit sigħat sa ġimgħat mill-bidu tat-terapija. Il-kura tinkludi l-waqfien ta' zonisamide, kemm jista' jkun malajr possibbli fil-ġudizzju tat-tabib kuranti, u miżuri adattati biex titnaqqas il-pressjoni intraokulari. Pressjoni intraokulari għolja ta' kwalunkwe etjoloġija, jekk tithalla mhux ikkurata, tista' twassal għal kumplikazzjonijiet serji li jinkludu t-telf permanenti tal-vista. Għandu jkun hemm kawtela meta wiehed jikkura pazjenti b' zonisamide li jkollhom storja medika ta' disturbi fl-għajnejn.

## Formazzjoni ta' ħsieb u mġiba biex jitwettaq suwiċidju

Ħsibijiet u mġiba suwiċidali ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'sustanzi antiepilettiċi għal diversi indikazzjonijiet. Metaanalizi ta' provi każwali u kkontrollati bi placebo bi prodotti mediċinali antiepilettiċi wrew riskju kemmxejn ogħla ta' ħsibijiet u mġiba suwiċidali. Il-mekkanizmu ta' dan ir-riskju mhux magħruf u t-tagħrif disponibbli ma jeskludix il-possibbiltà ta' riskju ogħla għal Zonegran.

Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' ħsibijiet u mġiba suwiċidali u kura xierqa għandha tiġi kkunsidrata. Il-pazjenti (u l-persuni fdati bil-kura tal-pazjenti) għandhom jingħataw parir sabiex ifittxu parir mediku jekk jibdeu jidhru sinjali ta' ħsibijiet jew imġiba suwiċidali.

## Ġebel fil-kliewi

Xi pazjenti, speċjalment dawk bi predispożizzjoni għal nefrolitijasi, jistgħu jkunu f'riskju ogħla għal formazzjoni ta' ġebel fil-kliewi u sinjali u sintomi assoċjati bħal kolika tal-kliewi, uġiġh tal-kliewi jew uġiġh fil-ġenb tal-ġisem. In-nefrolitijasi tista' twassal għal ħsara kronika tal-kliewi. Fatturi ta' riskju għal nefrolitijasi jinkludu l-formazzjoni ta' ġebel fil-passat, storja medika familjari ta' nefrolitijasi u iperkalċijurija. L-ebda wiehed minn dawn il-fatturi ta' riskju ma jistgħu jwassru b'mod affidabbli l-formazzjoni ta' ġebel matul il-kura b' zonisamide. Flimkien ma' dan, pazjenti li jkunu qed jieħdu mediċini oħrajn marbuta ma' nefrolitijasi, jistgħu jkunu f'riskju ogħla. Li wiehed iżid il-fluwidu li jittiehed u t-tneħħija tal-awrina, jista' jgħin biex inaqqas ir-riskju tal-formazzjoni tal-ġebbla, partikularment f'dawk il-persuni b'fatturi ta' riskju li jippreddisponuhom.

## Aċidozi metabolika

Aċidozi metabolika iperkloremika, bi spazju mhux anjoniku (i.e. tnaqqis fil-livell ta' bicarbonate fis-serum taht il-firxa normali ta' riferiment fin-nuqqas ta' alkalozji respiratorja kronika) hi assoċjata mat-trattament ta' Zonegran. Dan l-aċidozi metabolika tiġi kkawżata b'telf ta' bicarbonate mill-kliewi minhabba l-effett impeditorju ta' zonisamide fuq carbonic anhydrase. Dan l-iżbilanċ elettrolitiku ġie osservat bl-użu ta' Zonegran fi provi kliniċi bi placebo bħala kontroll u fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq. Generalment, aċidozi metabolika indotta b' zonisamide isseħħ kmieni fit-trattament għalkemm

kazijiet jistgħu jseħħu fi kwalunkwe hin waqt it-trattament. L-ammonti li bihom il-bicarbonate jonqos ġeneralment huma ħfief - moderati (tnaqqis medju ta' madwar 3.5 mEq/l f' doži ta' 300 mg kuljum fl-adulti); b' mod rari pazjenti għandhom mnejn jesperjenzaw tnaqqis aktar sever. Kundizzjonijiet jew terapiji li jippreddisponu għal aċidoži (bħal mard tal-kliewi, disturb respiratorji severi, stat epilettiku, dijarea, intervent kirurġiku, dieta ketoġenika, jew prodotti mediċinali) jistgħu jkunu addittivi għall-effetti ta' zonisamide li jbxaxx l-bicarbonate.

Ir-risku ta' aċidoži metabolika indotta minn zonisamide tidher li hi aktar frekwenti u severa f' pazjenti iżgħar fl-età. Evalwazzjoni xierqa u monitoraġġ tal-livelli ta' bicarbonate fis-serum għandhom isiru f' pazjenti fuq zonisamide li għandhom kundizzjonijiet fl-isfond li jistgħu jżidu r-riskju ta' aċidoži, f' pazjenti li qegħdin f' riskju oġġla ta' konsegwenzi avversi ta' aċidoži metabolika u f' pazjenti b' sintomi li jissuġġerixxu aċidoži metabolika. Jekk l-aċidoži metabolika tiżviluppa u tippersisti, konsiderazzjoni għandha tingħata sabiex titnaqqas id-doża jew jitwaqqaf Zonegran (bi twaqqif jew tnaqqis gradwali tad-doża terpewtika) għax tista' tiżviluppa osteopenija. Jekk tittiehed deċiżjoni sabiex pazjent jtkompla fuq Zonegran fid-dawl ta' aċidoži persistenti, trattament b'alkali għandu jiġi kkunsidrat.

Aċidoži metabolika tista' potenzjalment twassal għal iperammonemja, li giet irrappurtata flimkien ma' jew mingħajr enċefalopatija waqt il-kura b' zonisamide. Ir-riskju ta' iperammonemja jista' jkun oġġla f' pazjenti li jkunu qed jieħdu mediċini oħra fl-istess hin li jistgħu jikkawżaw l-iperammonemja (eż. valproate), jew li għandhom disturb fiċ-ċiklu tal-urea sottostanti jew li għandhom tnaqqis fl-attività mitokondrijali epatika. F' pazjenti li jiżviluppaw letargija jew bidliet fl-istat mentali mingħajr l-ebda spjegazzjoni waqt il-kura b' zonisamide, huwa rakkomandat li tiġi kkunsidrata l-enċefalopatija iperammonemika u li jitkejlu l-livelli tal-ammonja.

Zonegran għandu jintuża bl-attenzjoni f' pazjenti adulti li jkunu qed jiġu kkurati fl-istess hin bl-inibituri ta' carbonic anhydrase bħal topiramate jew acetazolamide, għax hemm huma informazzjoni insuffiċjenti biex tiġi eskluża interazzjoni farmakodinamika (ara wkoll sezzjoni 4.4 Popolazzjoni pedjatrika u sezzjoni 4.5).

#### Aċċessjoni kkawżata mis-šhana

Kazijiet ta' nuqqas ta' għaraq u temperatura tal-ġisem għolja kienu rrappurtati primarjament f' pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.4 Popolazzjoni pedjatrika għal twissija šhiħa). Għandha tingħata attenzjoni fl-adulti meta tingħata riċetta għal Zonegran ma' prodotti mediċinali oħrajn li jippreddisponu lil pazjenti għal mard assoċjat mas-šhana; dawn jinkludu inibituri ta' carbonic anhydrase u prodotti mediċinali b' attività antikolinergika (ara wkoll sezzjoni 4.4 Popolazzjoni pedjatrika).

#### Pankreatite

F' pazjenti li jkunu qed jieħdu Zonegran li jiżviluppaw is-sinjali u s-sintomi kliniċi tal-pankreatite, hu rakkomandat li l-livelli ta' lipase u amylase tal-frixa jkunu mmonitorjati. Jekk il-pankreatite tkun evidenti, u fl-assenza ta' xi kawża oħra ovvja, hu rakkomandat li jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' Zonegran, u tinbeda kura adattata.

#### Rabdomijoloži

F' pazjenti li jkunu qed jieħdu Zonegran, li jiżviluppaw ugiġħ u/jew dgħufija severi, flimkien mad-deni, jew mingħajru, hu rakkomandat li l-markaturi tal-ħsara tal-muskoli jkunu evalwati, li jinkludu l-livelli tas-serum creatine phosphokinase u aldolase. Jekk dawn ikunu għolja, fl-assenza ta' kawża oħra ovvja, bħal trawma jew puplesija *grand mal*, hu rakkomandat li t-twaqqif tal-kura b' Zonegran jiġi kkunsidrat, u li tinbeda l-kura adattata.

#### Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw kontraċettiv effettiv matul il-kura b' Zonegran, u għal xahar wara t-twaqqif tal-kura (ara sezzjoni 4.6). Zonegran ma jridx jintuża f' nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma

jkunux qed jużaw kontraċettivi effettivi hliet meta jkun hemm bżonn b'mod ċar, u biss jekk il-benefiċċju potenzjali jkun ikkunsidrat li jiġġustifika r-riskju għall-fetu. Parir mediku mingħand speċjalista għandu jingħata lil nisa ittrattati b'zonisamide li jistgħu joħroġu tqal. Il-mara għandha tkun kompletament informata u tifhem dwar l-effetti possibbli ta' Zonegran fuq il-fetu, u dawn ir-riskji għandhom jiġu diskussi mal-pazjenta fir-rigward tal-benefiċċji qabel tinbeda l-kura. Qabel ma tinbeda l-kura b'Zonegran f'mara li jista' jkollha t-tfal, għandu jiġi kkunsidrat test tat-tqala. Nisa li jkunu qed jippjanaw li joħroġu tqal għandhom jiltaqgħu mal-ispeċjalisti tagħhom biex jevalwaw mill-ġdid il-kura b'Zonegran u li jikkunsidraw l-għażliet terapewtiċi oħra qabel il-konċepiment u qabel ma titwaqqaf il-kontraċezzjoni. Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom immedjatement jekk toħroġu tqila jew taħseb li tista' tkun tqila u tkun qed tiehu Zonegran. It-tobba li jkunu qed jikkuraw il-pazjenti b'Zonegran għandhom jiżguraw li pazjenti jkunu infurmati b'mod sħiħ dwar il-ħtieġa li jużaw kontraċezzjoni effettiva adattata, u għandhom jużaw ġudizzju kliniku meta jagħmlu evalwazzjoni ta' jekk il-kontraċettivi orali (OCs), jew id-dożi tal-komponenti tal-OC, humiex ibbażati b'mod adegwat fuq is-sitwazzjoni klinika tal-pazjent individwali.

### Piż tal-ġisem

Zonegran jista' jikkawża telf ta' piż. Suppliment tad-dieta jew żieda fl-ammont ta' ikel jistgħu jiġu kkunsidrati jekk il-pazjent ikun qed jitlef il-piż jew ikollu piż baxx waqt li jkun qed jiehu din il-medicina. Jekk iseħh telf sostanzjali fil-piż, it-twaqqif ta' Zonegran għandu jiġi kkunsidrat. It-telf ta' piż hu potenzjalment iktar serju fit-tfal (ara sezzjoni 4.4. Popolazzjoni pedjatrika).

### Popolazzjoni pedjatrika

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet imsemmija hawn fuq japplikaw ukoll għal pazjenti adolexxenti u pedjatriċi. It-twissijiet u l-prekawzjonijiet imsemmija hawn taht huma iktar rilevanti għal pazjenti pedjatriċi u adolexxenti.

### Accessjoni kkawżata mis-shana u deidratazzjoni

#### Prevenzjoni ta' shana eċċessiva u deidratazzjoni fit-tfal

Zonegran jista' jikkawża li t-tfal joħroġilhom inqas għaraq u li jishnu żżejjed, u jekk it-tifel/tifla ma jiġux ikkurati, dan jista' jwassal għal hsara fil-moħh u mewt. It-tfal huma l-aktar f'riskju speċjalment f'temp shun hafna.

Meta tifel/tifla jkunu qed jieħdu Zonegran:

- It-tifel/tifla għandhom iżommu ruħhom friski speċjalment f'temp shun hafna
- It-tifel/tifla għandhom jevitaw eżerċizzju fiżiku strapazzuż speċjalment meta t-temp ikun shun
- It-tifel/tifla għandhom jixorbu hafna ilma kiesaħ
- It-tifel/tifla m'għandhomx jieħu kwalunkwe minn dawn il-medicini:

inibituri ta' carbonic anhydrase (bħal topiramate u acetazolamide), u medicini antikolinergici (bħal clomipramine, hydroxyzine, diphenhydramine, haloperidol, imipramine and oxybutynin).

#### **JEKK ISSEHH XI WAHDA MINN DAWN LI ĠEJJIN, IT-TIFEL/TIFLA JEHTIEĠU ATTEZZJONI MEDIKA URGENTI:**

Il-ġilda tinħass shuna hafna bi ftit jew xejn għaraq, jew it-tifel/tifla jsiru konfużi jew ikollhom bugħawwieġ tal-muskoli, jew it-taħbit tal-qalb jew in-nifs tat-tifel/tifla jsiru mgħaġġlin.

- Hu lit-tifel/tifla f'post frisk u fid-dell
- Żomm il-ġilda tat-tifel/tifla friska bl-ilma
- Agħti lit-tifel/tifla ilma kiesaħ biex jixorbuh

Każijiet ta' nuqqas ta' għaraq u temperatura tal-ġisem għolja ġew irrappurtati primarjament f'pazjenti pedjatriċi. Accessjoni kkawżata mis-shana li teħtieġ kura fl-isptar kienet iddijanostikata f'xi każijiet. Accessjoni kkawżata mis-shana li teħtieġ kura fl-isptar u li twassal għall-mewt ġiet irrappurtata. Il-biċċa l-kbira tar-rapporti seħħew matul perjodi ta' temp shun. It-tobba għandhom jiddiskutu mal-



pazjenti u ma' dawk li jieħdu hsiebhom dwar is-severità potenzjali ta' aċċessjoni minhabba s-šhana, sitwazzjonijiet li fihom tista' tiġi kkawżata, kif ukoll l-ażżjoni li għandha tittiehed fil-każ ta' xi sinjali jew sintomi. Il-pazjenti jew dawk li jieħdu hsiebhom iridu jiġu mwissija biex joqogħdu attenti u jżommu l-pazjent idratat kif suppost, u biex jevitaw l-esponiment għal temperaturi eċċessivi u eżerċizzju fiżiku strapazzuż, skont il-kundizzjoni tal-pazjent. Dawk li jagħtu riċetta għandhom jiġbdu l-attenzjoni ta' pazjenti pedjatriċi u l-ġenituri tagħhom/dawk li jieħdu hsiebhom dwar il-pariri fil-Fuljett ta' Tagħrif fuq il-prevenzjoni ta' aċċessjoni minhabba s-šhana u šhana eċċessiva fit-tfal kif ipprovdut. Fil-każ ta' sinjali jew sintomi ta' deidratazzjoni, oligoidrozi, jew temperatura tal-ġisem għolja, it-twaqqif ta' Zonegran għandu jiġi kkunsidrat.

Zonegran m'għandux jintuża bħala komedikazzjoni f'pazjenti pedjatriċi ma' prodotti mediċinali oħrajn li jippreddisponu lil pazjenti għal disturbi assoċjati mas-šhana; dawn jinkludu inibituri ta' carbonic anhydrase u prodotti mediċinali b'attività antikolinergika.

#### *Piż tal-ġisem*

Telf ta' piż li jwassal għal deterjorament tal-kundizzjoni ġenerali u li persuna ma tiħux medikazzjoni kontra l-epilessija, ġew assoċjati ma' riżultat fatali (ara sezzjoni 4.8). Zonegran mhuwiex rakkomandat għal pazjenti pedjatriċi li għandhom piż baxx (definizzjoni skont il-kategoriji ta' BMI aġġustati għall-età tal-WHO) jew li jkollhom nuqqas ta' aptit.

L-inċidenza ta' tnaqqis piż tal-ġisem hi konsistenti fil-gruppi kollha ta' età (ara sezzjoni 4.8); madankollu, minhabba s-severità potenzjali ta' telf ta' piż fit-tfal, il-piż għandu jiġi mmonitorjat f'din il-popolazzjoni. Supplement tad-dieta jew zieda fit-tehid tal-ikel għandhom jiġu kkunsidrati jekk il-pazjent ma jkunx qed iżid fil-piż skont iċ-charts tat-tkabbir, inkella Zonegran għandu jitwaqqaf.

Hemm dejta limitata minn studji kliniċi f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 20 kg. Għalhekk, tfal li jkollhom minn 6 snin 'il fuq u b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 20 kg, għandhom jiġu kkurati b'kawtela. L-effett fit-tul ta' telf ta' piż fil-popolazzjoni pedjatrika fuq it-tkabbir u l-iżvilupp mhuwiex magħruf.

#### *Aċidozi metabolika*

Ir-riskju ta' aċidozi metabolika kkaġunata minn zonisamide jidher li hu iktar frekwenti u sever f'pazjenti pedjatriċi u adolexxenti. Evalwazzjoni adattata u monitoraġġ tal-livelli ta' bicarbonate fis-serum għandhom jitwettqu f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.4 - Aċidozi metabolika għal twissija šhiha; ara sezzjoni 4.8 għal inċidenza ta' bicarbonate baxx). L-effett fit-tul ta' livelli baxxi ta' bicarbonate fuq it-tkabbir u l-iżvilupp mhuwiex magħruf.

Zonegran m'għandux jintuża bħala komedikazzjoni f'pazjenti pedjatriċi ma' inibituri oħrajn ta' carbonic anhydrase bħal topiramate u acetazolamide (ara sezzjoni 4.5).

#### *Ġebel fil-kliewi*

Ġebel fil-kliewi seħħ f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.4 Ġebel fil-kliewi għal twissija šhiha). Xi pazjenti, speċjalment dawk bi predispożizzjoni għal nefrolitijasi, jistgħu jkunu f'riskju oġġla għal formazzjoni ta' ġebel fil-kliewi u sinjali u sintomi assoċjati bħal kolika tal-kliewi, uġiġħ tal-kliewi jew uġiġħ fil-ġenb tal-ġisem. In-nefrolitijasi tista' twassal għal ħsara kronika tal-kliewi. Fatturi ta' riskju għal nefrolitijasi jinkludu l-formazzjoni ta' ġebel fil-passat, storja medika familjari ta' nefrolitijasi u iperkalċijurija. L-ebda wieħed minn dawn il-fatturi ta' riskju ma jistgħu jbassru b'mod affidabbli l-formazzjoni ta' ġebel matul il-kura b'zonisamide.

Li wieħed iżid il-fluwidu li jittiehed u t-tneħħija tal-awrina, jista' jgħin biex inaqqas ir-riskju tal-formazzjoni tal-ġebbla, partikularment f'dawk il-persuni b'fatturi ta' riskju li jippreddisponuhom. Ultrasound tal-kliewi għandu jitwettaq fid-diskrezzjoni tat-tabib. F'każ li jinstab ġebel fil-kliewi, Zonegran għandu jitwaqqaf.

#### *Disfunzjoni tal-fwied*

Zieda fil-livelli ta' parametri epatobiljari bħal alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyltransferase (GGT) u bilirubina, seħħew f'pazjenti pedjatriċi u adolexxenti, mingħajr l-ebda andament konsistenti fl-osservazzjonijiet tal-valuri oġġla mil-limitu ta'

fuq tan-normal. Madankollu, jekk jiġi ssuspettat avveniment epatiku, il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi evalwata, u t-twaqqif ta' Zonegran għandu jiġi kkunsidrat.

#### *Konjizzjoni*

Indeboliment konoxxittiv f'pazjenti affettwati minn epilessija ġie assoċjat mal-patoloġija diġà eżistenti u/jew l-ġhoti ta' kura antiepilettika. Fi studju dwar zonisamide ikkontrollat bi placebo li sar fuq pazjenti pedjatriċi u adolexxenti, il-proporzjon ta' pazjenti b'indeboliment konoxxittiv kien numerikament akbar fil-grupp ta' zonisamide meta mqabbel mal-grupp tal-placebo.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

##### *L-effett ta' Zonegran fuq l-enzimi ta' cytochrome P450*

Studji *in vitro* bl-użu ta' mikrożomi tal-fwied uman juru ftit jew xejn (<25%) inibizzjoni ta' *cytochrome isozymes* P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 jew 3A4 f'livelli ta' zonisamide ta' madwar id-doppju jew iktar mill-konċentrazzjonijiet mhux imwaħħlin fis-serum li huma klinikament rilevanti. Għalhekk, Zonegran mhux mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħrajn permezz ta' mekkanizmi medjati minn *cytochrome* P450, kif muri għal carbamazepine, phenytoin, ethinylestradiol u desipramine *in vivo*.

##### *Il-potenzjal għal Zonegran li jaffettwa prodotti mediċinali oħrajn*

###### *Prodotti mediċinali antiepilettici*

F'pazjenti epilettici, id-dożaġġ fl-istat fiss b'Zonegran ma rriżulta fl-ebda effetti farmakokinetiċi li kienu klinikament rilevanti fuq carbamazepine, lamotrigine, phenytoin, jew sodium valproate.

###### *Kontraċettivi orali*

Fi studji kliniċi f'persuni b'saħħithom, id-dożaġġ fl-istat fiss b'Zonegran ma affettwax il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' ethinylestradiol jew norethisterone f'kontraċezzjoni orali kombinata.

###### *Inibituri ta' carbonic anhydrase*

Zonegran għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti adulti li jiġu kkurati b'mod konkomitanti b'impedituri ta' carbonic anhydrase bħal topiramate u acetazolamide, peress li m'hemmx biżżejjed informazzjoni li tista' teskludi xi interazzjoni farmakodinamika possibbli (ara sezzjoni 4.4).

Zonegran m'għandux jintuża bħala komedikazzjoni f'pazjenti pedjatriċi ma' inibituri oħrajn ta' carbonic anhydrase bħal topiramate u acetazolamide (ara sezzjoni 4.4 Popolazzjoni pedjatrika).

###### *Substrati ta' P-gp*

Studju *in vitro* juri li zonisamide hu inibitur dgħajjed ta' P-gp (MDR1) b'IC<sub>50</sub> ta' 267 µmol/l u hemm il-potenzjal teoretiku li zonisamide jaffettwa l-farmakokinetika ta' sustanzi li huma substrati ta' P-gp. L-attenzjoni hi rakkomandata meta tibda jew twaqqaf il-kura b'zonisamide jew meta tibdel id-doża ta' zonisamide f'pazjenti li qed jirċievu wkoll prodotti mediċinali li huma substrati ta' P-gp (eż. digoxin, quinidine).

##### *Interazzjonijiet potenzjali tal-prodotti mediċinali li jaffettwaw Zonegran*

Fi studji kliniċi, l-ġhoti flimkien ta' lamotrigine ma kellu l-ebda effett apparenti fuq il-farmakokinetika ta' zonisamide. Il-kombinazzjoni ta' Zonegran ma' prodotti mediċinali oħrajn li tista' twassal għal urolitjasi, tista' tkabbar ir-riskju li jiżviluppa ġebel fil-kliwi; għalhekk l-ġhoti fl-istess hin ta' prodotti mediċinali bħal dawn għandu jiġi evitat.

Zonisamide hu metabolizzat parzjalment minn CYP3A4 (*reductive cleavage*), u wkoll minn N-acetyl-transferases u konjugazzjoni ma' glucuronic acid; għalhekk, sustanzi li jistgħu jikkagunaw jew jinibixxu dawn l-enzimi, jistgħu jaffettwaw il-farmakokinetika ta' zonisamide:

- Induzzjoni tal-enzimi: L-esponiment għal zonisamide hi iktar baxxa f'pazjenti epilettici li jkunu qed jirċievu sustanzi li huma CYP3A4 *inducing agents* bħal phenytoin, carbamazepine, u phenobarbitone. Dawn l-effetti x'aktarx li mhumiex ser ikunu ta' rilevanza klinika meta Zonegran jiżdied mat-terapija eżistenti; madankollu, jista' jsehh tibdil fil-konċentrazzjonijiet ta' zonisamide jekk l-użu fl-istess hin ta' mediċini antiepilettici jew prodotti mediċinali oħrajn li jinduċu CYP3A4 jitwaqqfu, isirilhom aġġustament fid-doża jew jiġu introdotti, u aġġustament fid-doża ta' Zonegran jista' jkun meħtieġ. Rifampicin hu *inducer* qawwi ta' CYP3A4. Jekk l-għoti flimkien hu meħtieġ, il-pazjent għandu jkun immonitorjat mill-qrib, u d-doża ta' Zonegran u ta' substrati oħrajn ta' CYP3A4 tkun aġġustata skont il-bżonn.
- Inibizzjoni ta' CYP3A4: Ibbażat fuq informazzjoni klinika, inibituri magħrufa speċifiċi u mhux speċifiċi ta' CYP3A4 jidher li m'għandhom l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-parametri tal-esponiment farmakokinetiku ta' zonisamide. Id-dożaġġ fl-istat fiss ta' jew ketoconazole (400 mg/kuljum) jew cimetidine (1200 mg/kuljum) ma kellu l-ebda effetti klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' zonisamide mogħtija lil persuni b'saħħithom. Għalhekk, it-tibdil fid-dożaġġ ta' Zonegran m'għandux ikun meħtieġ meta jingħata flimkien ma' inibituri magħrufa ta' CYP3A4.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'Zonegran u sa xahar wara it-trattament.

Zonegran ma jridx jintuża f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jkunux qed jużaw kontraċettiv effettiv hlief meta jkun hemm bżonn b'mod ċar, u biss jekk il-benefiċċju potenzjali jkun ikkunsidrat li jiġġustifika r-riskju għall-fetu. Parir mediku minghand speċjalista għandu jingħata lil nisa kkurati b'zonisamide li jistgħu joħorġu tqal. Il-mara għandha tkun infurmata bis-shiħ u tifhem l-effetti possibbli ta' Zonegran fuq il-fetu u dawn ir-riskji għandhom jiġu diskussi mal-pazjenta fir-rigward tal-benefiċċji qabel ma tibda l-kura. Testijiet tat-tqala f'nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jiġu kkunsidrati qabel ma tinbeda kura b'zonisamide. Nisa li jkunu qed jippjanaw li joħorġu tqal għandhom jiltaqgħu mal-ispeċjalisti tagħhom biex jevalwaw mill-ġdid il-kura b'zonisamide u li jikkunsidraw l-għażliet terapewtiċi oħra qabel il-konċepiment u qabel ma titwaqqaf il-kontraċezzjoni.

Bħal fil-każ tal-mediċini kollha kontra l-epilessija, it-twaqqif f'daqqa ta' zonisamide għandu jiġi evitat, għax dan jista' jwassal għal attackki ta' epilessija mhux mistennija li jista' jkollhom konsegwenzi serji għall-mara u għat-tarbija mhux imwiolda. Ir-riskju ta' difetti tat-twelid jiżdied b'fattur ta' minn 2 sa 3 fit-trabi ta' ommijiet ikkurati bi prodott mediċinali kontra l-epilessija. L-iktar difetti li kienu rrapportati b'mod frekwenti huma difetti ta' qsim fix-xufftejn, malformazzjonijiet kardjovaskulari u difett fit-tubi newrali. Terapija bi prodotti mediċinali multipli kontra l-epilessija tista' tiġi assoċjata ma' riskju oghla ta' malformazzjonijiet kongenitali milli minn terapija bi prodott wieħed (monoterapija).

#### Tqala

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' Zonegran f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Fl-umani ir-riskju potenzjali ta' malformazzjonijiet kongenitali maġġuri u disturbi tal-iżvilupp newroloġiku mhux magħruf.

Dejta minn studju tar-registru jissuġġerixxi zieda fil-proporzjon ta' trabi li jitwiieldu b'piz tat-twelid baxx (LBW, low birth weight), qabel iż-żmien jew li jkun żgħar għall-età ġestazzjonali (SGA, small for gestational age). Dawn iż-żidiet huma minn madwar 5% sa 8% għal LBW, minn madwar 8% sa

10% għal twelid qabel iż-żmien, u minn madwar 7% sa 12% għal SGA, kollha pparagunati ma' ommijiet ikkurati b'lamotrigine wahdu.

Zonegran m'għandux jingħata waqt it-tqala hliet meta hemm bżonn speċifiku u biss jekk il-benefiċċju potenzjali jkun ikkunsidrat li jiġġustifika r-riskju lill-fetu. Jekk tingħata riċetta għal Zonegran, matul it-tqala, il-pazjenti għandhom ikunu infurmati b'mod sħiħ dwar il-ħsara potenzjali lill-fetu, u l-użu tal-inqas doża effettiva hu rakkomandat flimkien ma' monitoraġġ bl-attenzjoni.

### Treddiġh

Zonisamide hu eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem; il-koncentrazzjoni fil-ħalib tas-sider hi simili għall-plażma tal-omm. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddiġh jew twaqqafx it-trattament b'Zonegran. Minħabba ż-żmien twil li zonisamide idum fil-ġisem, it-treddiġh m'għandux jitkompla sa xahar wara li t-terapija b'Zonegran tkun tlestiet.

### Fertilità

M'hemm l-ebda dejta klinika disponibbli dwar l-effetti ta' zonisamide fuq il-fertilità tal-bniedem. Studji fl-annimali wrew tibdil fil-parametri tal-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-kapaċità ta' sewqan u thaddim ta' magni. Madankollu, peress li xi pazjenti jista' jkollhom nġhas jew diffikultà biex jikkoncentraw, partikularment kmieni fil-kura jew wara zieda fid-doża, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex joqogħdu attenti waqt attivitajiet li jehtieġu grad għoli ta' attenzjoni; eż., sewqan jew it-thaddim ta' magni.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Zonegran ingħata lil iktar minn 1,200 pazjent fi studji kliniċi, li iktar minn 400 minnhom irċivew Zonegran għal mill-inqas sena. Flimkien ma' dan, kien hemm esperjenza estensiva ta' wara l-bejgħ b'zonisamide fil-Ġappun sa mill-1989 u fl-Istati Uniti sa mis-sena 2000.

Għandu jkun innutat li Zonegran hu derivattiv ta' benzisoxazole, li fih grupp ta' sulphonamide. Reazzjonijiet avversi serji bbażati fuq l-immunità li huma assoċjati ma' prodotti mediċinali li fihom grupp ta' sulphonamide jinkludu raxx, reazzjoni allergika u disturbi maġġuri ematoloġiċi li jinkludu anemija aplastika, li b'mod rari hafna tista' tkun fatali (ara sezzjoni 4.4).

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni fi studji kkontrollati dwar terapija addizzjonali kienu: nġhas, sturdament u anoreksja. L-iktar reazzjonijiet avversi komuni fi prova dwar monoterapija li fiha l-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, li pparagunat zonisamide ma' carbamazepine li jerħi l-mediċina fuq tul ta' żmien kienu nuqqas fil-livell ta' bicarbonate, nuqqas ta' aptit, u tnaqqis fil-piż. L-inċidenza ta' livelli baxxi anormali b'mod notevoli ta' serum bicarbonate (tnaqqis għal inqas minn 17 mEq/l u b'iktar minn 5 mEq/l) kienet ta' 3.8%. L-inċidenza ta' tnaqqis notevoli fil-piż ta' 20% jew iktar kienet ta' 0.7%.

### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi assoċjati ma' Zonegran miksuba minn studji kliniċi u sorveljanza ta' wara l-bejgħ huma elenkati hawn taħt. Il-frekwenzi huma organizzati skont l-iskema li ġejja:

komuni hafna	≥ 1/10
komuni	≥ 1/100 sa < 1/10
mhux komuni	≥ 1/1,000 sa < 1/100
rari	≥ 1/10,000 sa < 1/1,000

rari hafna < 1/10,000  
 mhux maghruf ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli

**Tabella 4 Reazzjonijiet avversi assoċjati ma' Zonegran miksuba minn studji kliniċi dwar l-użu ta' terapija addizzjonali u sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq**

<b>Sistema tal-Klassifika tal-Organi</b> (Terminoloġija MedDRA)	<b>Komuni Hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux Komuni</b>	<b>Rari Hafna</b>
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>			Pnewmonja Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>		Ekkimoži		Agranuloċitoži Anemija aplastika Lewkoċitoži Lewkopenija Limfadenopatija Panċitopenija Tromboċitopenija
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>		Sensittività eċċessiva		Sindrome ta' sensittività eċċessiva kkawżata mill-medicina Raxx minhabba l-medicina b' eosinofilija u sintomi sistemici
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>	Anoreksja		Ipokalemija	Aċidoži metabolika Aċidoži tubulari tal-kliewi
<b>Disturbi psikjatriċi</b>	Aġitazzjoni Irritabilità Stat ta' konfużjoni Depressjoni	Daĥk/tbissim/ biki patoloġiku Ansjeta Nuqqas ta' rقاد Mard psikotiku	Rabja Aggressjoni Ħsibijiet suwiċidi Tentattiv ta' suwiċidju	Alluċinazzjoni
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	Atassija Sturdament Indeboliment tal-memorja Nghas	Bradifrenija Disturbi fl-attenzjoni <i>Nystagmus</i> Parestesija Taħwid fid-diskors Roghda	Konvulżjoni	Amnesija Koma Puplesija <i>grand mal</i> Sindrome mjasteniku Sindrome malinn newroleptiku <i>Status epilepticus</i>
<b>Disturbi fl-ghajnejn</b>	Diplopja			Glawkoma tat-tip <i>angle closure</i> Uġiġh fl-ghajnejn Vista qasira Vista mċajpra Tnaqqis fiċ-ċarezza tal-vista

<b>Sistema tal-Klassifika tal-Organi</b> (Terminoloġija MedDRA)	<b>Komuni Hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux Komuni</b>	<b>Rari Hafna</b>
<b>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</b>				Dispnea Aspirazzjoni pnewmonja Mard respiratorju Pneumonite tat-tip ta' sensitività eċċessiva
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>		Ugħigh ta' żaqq Stitikezza Dijarea Dispepsija Dardir	Rimettar	Pankreatite
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>			Koleċistite Kolelitijasi	Ħsara epatoċellulari
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>		Raxx Ħakk Alopeċja		Anidrozi Eritema <i>multiforme</i> Sindrome ta' Stevens-Johnson Nekrolisi epidermali tossika
<b>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>				Rabdomijoloji
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>		Nefrolitijasi	Ġebbla fl-awrina	Idronefrozi Insuffiċjenza renali Anormalità fl-awrina
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>		Gheja kbira Mard bħal dak tal-influenza Deni Edema periferali		
<b>Investigazzjonijiet</b>	Tnaqqis fil-bicarbonate	Tnaqqis fil-piż		Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm Żieda fil-kreatinina tad-demm Żieda fl-urea fid-demm Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali
<b>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</b>				Aċċessjoni kkawżata mis-shana

Flimkien ma' dan kien hemm każijiet iżolati ta' Mewt għal Għarrieda u Mhux Spjegata f'Pazjenti bl-Epilepsija (*Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients* -SUDEP), li kienu qed jirċievu Zonegran.

**Tabella 5 Reazzjonijiet avversi fi prova dwar monoterapija li fiha l-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollata, li pparagunat zonisamide ma' carbamazepine li jerhi l-mediċina fuq tul ta' żmien**

<b>Sistema tal-Klassifika tal-Organi</b> (Terminoloġija MedDRA†)	<b>Komuni Hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux komuni</b>
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>			Infezzjoni fl-apparat tal-awrina Pnewmonja
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>			Lewkopenija Tromboċitopenija
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>		Nuqqas ta' aptit	Ipokalemija
<b>Disturbi psikjatriċi</b>		Aġitazzjoni Depressjoni Nuqqas ta' rqaq Tibdil fil-burdata Ansjetà	Stat ta' konfużjoni Psikożi akuta Aggressjoni Formazzjoni ta' ħsieb biex jitwettaq suwiċidju Allucinazzjoni
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>		Atassija Sturdament Indeboliment fil-memorja Nġhas Bradifrenija Disturbi fl-attenzjoni Parestesija	Nystagmus Tahwid fid-diskors Rogħda Konvulzjoni
<b>Disturbi fl-ġhajnejn</b>		Diplopija	
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>			Disturb respiratorju
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>		Stitikezza Dijarea Dispepsija Nawsja Rimettar	Uġiġh addominali
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>			Koleċistite akuta
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</b>		Raxx	Ħakk tal-ġilda Ekkimożi
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b>		Gheja kbira Deni Irritabilità	
<b>Investigazzjonijiet</b>	Tnaqqis fil-livell ta' bicarbonate	Tnaqqis fil-piż Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demem Żieda f'alanine aminotransferase Żieda f'aspartate aminotransferase	Analizi tal-awrina b'riżultat anormali

† MedDRA verżjoni 13.1

## Informazzjoni addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

### *Anzjani*

Analiżi miġbura ta' dejta dwar is-sigurtà fuq 95 persuna anzjana wriet frekwenza relattivament oġhla ta' rappurtaġġ ta' edema periferali u ħakk meta mqabbla mal-popolazzjoni adulta.

L-evalwazzjoni tad-dejta ta' wara l-bejgħ tissuggerixxi li pazjenti li għandhom 65 sena jew iktar, jirrapportaw frekwenza oġhla tal-avvenimenti li ġejjin mill-popolazzjoni ġenerali: Is-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS) u s-sindrome ta' Sensittività Eċċessiva Kkaġunata mill-Medicina (DIHS).

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Il-profil tal-avveniment avversi ta' zonisamide f'pazjenti pedjatriki li kellhom minn 6 sa 17-il sena fi studji kliniċi kkontrollati bi placebo kien konsistenti ma' dak tal-adulti. Fost 465 individwu fid-database pedjatrika tas-sigurtà (li jinkludu 67 individwu addizzjonali mill-fażi ta' estensjoni tal-prova klinika kkontrollata) kien hemm 7 imwiet (1.5%; 14.6/1000 sena ta' persuna): 2 każijiet ta' status epilepticus, li wiehed minnhom kien relatat ma' telf sever fil-piż (10% fi żmien 3 xhur) f'individwu b'piż baxx u n-nuqqas sussegwenti li jieħu l-medikazzjoni; 1 każ ta' korriment fir-ras/ematoma, u 4 mwiet f'individwi li kellhom nuqqasijiet newroloġiċi funzjonali li kienu jeżistu minn qabel (2 każijiet ta' sepsis indotta minn pneumonja/insuffiċjenza ta' organu, 1 SUDEP u 1 korriment fir-ras). Total ta' 70.4% tal-individwi pedjatriki li rċievew ZNS fl-istudju kkontrollat jew l-estensjoni open-label tiegħu, kellhom mill-inqas kejl wiehed ta' bicarbonate taħt 22 mmol/L, li ħareġ mill-kura. Iż-żmien li dam il-kejl ta' livelli baxxi ta' bicarbonate kien ukoll twil (medjan ta' 188 jum).

Analiżi miġbura ta' dejta dwar is-sigurtà fuq 420 individwu pedjatriku (183 individwu li kellhom minn 6 sa 11-il sena, u 237 individwu li kellhom minn 12 sa 16-il sena, b'medja ta' tul ta' żmien ta' esponiment ta' madwar 12-il xahar) uriet frekwenza ta' rappurtaġġ relattivament oġhla ta' pneumonja, dehidratazzjoni, tnaqqis fl-għaraq, testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultati anormali, infjammazzjoni tal-parti tan-nofs tal-widna, faringite, sinusite u infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, sogħla, epistassi u rinite, uġiġħ addominali, rimettar, raxx u ekżema, u deni meta mqabbla mal-popolazzjoni adulta (partikularment f'individwi li kellhom inqas minn 12-il sena) u, f'incidenza baxxa, amnesija, żieda fil-livell tal-kreatinina, limfadenopatija, u tromboċitopenija. L-incidenza ta' tnaqqis fi piż tal-ġisem ta' 10% jew iktar kienet ta' 10.7% (ara sezzjoni 4.4). F'xi każijiet ta' tnaqqis fil-piż, kien hemm dewmien fit-transizzjoni għall-istadju Tanner li kien jmiss u fil-maturazzjoni tal-għadam.

### Rapportar ta' effetti sekondarji suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati effetti sekondarji suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtaġġ nazzjonali elenkata f'[Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

Kien hemm każijiet ta' doża eċċessiva aċċidentali u intenzjonata f'pazjenti adulti u pedjatriki. F'xi każijiet, id-doži eċċessivi kienu mingħajr sintomi, partikularment fejn l-emesi jew il-ħasil tal-istonku kienu fil-pront. F'każijiet oħrajn, id-doża eċċessiva kienet segwita minn sintomi bħal nġhas, dardir, gastrite, *nystagmus*, *myoclonus*, koma, bradikardija, funzjoni mnaqqsa tal-kliewi, pressjoni tad-demem baxxa ħafna u depressjoni respiratorja. Konċentrazzjoni għolja ħafna tal-plażma ta' 100.1 µg/ml zonisamide kienet irreġistrata madwar 31 siegħa wara li pazjent ħa doża eċċessiva ta' Zonegran u clonazepam; il-pazjent sar komatuż u kellu depressjoni respiratorja, iżda ġie f'sensih ħamest ijiem wara u ma garrab l-ebda kundizzjonijiet jew mard b'konsegwenza ta' dan.

### Kura

M'hemm l-ebda antidoti speċifiċi disponibbli għal doża eċċessiva ta' Zonegran. Wara doża eċċessiva ssuspettata riċenti, it-tbattil tal-istonku permezz ta' ħasil gastriku jew permezz tal-induzzjoni tal-emesi, jistgħu jkunu indikati bil-prekawzjonijiet tas-soltu biex jiproteġu l-passaġġ tan-nifs. Kura ġenerali ta' appoġġ hi indikata, li tinkludi monitoraġġ frekwenti ta' sinjali vitali u osservazzjoni mill-



qrib. Zonisamide għandu *half-life* tal-eliminazzjoni li hi twila, u għalhekk l-effetti tiegħu jistgħu jkunu persistenti. Għalkemm ma kinitx formalment studjata għall-kura ta' doża eċċessiva, l-omodjalizi naqqset il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' zonisamide f'pazjent li kellu funzjoni mnaqqsa tal-kliewi, u dan jista' jkun ikkunsidrat bħala kura ta' doża eċċessiva jekk ikun klinikament indikat.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antiepilettiċi, antiepilettiċi oħra, kodiċi ATC: N03AX15

Zonisamide hu derivat ta' benzisoxazole. Hu medicina antiepilettika b'attività dgħajfa *in-vitro* ta' carbonic anhydrase. Kimikament mhuwiex relatat ma' sustanzi antiepilettiċi oħrajn.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mekkaniżmu tal-azzjoni ta' zonisamide mhuwiex spjegat b'mod sħiħ, iżda jidher li jaġixxi fuq il-kanali tal-*voltage-sensitive* sodium u calcium, u b'hekk jinterrompi *s-synchronised neuronal firing*, u jnaqqas il-firxa tad-*discharges* tal-puplesiji u jinterrompi l-attività epilettika sussegwenti. Zonisamide għandu wkoll effett modulatorju fuq l-inibizzjoni newronali medjata mill-GABA.

#### Effetti farmakodinamiċi

L-attività kontra l-konvulzjonijiet ta' zonisamide kienet evalwata f'varjetà ta' mudelli, f'diversi speċi b'puplesiji li kienu jew ikkaġunati jew kongeniti, u zonisamide jidher li jaġixxi bħala antiepilettiku *broad-spectrum* f'dawn il-mudelli. Zonisamide jevita puplesiji tat-tip *maximal electroshock* u jnaqqas il-firxa tal-puplesiji, li jinkludu l-propagazzjoni ta' puplesiji mill-kortiċi sa l-istrutturi sottokortikali u jrażżan l-attività epilettogena tal-fokus. Madankollu, b'kuntrast ma' phenytoin u carbamazepine, zonisamide jaġixxi b'mod preferenzjali fuq puplesiji li joriġinaw fil-kortiċi.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

##### Monoterapija f'puplesiji parzjali, bi jew mingħajr ġeneralizzazzjoni sekondarja

L-effikaċja ta' zonisamide bħala monoterapija ġiet stabbilita f'paragun double-blind, grupp parallel, noninferjorità ma' carbamazepine li jerħi l-medicina fuq tul ta' żmien (PR) f'583 adult b'puplesiji parzjali li ġew iddijanostikati għall-ewwel darba bi jew mingħajr puplesiji toniċi-kloniċi ġeneralizzati sekondarji. L-individwi ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu carbamazepine u zonisamide u rċievew il-kura għal sa 24 xahar skont ir-rispons. L-individwi ġew ittitrati għal doża inizjali fil-mira ta' 600 mg carbamazepine jew 300 mg ta' zonisamide. Individwi li kellhom puplesija ġew ittitrati għad-doża li jmiss fil-mira, i.e. 800 mg ta' carbamazepine jew 400 mg ta' zonisamide. Individwi li kellhom puplesija addizzjonali ġew ittitrati għad-doża massima fil-mira ta' 1200 mg ta' carbamazepine jew 500 mg ta' zonisamide. Individwi li ma kellhom l-ebda attakk ta' puplesija għal 26 ġimgħat fil-livell ta' doża fil-mira komplew fuq din id-doża għal 26 ġimgħa oħra. Ir-riżultati ewlenin ta' dan l-istudju huma ppreżentati f'din it-tabella:

**Tabella 6** Rizultati tal-effikaċja għall-Istudju 310 dwar il-Monoterapija

	Zonisamide	Carbamazepine		
n (popolazzjoni ITT)	281	300		
<b>Sitt xhur mingħajr attacchi ta' puplesija</b>			Diff	CI <sub>95%</sub>
Popolazzjoni PP*	79.4%	83.7%	-4.5%	-12.2% ; 3.1%
Popolazzjoni ITT	69.4%	74.7%	-6.1%	-13.6% ; 1.4%
≤ 4 puplesiji matul il-perjodu ta' 3 xhur fil-linja bażi	71.7%	75.7%	-4.0%	-11.7% ; 3.7%
> 4 puplesiji matul il-perjodu ta' 3 xhur fil-linja bażi	52.9%	68.9%	-15.9%	-37.5% ; 5.6%
<b>Tnax-il xahar mingħajr attacchi ta' puplesija</b>				
Popolazzjoni PP	67.6%	74.7%	-7.9%	- 17.2% ; 1.5%
Popolazzjoni ITT	55.9%	62.3%	-7.7%	- 16.1% ; 0.7%
≤ 4 puplesiji matul il-perjodu ta' 3 xhur fil-linja bażi	57.4%	64.7%	-7.2%	-15.7% ; 1.3%
> 4 puplesiji matul il-perjodu ta' 3 xhur fil-linja bażi	44.1%	48.9%	-4.8%	-26.9% ; 17.4%
<b>Sottotip ta' Puplesija (popolazzjoni PP bla attacchi ta' puplesija għal 6 xhur)</b>				
Parzjali kollha	76.4%	86.0%	-9.6%	-19.2% ; 0.0%
Parzjali sempliċi	72.3%	75.0%	-2.7%	-20.0% ; 14.7%
Kumplessi parzjali	76.9%	93.0%	-16.1%	-26.3% ; -5.9%
Toniċi-Kloniċi generalizzati kollha	78.9%	81.6%	-2.8%	-11.5% ; 6.0%
Toniċi-Kloniċi sekondarji	77.4%	80.0%	-2.6%	-12.4% ; 7.1%
Toniċi-Kloniċi ġeneralizzati	85.7%	92.0%	-6.3%	-23.1% ; 10.5%

PP = Popolazzjoni Skont il-Protokoll; ITT = Popolazzjoni b'Intenzjoni li Tigi Kkurata

\*Punt aħħari primarju

*Terapija addizzjonali fil-kura ta' puplesiji parzjali, bi jew mingħajr ġeneralizzazzjoni sekondarja fl-adulti*

Fl-adulti, l-effikaċja ntweriet b'Zonegran f'4 studji *double-blind*, ikkontrollati bil-plaċebo għal perjodi li damu sa 24 ġimgħa b'dożaġġ li nġhata jew darba jew darbtejn kuljum. Dawn l-istudji juru li t-tnaqqis medjan fil-frekwenza parzjali tal-puplesija hu relatat mad-doża ta' Zonegran, b'effikaċja sostnuta f'dozi ta' 300-500 mg kuljum.

## Popolazzjoni pedjatrika

### Terapija addizzjonali fil-kura ta' aċċessjonijiet parzjali, bi jew mingħajr ġeneralizzazzjoni sekondarja, f'pazjenti adolexxenti u pedjatriċi (minn 6 snin 'il fuq)

F'pazjenti pedjatriċi (li kellhom 6 snin u aktar), l-effikaċja ntweriet b'zonisamide fi studju double-blind, ikkontrollati bi placebo, li kien jinkludi 207 individwi u li kellhom tul ta' żmien ta' kura sa 24 ġimgħa. Tnaqqis ta' 50% jew aktar mil-linja bażi fil-frekwenza ta' attakk ta' puplesija matul il-perjodu ta' 12-il ġimgħa ta' doża stabbli ġie osservat f'50% tal-individwi kkurati b'zonisamide u f'31% tal-pazjenti fuq il-placebo.

Problemi speċifiċi dwar is-sigurtà li dehru fl-istudji pedjatriċi kienu: nuqqas ta' aptit u telf ta' piż, tnaqqis fil-livelli ta' bicarbonate, zieda fir-riskju ta' ġebel fil-kliewi u deidratazzjoni. Dawn l-effetti kollha u speċifikament it-telf ta' piż, jista' jkollhom implikazzjonijiet li jagħmlu hsara għat-*tkabbir* u l-iżvilupp, u jistgħu jwasslu għal deterjorament ġenerali tas-saħħa. Kollox ma' kollox, dejta fuq l-effetti fuq it-*tkabbir* u l-iżvilupp fit-tul hi limitata.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Zonisamide hu kwazi kompletament assorbit wara l-ġhoti mill-*ħalq*, u ġeneralment jilħaq il-konċentrazzjonijiet massimi fis-serum jew fil-plażma fi żmien minn sagħtejn sa 5 sigħat mid-dożaġġ. Il-metaboliżmu *first-pass* hu maħsub li hu negligibbli. Il-bijodisponibilità assoluta hi stmata li hi ta' madwar 100%. Il-bijodisponibilità orali mhijiex affettwata mill-ikel, għalkemm jista' jkun hemm dewmien biex jintlaħqu l-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma u fis-serum.

Il-valuri tal-AUC u tas- $C_{max}$  ta' zonisamide żdiedu b'mod kwazi lineari wara doża waħda fuq il-medda tad-doża ta' 100-800 mg u wara doži multipli fuq il-medda tad-doża ta' 100-400 mg darba kuljum. Iż-żieda fl-istat fiss kienet ftit iktar minn dak mistenni fuq il-baži tad-doża, probabbilment minħabba t-twaħħil saturabbli ta' zonisamide mal-eritroċiti. L-istat fiss intlaħaq fi żmien 13-il jum. Akkumulazzjoni ftit ikbar minn dik mistennija sseħħ fir-rigward ta' doża waħda.

### Distribuzzjoni

Zonisamide hu mwaħħal sa 40 - 50% mal-proteini tal-plażma tal-bniedem, bi studji *in vitro* li juru li dan ma jkunx affettwat mill-preżenza ta' diversi prodotti mediċinali antiepilettiċi (i.e., phenytoin, phenobarbitone, carbamazepine, u sodium valproate). Il-volum apparenti tad-distribuzzjoni hu ta' madwar 1.1 – 1.7 l/kg fl-adulti, li jindika li zonisamide hu ddistribwit b'mod estensiv lit-tessut. Il-proporzjonijiet eritroċiti/plażma huma ta' madwar 15 fil-konċentrazzjonijiet baxxi u ta' madwar 3 f'konċentrazzjonijiet oghla.

### Bijotrasformazzjoni

Zonisamide hu metabolizzat primarjament minn *ġor-reductive cleavage* taċ-ċirku ta' benzisoxazole tal-mediċina prinċipali minn CYP3A4 biex jiffurma 2-sulphamoylacetylphenol (SMAP) u wkoll minn N-acetylation. Flimkien ma' dan, il-mediċina prinċipali u SMAP jistgħu jkunu *glucuronidated*. Il-metaboliti, li ma setgħux ikunu osservati fil-plażma, m'għandhomx attività kontra l-konvulżjonijiet. M'hemm l-ebda evidenza li zonisamide jikkaġuna l-metaboliżmu tiegħu stess.

### Eliminazzjoni

It-tneħħija apparent ta' zonisamide fl-istat fiss wara l-ġhoti mill-*ħalq* hi ta' madwar 0.70 l/h u l-*half-life* tal-eliminazzjoni terminali hi ta' madwar 60 siegħa fl-assenza ta' *inducers* ta' CYP3A4. Il-*half-life* tal-eliminazzjoni kienet indipendenti mid-doża u ma kinitx affettwata minn għoti ripetuti. Il-varjazzjoni fil-konċentrazzjonijiet fis-serum jew fil-plażma matul l-intervall tal-perjodu tad-dożaġġ hi baxxa (< 30%). Ir-rota ewlenija tat-tneħħija tal-metaboliti ta' zonisamide u tal-mediċina mhux mibdula hi

permezz tal-awrina. It-tneħħija mill-kliewi ta' zonisamide mhux mibdul hi relattivament baxxa (madwar 3.5 ml/min); madwar 15 - 30% tad-doża hi eliminata mhux mibdula.

### Linearità/nuqqas ta' linearità

L-esponiment għal zonisamide jiżjed maż-żmien sakemm jintlahaq l-istat fiss wara madwar 8 ġimgħat. Meta tqabbel l-istess livell ta' doża, pazjenti b'piż totali tal-ġisem oġhla jidher li kellhom konċentrazzjonijiet iktar baxxi fis-serum fl-istat fiss, iżda dan l-effett jidher li kien relattivament modest. L-età ( $\geq 12$ -il sena) u s-sess, wara l-aġġustament għall-effetti tal-piż tal-ġisem, m'għandhom l-ebda effett apparenti fuq l-esponiment għal zonisamide f'pazjenti epilettiċi matul id-dożaġġ fl-istat fiss. L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ bi kwalunkwe AED inkluż l-indutturi ta' CYP3A4.

### Relazzjoni farmakokinetika-farmakodinamika

Zonisamide ibaxxi l-frekwenza tal-medja ta' attacchi ta' puplesija fuq perjodu ta' 28 jum, u t-tnaqqis hu proporzjonali (log-linear) mal-konċentrazzjoni medja ta' zonisamide.

#### *Gruppi speċjali ta' pazjenti*

*F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi*, it-tneħħija mill-kliewi ta' doži waħidhom ta' zonisamide kienet korrelata b'mod pożittiv mat-tneħħija tal-kreatinina. L-AUC tal-plażma ta' zonisamide żdiedet b'35% f'individwi bi tneħħija tal-kreatinina ta'  $< 20$  ml/min (ara wkoll Sezzjoni 4.2).

*Pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied*: Il-farmakokinetika ta' zonisamide f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied ma kinux studjati b'mod adegwat.

*Anzjani*: L-ebda differenzi klinikament sinifikanti ma kienu osservati fil-farmakokinetika bejn persuni żgħażaġh (minn 21-40 sena) u anzjani (65-75 sena).

*Tfal u adolexxenti (5 snin-18-il sena)*: Informazzjoni limitata tindika li l-farmakokinetika fi tfal u adolexxenti li ngħataw doża ta' 1, 7 jew 12 mg/kg kuljum fl-istat fiss, f'doži maqsumin, hi simili għal dawk osservati fl-adulti, wara aġġustament għall-piż tal-ġisem.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Is-sejbiet ma kinux osservati fl-istudji kliniċi, iżda kienu osservati fil-klieb f'livelli ta' esponiment simili għal dawk tal-użu kliniku, u dawn kienu bidliet fil-fwied (tkabbir, tibdil fil-kulur kannella skur, tkabbir ħafif tal-epatoċiti b'korpi lamellari konċentriċi fis-*cytoplasm* u fis-*cytoplasmic vacuolation*) assoċjat ma' zieda fil-metaboliżmu.

Zonisamide ma kienx ġenotossiku u m'għandu l-ebda potenzjal karċinoġeniku.

Zonisamide ikkawża anormalitajiet waqt l-iżvilupp fil-ġrieden, firien, u klieb, u kien embrijoletali fix-xadini, meta mogħti matul il-perjodu tal-organogenesi, fid-dożaġġ ta' zonisamide u livelli tal-plażma materni simili għal, jew iktar baxxi mil-livelli terapewtiċi fil-bnedmin.

Fi studju dwar it-tossicità minn doži orali ripetuti f'firien ġuvenili, f'livelli ta' esponiment simili għal dawk osservati f'pazjenti pedjatriċi fid-doża massima rakkomandata, tnaqqis fil-piż tal-ġisem u tibdil fl-istopatoloġija tal-kliewi u fil-parametri tal-patoloġija klinika u tibdil fl-imġiba, ġew osservati. Tibdil fl-istopatoloġija tal-kliewi u parametri tal-patoloġija klinika kienu kkunsidrati li huma relatati mal-inibizzjoni ta' carbonic anhydrase minn zonisamide. L-effetti f'dan il-livell ta' doża kienu reversibbli matul il-perjodu tal-irkuprar. F'livell oġhla ta' doża (esponiment sistemiku ta' 2-3 darbiet meta mqabbel mal-esponiment terapewtiku) l-effetti istopatoloġiċi tal-kliewi kienu iktar severi u parzjalment reversibbli biss. Il-biċċa l-kbira tal-effetti avversi osservati fil-ġrieden ġuvenili kienu simili għal dawk li deheru fl-istudji dwar it-tossicità minn doži ripetuti ta' zonisamide f'firien adulti, iżda qtar hyaline tubulari renali u iperplasija transitorja ġew osservati fl-istudju ġuvenili biss. F'dan il-livell ta' doża oġhla, il-ġrieden ġuvenili wrew tnaqqis fil-parametri tat-tkabbir, tat-tagħlim, u tal-

izvilupp. Dawn l-effetti kienu kkunsidrati li x'aktarx kienu marbuta ma' tnaqqis fil-piż tal-ġisem u effetti farmakoloġiċi esaġerati ta' zonisamide fid-doża massima ttollerata.

Fil-firien, tnaqqis fin-numri ta' corpora lutea u siti tal-impjantazzjoni ġew osservati f'livelli ta' esponiment ekwivalenti għad-doża terapewtika massima fil-bnedmin; ċikli oestrus irregolari u tnaqqis fin-numru ta' feti ħajjin ġew osservati f'livelli ta' esponiment tliet darbiet oghla.

## **6. TAGHRIF FARMACEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Il-kontenut tal-kapsula

Microcrystalline cellulose  
Hydrogenated vegetable oil (mis-soyabean)  
Sodium laurilsulfate

#### Il-qoxra tal-kapsula

Gelatin  
Titanium dioxide (E171)  
Shellac  
Propylene glycol  
Potassium hydroxide  
Black iron oxide (E172)

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folji tal-PVC/PVDC/aluminju, pakketti ta' 14, 28, 56 u 84 kapsula iebsa.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu jitpoġġew fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Amdipharm Limited  
3 Burlington Road,  
Dublin 4, D04 RD68,  
L-Irlanda

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 10/03/2005  
Data tal-aħħar tiġdid: 21/12/2009

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medċinali tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Medċini <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zonegran 50 mg kapsuli ibsin

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 50 mg ta' zonisamide.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull kapsula iebsa fiha 1.5 mg ta' hydrogenated vegetable oil (mis-soyabean)

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

Korp opak abjad b'għatu opak griż li fuqu hemm stampat "ZONEGRAN 50" bl-iswed.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Zonegran huwa indikat bħala:

- monoterapija fil-kura ta' puplesiji parzjali, bi jew mingħajr ġeneralizzazzjoni sekondarja, f'adulti b'epilessija ddijanjistikata għall-ewwel darba (ara sezzjoni 5.1);
- terapija addizzjonali fil-kura ta' puplesiji parzjali, bi jew mingħajr ġeneralizzazzjoni sekondarja f'adulti, adolexxenti u tfal tal-età ta' 6 snin jew aktar.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija - Adulti

##### *Żieda fid-dożaġġ u manteniment*

Zonegran jista' jittiehed bħala monoterapija jew jiżdied mat-terapija eżistenti fl-adulti. Id-doża għandha tiġi ttitrata fuq il-bażi tal-effett kliniku. Żieda rakkomandata fid-dożaġġ u doži ta' manteniment qed jingħataw f'Tabella 1. Xi pazjenti, speċjalment dawk li ma jkunux jiehdu sustanzi li huma CYP3A4 *inducing agents*, jistgħu jirrispondu għal doži iktar baxxi.

##### *Meta tieqaf tiegħu Zonegran*

Meta l-kura b'Zonegran titwaqqaf, dan għandu jsir b'mod gradwali (ara sezzjoni 4.4). Fi studji kliniċi ta' pazjenti adulti, tnaqqis fid-doża ta' 100 mg f'intervalli ta' ġimgħa ntużaw b'agġustament fl-istess hin ma' mediċini antiepilettiċi oħrajn (fejn meħtieġ).

**Tabella 1 Adulti – žieda rakkomandata fid-dożagġ u kors ta’ manteniment**

<b>Kors ta’ Kura</b>	<b>Faži ta’ titrazzjoni</b>			<b>Doża Normali ta’ Manteniment</b>
<b>Monoterapija -</b> Pazjenti adulti ddijanjistikati għall- ewwel darba	<b>Ġimgħa 1 + 2</b>	<b>Ġimgħa 3 + 4</b>	<b>Ġimgħa 5 + 6</b>	300 mg kuljum (darba kuljum). Jekk ikun hemm bżonn ta’ doża oghla: žid f’intervalli ta’ ġimagħtejn f’inkrementi ta’ 100 mg sa massimu ta’ 500 mg.
	100 mg/kuljum (darba kuljum)	200 mg/kuljum (darba kuljum)	300 mg/kuljum (darba kuljum)	
<b>Terapija addizzjonali</b> - ma’ mediċini li jinduċu CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5)	<b>Ġimgħa 1</b>	<b>Ġimgħa 2</b>	<b>Ġimgħa 3 sa 5</b>	300 sa 500 mg kuljum (darba kuljum jew żewġ doži maqsuma).
	50 mg/kuljum (f’żewġ doži maqsuma)	100 mg/kuljum (f’żewġ doži maqsuma)	Żieda f’intervalli ta’ ġimgħa f’inkrementi ta’ 100 mg	
- mingħajr mediċini li jinduċu CYP3A4; jew b’indeboliment tal-kliewi jew tal- fwied	<b>Ġimgħa 1 + 2</b>	<b>Ġimgħa 3 + 4</b>	<b>Ġimgħa 5 sa 10</b>	300 sa 500 mg kuljum (darba kuljum jew żewġ doži maqsuma). Xi pazjenti jistgħu jirrispondu għal doži iktar baxxi.
	50 mg/kuljum (f’żewġ doži maqsuma)	100 mg/kuljum (f’żewġ doži maqsuma)	Żieda f’intervalli ta’ ġimagħtejn f’inkrementi ta’ sa 100 mg	

Rakkomandazzjonijiet dwar id-dożagġ ġenerali għal Zonegran f’popolazzjonijiet speċjali ta’ pazjenti

Popolazzjoni pedjatrika (6 snin jew aktar)

*Żieda fid-dożagġ u manteniment*

Zonegran irid jiżdied mat-terapija eżistenti għal pazjenti pedjatriċi li jkollhom 6 snin u aktar. Id-doża għandha tiġi ttitrata fuq il-baži tal-effett kliniku. Żieda fid-dożagġ u doži ta’ manteniment rakkomandati qed jingħataw f’Tabella 2. Xi pazjenti, speċjalment dawk li ma jkunux qed jieħdu mediċini li jinduċu CYP3A4, jistgħu jirrispondu għal doži iktar baxxi.

It-tobba għandhom jiġbdu l-attenzjoni ta’ pazjenti pedjatriċi u l-ġenituri tagħhom/dawk li jieħdu ħsiebhom dwar il-Kaxxa ta’ Allert tal-Pazjent (fil-fuljett ta’ tagħrif) dwar il-prevenzjoni ta’ aċċessjoni minhabba s-shana (ara sezzjoni 4.4: Popolazzjoni pedjatrika).



**Tabella 2 Popolazzjoni pedjatrika (6 snin u aktar) – zieda rakkomandata fid-dożagġ u kors ta’ manteniment**

Kors ta’ Kura	Fazi ta’ Titrazzjoni		Doża Normali ta’ Manteniment	
Terapija addizzjonali	Ġimgha 1	Ġimghat 2 sa 8	Pazjenti li jiżnu 20 sa 55 kg <sup>a</sup>	Pazjenti li jiżnu > 55 kg
- b’medicini li jinduċu CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5)	1 mg/kg/jum (darba kuljum)	Żid f’ <b>intervalli ta’ ġimgha</b> f’inkrementi ta’ 1 mg/kg	6 sa 8 mg/kg/jum (darba kuljum)	300 - 500 mg/jum (darba kuljum)
- mingħajr medicini li jinduċu CYP3A4	<b>Ġimgha 1 + 2</b> 1 mg/kg/jum (darba kuljum)	<b>Ġimghat ≥ 3</b> Żid f’ <b>intervalli ta’ ġimagħtejn</b> f’inkrementi ta’ 1 mg/kg	6 sa 8 mg/kg/jum (darba kuljum)	300 - 500 mg/jum (darba kuljum)

**Nota:**

- a. Biex tiżgura li tinzamm doża terapewtika, il-piż tat-tifel/tifla għandu jiġi mmonitorjat u d-doża għandha tiġi evalwata mill-ġdid mat-tibdil fil-piż li jseħħ sa piż massimu ta’ 55 kg. Il-kors ta’ doża hu ta’ 6-8 mg/kg/jum sa doża massima ta’ 500 mg/jum.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Zonegran fit-tfal tal-età li għandhom inqas minn 6 snin jew dawk li jiżnu inqas minn 20 kg ma ġewx stabbiliti.

Hemm dejta limitata minn studji kliniċi f’pazjenti b’piż tal-ġisem ta’ inqas minn 20 kg. Għalhekk, tfal li jkollhom minn 6 snin ’il fuq u b’piż tal-ġisem ta’ inqas minn 20 kg, għandhom jiġu kkurati b’kawtela.

Mhux dejjem ikun possibbli li tikseb b’mod preċiż id-doża kkalkulata mal-qawwiet tal-kapsula ta’ Zonegran disponibbli kummerċjalment. F’dawn il-każijiet, hu għalhekk rakkomandat li d-doża totali ta’ Zonegran għandha tiġi mqarrba ’l fuq jew ’l isfel għall-eqreb doża disponibbli li tista’ tintlaħaq mal-qawwiet tal-kapsula ta’ Zonegran disponibbli kummerċjalment (25 mg, 50 mg u 100 mg).

*Twaqqif tal-medicina*

Meta l-kura b’Zonegran tkun trid titwaqqaf, dan għandu jsir b’mod gradwali (ara sezzjoni 4.4). Fi studji kliniċi ta’ pazjenti pedjatriċi, it-titrazzjoni ’l isfel twettqet permezz ta’ tnaqqis fid-doża f’intervalli kull ġimgha f’inkrementi ta’ madwar 2 mg/kg (i.e. b’konformità mal-iskeda f’Tabella 3).

**Tabella 3 Popolazzjoni pedjatrika (6 snin u aktar) – skeda rakkomandata ta’ titrazzjoni ’l isfel**

Piż	Naqqas f’intervalli ta’ ġimgha f’inkrementi ta’:
20 – 28 kg	25 sa 50 mg/jum*
29 – 41 kg	50 sa 75 mg/jum*
42 – 55 kg	100 mg/jum*
>55 kg	100 mg/jum*

**Nota:**

- \* Id-doži kollha huma darba kuljum.

*Anzjani*

Għandha tingħata attenzjoni fil-bidu tal-kura f’pazjenti anzjani għax hemm tagħrif limitat dwar l-użu ta’ Zonegran f’dawn il-pazjenti. Dawk li jagħtu r-riċetta għandhom jikkunsidraw ukoll il-profil tas-sigurtà ta’ Zonegran (ara sezzjoni 4.8).

### Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Għandha tingħata attenzjoni fil-kura ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, għax hemm tagħrif limitat dwar l-użu f'dawn il-pazjenti u titrazzjoni iktar bil-mod ta' Zonegran tista' tkun meħtieġa. Minhabba li zonisamide u l-metaboliti tiegħu jitneħħew mill-kliewi, dan għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw insuffiċjenza renali jew fejn zieda sostnuta fil-kreatinina tas-serum li tkun klinikament sinifikanti, tkun osservata.

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, it-tneħħija mill-kliewi ta' dozi waħidhom ta' zonisamide kienet korrelata b'mod pożittiv mat-tneħħija tal-kreatinina. L-AUC tal-plażma ta' zonisamide żdiedet b'35% f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' < 20 ml/min.

### Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

L-użu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ma kienx studjat. Għalhekk, l-użu f'pazjenti b'indeboliment serju tal-fwied mhux rakkomandat. Għandha tingħata attenzjoni fil-kura ta' pazjenti b'indeboliment tal-fwied li jkun minn ħafif sa moderat, u titrazzjoni iktar bil-mod ta' Zonegran tista' tkun meħtieġa.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kapsuli ibsin ta' Zonegran huma għal użu orali.

### L-effett tal-ikel

Zonegran jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr l-ikel (ara sezzjoni 5.2).

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Ipersensittività għas-sustanza attiva, jew għal kwalunkwe eċċipjent elenkat fit-taqsim 6.1 jew sulfonamides.

Zonegran fih hydrogenated vegetable oil (mis-soyabean). Il-pazjenti ma jridux jiehdu dan il-prodott mediċinali jekk ikunu allergiċi għall-karawett jew għas-sojja.

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

### Raxx mhux spjegabbli

<b>Raxx serju jsehh b'rabta mat-terapija b'Zonegran, li jinkludi każijiet tas-sindrome ta' Stevens-Johnson.</b>
---

Trid tingħata konsiderazzjoni lit-twaqqif tal-kura b'Zonegran f'pazjenti li jiżviluppaw raxx li ma jkunx jista' jiġi spjegat b'mod ieħor. Il-pazjenti kollha li jiżviluppaw raxx meta jkunu qed jiehdu Zonegran, iridu jkunu ssorveljati mill-qrib, b'livelli addizzjonali ta' attenzjoni mogħtija lil dawg il-pazjenti li jkunu qed jirċievu mediċini antiepilettiċi fl-istess hin li jistgħu indipendentement jikkagunaw raxx tal-ġilda.

### Puplesiji li jseħhu meta tieqaf tiegħu l-mediċina

Skont il-prattika klinika kurrenti, it-twaqqif ta' Zonegran f'pazjenti li jkollhom l-epilessija, irid isir permezz ta' tnaqqis gradwali tad-doża, biex titnaqqas il-possibbiltà ta' puplesiji meta titwaqqaf il-mediċina. M'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar it-twaqqif ta' mediċini antiepilettiċi oħra mogħtija fl-istess hin għaladarba jkun inkiseb il-kontroll b'Zonegran fis-sitwazzjoni *add-on*, sabiex tilhaq il-monoterapija b'Zonegran. Għalhekk, it-twaqqif fl-istess hin ta' prodotti mediċinali antiepilettiċi, irid isir bl-attenzjoni.

## Reazzjonijiet ta' sulphonamide

Zonegran hu derivattiv ta' benzisoxazole li fih grupp ta' sulphonamide. Reazzjonijiet avversi serji bbażati fuq l-immunità li huma assoċjati ma' prodotti mediċinali li fihom grupp sulphonamide jinkludu raxx, reazzjoni allergika u disturbi maġġuri ematoloġiċi, li jinkludu anemija aplastika, li b'mod rari hafna jistgħu jkunu fatali.

Każijiet ta' agranuloċitozi, trombocitopenija, lewkopenija, anemija aplastika, pancitopenija u lewkoċitozi kienu rrapportati. Hemm tagħrif inadegwat biex tiġi evalwata r-relazzjoni, jekk hemm, bejn id-doża u t-tul ta' żmien tal-kura u dawn l-avvenimenti.

## Mijopija akuta u glawkoma tat-tip *angle closure* sekondarja

Ġie rrapportat sindrome li jikkonsisti f' mijopija akuta u glawkoma tat-tip *angle closure* sekondarja f'pazjenti adulti u pedjatriċi li kienu qed jirċievu zonisamide. Is-sintomi jinkludu l-bidu akut ta' tnaqqis fiċ-ċarezza tal-vista u/jew uġiġh okulari. Is-sejbiet oftalmoloġiċi jistgħu jinkludu mijopija, tnaqqis tal-kompartiment anterjuri, u iperemija (hmura) okulari u żieda fil-pressjoni intraokulari. Dan is-sindrome jista' jkun assoċjat ma' effużjoni supraċiljari li tirriżulta fl-ispostament anterjuri tal-lenti u tal-iris, bi glawkoma tat-tip *angle closure* sekondarja. Is-sintomi jistgħu jseħħu fi żmien minn ftit sigħat sa ġimgħat mill-bidu tat-terapija. Il-kura tinkludi l-waqfien ta' zonisamide, kemm jista' jkun malajr possibbli fil-ġudizzju tat-tabib kuranti, u miżuri adattati biex titnaqqas il-pressjoni intraokulari. Pressjoni intraokulari għolja ta' kwalunkwe etjoloġija, jekk tithalla mhux ikkurata, tista' twassal għal kumplikazzjonijiet serji li jinkludu t-telf permanenti tal-vista. Għandu jkun hemm kawtela meta wiehed jikkura pazjenti b' zonisamide li jkollhom storja medika ta' disturbi fl-għajnejn.

## Formazzjoni ta' ħsieb u mġiba biex jitwettaq suwiċidju

Ħsibijiet u mġiba suwiċidali ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'sustanzi antiepilettiċi għal diversi indikazzjonijiet. Metaanalizi ta' provi każwali u kkontrollati bi placebo bi prodotti mediċinali antiepilettiċi wrew riskju kemmxejn ogħla ta' ħsibijiet u mġiba suwiċidali. Il-mekkanizmu ta' dan ir-riskju mhux magħruf u t-tagħrif disponibbli ma jeskludix il-possibbiltà ta' riskju ogħla għal Zonegran.

Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' ħsibijiet u mġiba suwiċidali u kura xierqa għandha tiġi kkunsidrata. Il-pazjenti (u l-persuni fdati bil-kura tal-pazjenti) għandhom jingħataw parir sabiex ifittxu parir mediku jekk jibdeu jidhru sinjali ta' ħsibijiet jew imġiba suwiċidali.

## Ġebel fil-kliewi

Xi pazjenti, speċjalment dawk bi predispożizzjoni għal nefrolitijasi, jistgħu jkunu f'riskju ogħla għal formazzjoni ta' ġebel fil-kliewi u sinjali u sintomi assoċjati bħal kolika tal-kliewi, uġiġh tal-kliewi jew uġiġh fil-ġenb tal-ġisem. In-nefrolitijasi tista' twassal għal ħsara kronika tal-kliewi. Fatturi ta' riskju għal nefrolitijasi jinkludu l-formazzjoni ta' ġebel fil-passat, storja medika familjari ta' nefrolitijasi u iperkalċijurija. L-ebda wiehed minn dawn il-fatturi ta' riskju ma jistgħu jbassru b'mod affidabbli l-formazzjoni ta' ġebel matul il-kura b' zonisamide. Flimkien ma' dan, pazjenti li jkunu qed jieħdu mediċini oħrajn marbuta ma' nefrolitijasi, jistgħu jkunu f'riskju ogħla. Li wiehed iżid il-fluwidu li jittiehed u t-tneħħija tal-awrina, jista' jgħin biex inaqqas ir-riskju tal-formazzjoni tal-ġebbla, partikularment f'dawk il-persuni b'fatturi ta' riskju li jippreddisponuhom.

## Aċidozi metabolika

Aċidozi metabolika iperkloremika, bi spazju mhux anjoniku (i.e. tnaqqis fil-livell ta' bicarbonate fis-serum taht il-firxa normali ta' riferiment fin-nuqqas ta' alkalozi respiratorja kronika) hi assoċjata mat-trattament ta' Zonegran. Dan l-aċidozi metabolika tiġi kkawżata b'telf ta' bicarbonate mill-kliewi minhabba l-effett impeditorju ta' zonisamide fuq carbonic anhydrase. Dan l-iżbilanċ elettrolitiku ġie osservat bl-użu ta' Zonegran fi provi kliniċi bi placebo bħala kontroll u fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq. Generalment, aċidozi metabolika indotta b' zonisamide isseħħ kmieni fit-trattament għalkemm

kazijiet jistgħu jseħħu fi kwalunkwe hin waqt it-trattament. L-ammonti li bihom il-bicarbonate jonqos ġeneralment huma ħfief - moderati (tnaqqis medju ta' madwar 3.5 mEq/l f' doži ta' 300 mg kuljum fl-adulti); b' mod rari pazjenti għandhom mnejn jesperjenzaw tnaqqis aktar sever. Kundizzjonijiet jew terapiji li jippreddisponu għal aċidoži (bħal mard tal-kliewi, disturb respiratorji severi, stat epilettiku, dijarea, intervent kirurġiku, dieta ketoġenika, jew prodotti mediċinali) jistgħu jkunu addittivi għall-effetti ta' zonisamide li jbxaxx il-bicarbonate.

Ir-risku ta' aċidoži metabolika indotta minn zonisamide tidher li hi aktar frekwenti u severa f' pazjenti iżgħar fl-età. Evalwazzjoni xierqa u monitoraġġ tal-livelli ta' bicarbonate fis-serum għandhom isiru f' pazjenti fuq zonisamide li għandhom kundizzjonijiet fl-isfond li jistgħu jżidu r-riskju ta' aċidoži, f' pazjenti li qegħdin f' riskju oġġla ta' konsegwenzi avversi ta' aċidoži metabolika u f' pazjenti b' sintomi li jissuġġerixxu aċidoži metabolika. Jekk l-aċidoži metabolika tiżviluppa u tippersisti, konsiderazzjoni għandha tingħata sabiex titnaqqas id-doża jew jitwaqqaf Zonegran (bi twaqqif jew tnaqqis gradwali tad-doża terpewtika) għax tista' tiżviluppa osteopenija. Jekk tittiehed deċiżjoni sabiex pazjent jtkompla fuq Zonegran fid-dawl ta' aċidoži persistenti, trattament b' alkali għandu jiġi kkunsidrat.

Aċidoži metabolika tista' potenzjalment twassal għal iperammonemja, li giet irrappurtata flimkien ma' jew mingħajr enċefalopatija waqt il-kura b' zonisamide. Ir-riskju ta' iperammonemja jista' jkun oġġla f' pazjenti li jkunu qed jieħdu mediċini oħra fl-istess hin li jistgħu jikkawżaw l-iperammonemja (eż. valproate), jew li għandhom disturb fiċ-ċiklu tal-urea sottostanti jew li għandhom tnaqqis fl-attività mitokondrijali epatika. F' pazjenti li jiżviluppaw letargija jew bidliet fl-istat mentali mingħajr l-ebda spjegazzjoni waqt il-kura b' zonisamide, huwa rakkomandat li tiġi kkunsidrata l-enċefalopatija iperammonemika u li jitkejlu l-livelli tal-ammonja.

Zonegran għandu jintuża bl-attenzjoni f' pazjenti adulti li jkunu qed jiġu kkurati fl-istess hin bl-inibituri ta' carbonic anhydrase bħal topiramate jew acetazolamide, għax hemm huma informazzjoni insuffiċjenti biex tiġi eskluża interazzjoni farmakodinamika (ara wkoll sezzjoni 4.4 Popolazzjoni pedjatrika u sezzjoni 4.5).

#### Aċċessjoni kkawżata mis-šhana

Kazijiet ta' nuqqas ta' għaraq u temperatura tal-ġisem għolja kienu rrappurtati primarjament f' pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.4 Popolazzjoni pedjatrika għal twissija šhiha). Għandha tingħata attenzjoni fl-adulti meta tingħata riċetta għal Zonegran ma' prodotti mediċinali oħrajn li jippreddisponu lil pazjenti għal mard assoċjat mas-šhana; dawn jinkludu inibituri ta' carbonic anhydrase u prodotti mediċinali b' attività antikolinergika (ara wkoll sezzjoni 4.4 Popolazzjoni pedjatrika).

#### Pankreatite

F' pazjenti li jkunu qed jieħdu Zonegran li jiżviluppaw is-sinjali u s-sintomi kliniċi tal-pankreatite, hu rakkomandat li l-livelli ta' lipase u amylase tal-frixa jkunu mmonitorjati. Jekk il-pankreatite tkun evidenti, u fl-assenza ta' xi kawża oħra ovvja, hu rakkomandat li jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' Zonegran, u tinbeda kura adattata.

#### Rabdomijoloži

F' pazjenti li jkunu qed jieħdu Zonegran, li jiżviluppaw ugiġħ u/jew dgħufija severi, flimkien mad-deni, jew mingħajru, hu rakkomandat li l-markaturi tal-ħsara tal-muskoli jkunu evalwati, li jinkludu l-livelli tas-serum creatine phosphokinase u aldolase. Jekk dawn ikunu għolja, fl-assenza ta' kawża oħra ovvja, bħal trawma jew puplesija *grand mal*, hu rakkomandat li t-twaqqif tal-kura b' Zonegran jiġi kkunsidrat, u li tinbeda l-kura adattata.

#### Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw kontraċettiv effettiv matul il-kura b' Zonegran, u għal xahar wara t-twaqqif tal-kura (ara sezzjoni 4.6). Zonegran ma jridx jintuża f' nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma

jkunux qed jużaw kontraċettivi effettivi hliet meta jkun hemm bżonn b'mod ċar, u biss jekk il-benefiċċju potenzjali jkun ikkunsidrat li jiġġustifika r-riskju għall-fetu. Parir mediku mingħand speċjalista għandu jingħata lil nisa ittrattati b'zonisamide li jistgħu jgħorġu tqal. Il-mara għandha tkun kompletament informata u tifhem dwar l-effetti possibbli ta' Zonegran fuq il-fetu, u dawn ir-riskji għandhom jiġu diskussi mal-pazjenta fir-rigward tal-benefiċċji qabel tinbeda l-kura. Qabel ma tinbeda l-kura b'Zonegran f'mara li jista' jkollha t-tfal, għandu jiġi kkunsidrat test tat-tqala. Nisa li jkunu qed jippjanaw li jgħorġu tqal għandhom jiltaqgħu mal-ispeċjalisti tagħhom biex jevalwaw mill-ġdid il-kura b'Zonegran u li jikkunsidraw l-għażliet terapewtiċi oħra qabel il-konċepiment u qabel ma titwaqqaf il-kontraċezzjoni. Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom immedjatement jekk toħroġ tqila jew taħseb li tista' tkun tqila u tkun qed tiehu Zonegran. It-tobba li jkunu qed jikkuraw il-pazjenti b'Zonegran għandhom jiżguraw li pazjenti jkunu infurmati b'mod sħiħ dwar il-ħtieġa li jużaw kontraċezzjoni effettiva adattata, u għandhom jużaw ġudizzju kliniku meta jagħmlu evalwazzjoni ta' jekk il-kontraċettivi orali (OCs), jew id-dożi tal-komponenti tal-OC, humiex ibbażati b'mod adegwat fuq is-sitwazzjoni klinika tal-pazjent individwali.

### Piż tal-ġisem

Zonegran jista' jikkawża telf ta' piż. Supplement tad-dieta jew żieda fl-ammont ta' ikel jistgħu jiġu kkunsidrati jekk il-pazjent ikun qed jitlef il-piż jew ikollu piż baxx waqt li jkun qed jiehu din il-medicina. Jekk isehh telf sostanzjali fil-piż, it-twaqqif ta' Zonegran għandu jiġi kkunsidrat. It-telf ta' piż hu potenzjalment iktar serju fit-tfal (ara sezzjoni 4.4. Popolazzjoni pedjatrika).

### Popolazzjoni pedjatrika

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet imsemmija hawn fuq japplikaw ukoll għal pazjenti adolexxenti u pedjatriċi. It-twissijiet u l-prekawzjonijiet imsemmija hawn taht huma iktar rilevanti għal pazjenti pedjatriċi u adolexxenti.

### *Accessjoni kkawżata mis-shana u deidratazzjoni*

#### Prevenzjoni ta' shana eċċessiva u deidratazzjoni fit-tfal

Zonegran jista' jikkawża li t-tfal jgħorġu inqas għaraq u li jishnu żżejjed, u jekk it-tifel/tifla ma jiġux ikkurati, dan jista' jwassal għal hsara fil-moħh u mewt. It-tfal huma l-aktar f'riskju speċjalment f'temp shun hafna.

Meta tifel/tifla jkunu qed jieħdu Zonegran:

- It-tifel/tifla għandhom iżommu ruħhom friski speċjalment f'temp shun hafna
- It-tifel/tifla għandhom jevitaw eżerċizzju fiżiku strapazzuż speċjalment meta t-temp ikun shun
- It-tifel/tifla għandhom jixorbu hafna ilma kiesaħ
- It-tifel/tifla m'għandhomx jieħu kwalunkwe minn dawn il-medicini:

inibituri ta' carbonic anhydrase (bħal topiramate u acetazolamide), u medicini antikolinergici (bħal clomipramine, hydroxyzine, diphenhydramine, haloperidol, imipramine and oxybutynin).

#### **JEKK ISSEHH XI WAHDA MINN DAWN LI ĠEJJIN, IT-TIFEL/TIFLA JEHTIEĠU ATTEZZJONI MEDIKA URGENTI:**

Il-ġilda tinħass shuna hafna bi ftit jew xejn għaraq, jew it-tifel/tifla jsiru konfużi jew ikollhom bugħawwieġ tal-muskoli, jew it-taħbit tal-qalb jew in-nifs tat-tifel/tifla jsiru mgħaġġlin.

- Hu lit-tifel/tifla f'post frisk u fid-dell
- Żomm il-ġilda tat-tifel/tifla friska bl-ilma
- Agħti lit-tifel/tifla ilma kiesaħ biex jixorbuh

Każijiet ta' nuqqas ta' għaraq u temperatura tal-ġisem għolja ġew irrappurtati primarjament f'pazjenti pedjatriċi. Accessjoni kkawżata mis-shana li teħtieġ kura fl-isptar kienet iddijanostikata f'xi każijiet. Accessjoni kkawżata mis-shana li teħtieġ kura fl-isptar u li twassal għall-mewt ġiet irrappurtata. Il-biċċa l-kbira tar-rapporti seħħew matul perjodi ta' temp shun. It-tobba għandhom jiddiskutu mal-

pazjenti u ma' dawk li jieħdu ħsiebhom dwar is-severità potenzjali ta' aċċessjoni minħabba s-šhana, sitwazzjonijiet li fihom tista' tiġi kkawżata, kif ukoll l-ażżjoni li għandha tittiehed fil-każ ta' xi sinjali jew sintomi. Il-pazjenti jew dawk li jieħdu ħsiebhom iridu jiġu mwissija biex joqogħdu attenti u jżommu l-pazjent idratat kif suppost, u biex jevitaw l-esponiment għal temperaturi eċċessivi u eżerċizzju fiżiku strapazzuż, skont il-kundizzjoni tal-pazjent. Dawk li jagħtu riċetta għandhom jiġbdu l-attenzjoni ta' pazjenti pedjatriċi u l-ġenituri tagħhom/dawk li jieħdu ħsiebhom dwar il-pariri fil-Fuljett ta' Tagħrif fuq il-prevenzjoni ta' aċċessjoni minħabba s-šhana u šhana eċċessiva fit-tfal kif ipprovdut. Fil-każ ta' sinjali jew sintomi ta' deidratazzjoni, oligoidrozi, jew temperatura tal-ġisem għolja, it-twaqqif ta' Zonegran għandu jiġi kkunsidrat.

Zonegran m'għandux jintuża bħala komedikazzjoni f'pazjenti pedjatriċi ma' prodotti mediċinali oħrajn li jippreddisponu lil pazjenti għal disturbi assoċjati mas-šhana; dawn jinkludu inibituri ta' carbonic anhydrase u prodotti mediċinali b'attività antikolinergika.

#### *Piż tal-ġisem*

Telf ta' piż li jwassal għal deterjorament tal-kundizzjoni ġenerali u li persuna ma tiħux medikazzjoni kontra l-epilessija, ġew assoċjati ma' riżultat fatali (ara sezzjoni 4.8). Zonegran mhuwiex rakkomandat għal pazjenti pedjatriċi li għandhom piż baxx (definizzjoni skont il-kategoriji ta' BMI aġġustati għall-età tal-WHO) jew li jkollhom nuqqas ta' aptit.

L-inċidenza ta' tnaqqis piż tal-ġisem hi konsistenti fil-gruppi kollha ta' età (ara sezzjoni 4.8); madankollu, minħabba s-severità potenzjali ta' telf ta' piż fit-tfal, il-piż għandu jiġi mmonitorjat f'din il-popolazzjoni. Supplement tad-dieta jew zieda fit-tehid tal-ikel għandhom jiġu kkunsidrati jekk il-pazjent ma jkunx qed iżid fil-piż skont iċ-charts tat-tkabbir, inkella Zonegran għandu jitwaqqaf.

Hemm dejta limitata minn studji kliniċi f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 20 kg. Għalhekk, tfal li jkollhom minn 6 snin 'il fuq u b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 20 kg, għandhom jiġu kkurati b'kawtela. L-effett fit-tul ta' telf ta' piż fil-popolazzjoni pedjatrika fuq it-tkabbir u l-iżvilupp mhuwiex magħruf.

#### *Aċidozi metabolika*

Ir-riskju ta' aċidozi metabolika kkaġunata minn zonisamide jidher li hu iktar frekwenti u sever f'pazjenti pedjatriċi u adolexxenti. Evalwazzjoni adattata u monitoraġġ tal-livelli ta' bicarbonate fis-serum għandhom jitwettqu f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.4 - Aċidozi metabolika għal twissija šhiha; ara sezzjoni 4.8 għal inċidenza ta' bicarbonate baxx). L-effett fit-tul ta' livelli baxxi ta' bicarbonate fuq it-tkabbir u l-iżvilupp mhuwiex magħruf.

Zonegran m'għandux jintuża bħala komedikazzjoni f'pazjenti pedjatriċi ma' inibituri oħrajn ta' carbonic anhydrase bħal topiramate u acetazolamide (ara sezzjoni 4.5).

#### *Ġebel fil-kliewi*

Ġebel fil-kliewi seħħ f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.4 Ġebel fil-kliewi għal twissija šhiha). Xi pazjenti, speċjalment dawk bi predispożizzjoni għal nefrolitijasi, jistgħu jkunu f'riskju oġġla għal formazzjoni ta' ġebel fil-kliewi u sinjali u sintomi assoċjati bħal kolika tal-kliewi, uġiġħ tal-kliewi jew uġiġħ fil-ġenb tal-ġisem. In-nefrolitijasi tista' twassal għal ħsara kronika tal-kliewi. Fatturi ta' riskju għal nefrolitijasi jinkludu l-formazzjoni ta' ġebel fil-passat, storja medika familjari ta' nefrolitijasi u iperkalċijurija. L-ebda wieħed minn dawn il-fatturi ta' riskju ma jistgħu jbassru b'mod affidabbli l-formazzjoni ta' ġebel matul il-kura b'zonisamide.

Li wieħed iżid il-fluwidu li jittiehed u t-tneħħija tal-awrina, jista' jgħin biex inaqqas ir-riskju tal-formazzjoni tal-ġebbla, partikularment f'dawk il-persuni b'fatturi ta' riskju li jippreddisponuhom. Ultrasound tal-kliewi għandu jitwettaq fid-diskrezzjoni tat-tabib. F'każ li jinstab ġebel fil-kliewi, Zonegran għandu jitwaqqaf.

#### *Disfunzjoni tal-fwied*

Zieda fil-livelli ta' parametri epatobiljari bħal alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyltransferase (GGT) u bilirubina, seħħew f'pazjenti pedjatriċi u adolexxenti, mingħajr l-ebda andament konsistenti fl-osservazzjonijiet tal-valuri oġġla mil-limitu ta'

fuq tan-normal. Madankollu, jekk jiġi ssuspettat avveniment epatiku, il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi evalwata, u t-twaqqif ta' Zonegran għandu jiġi kkunsidrat.

#### *Konjizzjoni*

Indeboliment konoxxittiv f'pazjenti affettwati minn epilessija ġie assoċjat mal-patoloġija diġà eżistenti u/jew l-ġhoti ta' kura antiepilettika. Fi studju dwar zonisamide ikkontrollat bi placebo li sar fuq pazjenti pedjatriċi u adolexxenti, il-proporzjon ta' pazjenti b'indeboliment konoxxittiv kien numerikament akbar fil-grupp ta' zonisamide meta mqabbel mal-grupp tal-placebo.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

#### L-effett ta' Zonegran fuq l-enzimi ta' cytochrome P450

Studji *in vitro* bl-użu ta' mikrożomi tal-fwied uman juru ftit jew xejn (<25%) inibizzjoni ta' *cytochrome isozymes* P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 jew 3A4 f'livelli ta' zonisamide ta' madwar id-doppju jew iktar mill-konċentrazzjonijiet mhux imwaħħlin fis-serum li huma klinikament rilevanti. Għalhekk, Zonegran mhux mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħrajn permezz ta' mekkanizmi medjati minn *cytochrome* P450, kif muri għal carbamazepine, phenytoin, ethinylestradiol u desipramine *in vivo*.

#### Il-potenzjal għal Zonegran li jaffettwa prodotti mediċinali oħrajn

##### *Prodotti mediċinali antiepilettici*

F'pazjenti epilettici, id-dożaġġ fl-istat fiss b'Zonegran ma rriżulta fl-ebda effetti farmakokinetiċi li kienu klinikament rilevanti fuq carbamazepine, lamotrigine, phenytoin, jew sodium valproate.

##### *Kontraċettivi orali*

Fi studji kliniċi f'persuni b'saħħithom, id-dożaġġ fl-istat fiss b'Zonegran ma affettwax il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' ethinylestradiol jew norethisterone f'kontraċezzjoni orali kombinata.

##### *Inibituri ta' carbonic anhydrase*

Zonegran għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti adulti li jiġu kkurati b'mod konkomitanti b'impedituri ta' carbonic anhydrase bħal topiramate u acetazolamide, peress li m'hemmx biżżejjed informazzjoni li tista' teskludi xi interazzjoni farmakodinamika possibbli (ara sezzjoni 4.4).

Zonegran m'għandux jintuża bħala komedikazzjoni f'pazjenti pedjatriċi ma' inibituri oħrajn ta' carbonic anhydrase bħal topiramate u acetazolamide (ara sezzjoni 4.4 Popolazzjoni pedjatrika).

##### *Substrati ta' P-gp*

Studju *in vitro* juri li zonisamide hu inibitur dgħajjef ta' P-gp (MDR1) b'IC<sub>50</sub> ta' 267 µmol/l u hemm il-potenzjal teoretiku li zonisamide jaffettwa l-farmakokinetika ta' sustanzi li huma substrati ta' P-gp. L-attenzjoni hi rakkomandata meta tibda jew twaqqaf il-kura b'zonisamide jew meta tibdel id-doża ta' zonisamide f'pazjenti li qed jirċievu wkoll prodotti mediċinali li huma substrati ta' P-gp (eż. digoxin, quinidine).

#### Interazzjonijiet potenzjali tal-prodott mediċinali li jaffettwaw Zonegran

Fi studji kliniċi, l-ġhoti flimkien ta' lamotrigine ma kellu l-ebda effett apparenti fuq il-farmakokinetika ta' zonisamide. Il-kombinazzjoni ta' Zonegran ma' prodotti mediċinali oħrajn li tista' twassal għal urolitjasi, tista' tkabbar ir-riskju li jiżviluppa ġebel fil-kliewi; għalhekk l-ġhoti fl-istess hin ta' prodotti mediċinali bħal dawn għandu jiġi evitat.

Zonisamide hu metabolizzat parzjalment minn CYP3A4 (*reductive cleavage*), u wkoll minn N-acetyl-transferases u konjugazzjoni ma' glucuronic acid; għalhekk, sustanzi li jistgħu jikkagunaw jew jinibixxu dawn l-enzimi, jistgħu jaffettwaw il-farmakokinetika ta' zonisamide:

- Induzzjoni tal-enzimi: L-esponiment għal zonisamide hi iktar baxxa f'pazjenti epilettiċi li jkunu qed jirċievu sustanzi li huma CYP3A4 *inducing agents* bħal phenytoin, carbamazepine, u phenobarbitone. Dawn l-effetti x'aktarx li mhumiex ser ikunu ta' rilevanza klinika meta Zonegran jiżdied mat-terapija eżistenti; madankollu, jista' jsehh tibdil fil-konċentrazzjonijiet ta' zonisamide jekk l-użu fl-istess hin ta' mediċini antiepilettiċi jew prodotti mediċinali oħrajn li jinduċu CYP3A4 jitwaqqfu, isirilhom aġġustament fid-doża jew jiġu introdotti, u aġġustament fid-doża ta' Zonegran jista' jkun meħtieġ. Rifampicin hu *inducer* qawwi ta' CYP3A4. Jekk l-għoti flimkien hu meħtieġ, il-pazjent għandu jkun immonitorjat mill-qrib, u d-doża ta' Zonegran u ta' substrati oħrajn ta' CYP3A4 tkun aġġustata skont il-bżonn.
- Inibizzjoni ta' CYP3A4: Ibbażat fuq informazzjoni klinika, inibituri magħrufa speċifiċi u mhux speċifiċi ta' CYP3A4 jidher li m'għandhom l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-parametri tal-esponiment farmakokinetiku ta' zonisamide. Id-dożaġġ fl-istat fiss ta' jew ketoconazole (400 mg/kuljum) jew cimetidine (1200 mg/kuljum) ma kellu l-ebda effetti klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' zonisamide mogħtija lil persuni b'saħħithom. Għalhekk, it-tibdil fid-dożaġġ ta' Zonegran m'għandux ikun meħtieġ meta jingħata flimkien ma' inibituri magħrufa ta' CYP3A4.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'Zonegran u sa xahar wara it-trattament.

Zonegran ma jridx jintuża f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jkunux qed jużaw kontraċettiv effettiv hlief meta jkun hemm bżonn b'mod ċar, u biss jekk il-benefiċċju potenzjali jkun ikkunsidrat li jiġġustifika r-riskju għall-fetu. Parir mediku minghand speċjalista għandu jingħata lil nisa kkurati b'zonisamide li jistgħu joħorġu tqal. Il-mara għandha tkun infurmata bis-shiħ u tifhem l-effetti possibbli ta' Zonegran fuq il-fetu u dawn ir-riskji għandhom jiġu diskussi mal-pazjenta fir-rigward tal-benefiċċji qabel ma tibda l-kura. Testijiet tat-tqala f'nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jiġu kkunsidrati qabel ma tinbeda kura b'zonisamide. Nisa li jkunu qed jippjanaw li joħorġu tqal għandhom jiltaqgħu mal-ispeċjalisti tagħhom biex jevalwaw mill-ġdid il-kura b'zonisamide u li jikkunsidraw l-għażliet terapewtiċi oħra qabel il-konċepiment u qabel ma titwaqqaf il-kontraċezzjoni.

Bħal fil-każ tal-mediċini kollha kontra l-epilessija, it-twaqqif f'daqqa ta' zonisamide għandu jiġi evitat, għax dan jista' jwassal għal attacki ta' epilessija mhux mistennija li jista' jkollhom konsegwenzi serji għall-mara u għat-tarbija mhux imwielda. Ir-riskju ta' difetti tat-twelid jiżdied b'fattur ta' minn 2 sa 3 fit-trabi ta' ommijiet ikkurati bi prodott mediċinali kontra l-epilessija. L-iktar difetti li kienu rrapportati b'mod frekwenti huma difetti ta' qsim fix-xufftejn, malformazzjonijiet kardjovaskulari u difetti fit-tubi newrali. Terapija bi prodotti mediċinali multipli kontra l-epilessija tista' tiġi assoċjata ma' riskju oghla ta' malformazzjonijiet kongenitali milli minn terapija bi prodott wieħed (monoterapija).

#### Tqala

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' Zonegran f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Fl-umani ir-riskju potenzjali ta' malformazzjonijiet kongenitali maġġuri u disturbi tal-iżvilupp newroloġiku mhux magħruf.

Dejta minn studju tar-registru jissuġġerixxi zieda fil-proporzjon ta' trabi li jitwiieldu b'piz tat-twelid baxx (LBW, low birth weight), qabel iż-żmien jew li jkun żgħar għall-età ġestazzjonali (SGA, small for gestational age). Dawn iż-żidiet huma minn madwar 5% sa 8% għal LBW, minn madwar 8% sa



10% għal twelid qabel iż-żmien, u minn madwar 7% sa 12% għal SGA, kollha pparagunati ma' ommijiet ikkurati b'lamotrigine waħdu.

Zonegran m'għandux jingħata waqt it-tqala hliet meta hemm bżonn speċifiku u biss jekk il-benefiċċju potenzjali jkun ikkunsidrat li jiġġustifika r-riskju lill-fetu. Jekk tingħata riċetta għal Zonegran, matul it-tqala, il-pazjenti għandhom ikunu infurmati b'mod sħiħ dwar il-ħsara potenzjali lill-fetu, u l-użu tal-inqas doża effettiva hu rakkomandat flimkien ma' monitoraġġ bl-attenzjoni.

#### Fertilità

M'hemm l-ebda dejta klinika disponibbli dwar l-effetti ta' zonisamide fuq il-fertilità tal-bniedem. Studji fl-animali wrew tibdil fil-parametri tal-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-kapaċità ta' sewqan u thaddim ta' magni. Madankollu, peress li xi pazjenti jista' jkollhom ngħas jew diffikultà biex jikkoncentraw, partikularment kmieni fil-kura jew wara zieda fid-doża, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex joqogħdu attenti waqt attivitajiet li jehtiegu grad għoli ta' attenzjoni; eż., sewqan jew it-thaddim ta' magni.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Zonegran ingħata lil iktar minn 1,200 pazjent fi studji kliniċi, li iktar minn 400 minnhom irċivew Zonegran għal mill-inqas sena. Flimkien ma' dan, kien hemm esperjenza estensiva ta' wara l-bejgħ b'zonisamide fil-Ġappun sa mill-1989 u fl-Istati Uniti sa mis-sena 2000.

Għandu jkun innutat li Zonegran hu derivattiv ta' benzisoxazole, li fih grupp ta' sulphonamide. Reazzjonijiet avversi serji bbażati fuq l-immunità li huma assoċjati ma' prodotti mediċinali li fihom grupp ta' sulphonamide jinkludu raxx, reazzjoni allergika u disturbi maġġuri ematoloġiċi li jinkludu anemija aplastika, li b'mod rari hafna tista' tkun fatali (ara sezzjoni 4.4).

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni fi studji kkontrollati dwar terapija addizzjonali kienu: ngħas, sturdament u anoreksja. L-iktar reazzjonijiet avversi komuni fi prova dwar monoterapija li fiha l-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, li pparagunat zonisamide ma' carbamazepine li jerfhi l-mediċina fuq tul ta' żmien kienu nuqqas fil-livell ta' bicarbonate, nuqqas ta' aptit, u tnaqqis fil-piż. L-inċidenza ta' livelli baxxi anormali b'mod notevoli ta' serum bicarbonate (tnaqqis għal inqas minn 17 mEq/l u b'iktar minn 5 mEq/l) kienet ta' 3.8%. L-inċidenza ta' tnaqqis notevoli fil-piż ta' 20% jew iktar kienet ta' 0.7%.

##### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi assoċjati ma' Zonegran miksuba minn studji kliniċi u sorveljanza ta' wara l-bejgħ huma elenkati hawn taħt. Il-frekwenzi huma organizzati skont l-iskema li ġejja:

komuni hafna	$\geq 1/10$
komuni	$\geq 1/100$ sa $< 1/10$
mhux komuni	$\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$
rari	$\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$
rari hafna	$< 1/10,000$
mhux magħruf	ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli

**Tabella 4 Reazzjonijiet avversi assoċjati ma' Zonegran miksba minn studji kliniċi dwar l-użu ta' terapija addizzjonali u sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-sug**

<b>Sistema tal-Klassifika tal-Organi</b> (Terminologija MedDRA)	<b>Komuni Hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux Komuni</b>	<b>Rari Hafna</b>
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>			Pnewmonja Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>		Ekkimoži		Agranuloċitoži Anemija aplastika Lewkoċitoži Lewkopenija Limfadenopatija Pancitopenija Tromboċitopenija
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>		Sensittività eċċessiva		Sindrome ta' sensittività eċċessiva kkawżata mill-medicina Raxx minhabba l-medicina b' eosinofilija u sintomi sistemici
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	Anoreksja		Ipokalemija	Aċidoži metabolika Aċidoži tubulari tal-kliewi
<b>Disturbi psikjatriċi</b>	Aġitazzjoni Irritabilità Stat ta' konfużjoni Depressjoni	Dahk/tbissim/ biki patoloġiku Ansjetà Nuqqas ta' rġad Mard psikotiku	Rabja Aggressjoni Ħsibijiet suwiċidi Tentattiv ta' suwiċidju	Alluċinazzjoni
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	Atassija Sturdament Indeboliment tal-memorja Ngħas	Bradifrenija Disturbi fl-attenzjoni <i>Nystagmus</i> Parestesija Taħwid fid-diskors Rogħda	Konvulżjoni	Amnesija Koma Puplesija <i>grand mal</i> Sindrome mjesteniku Sindrome malinn newroleptiku <i>Status epilepticus</i>
<b>Disturbi fl-ghajnejn</b>	Diplopja			Glawkoma tat-tip <i>angle closure</i> Ugħgh fl-ghajnejn Vista qasira Vista mċajpra Tnaqqis fiċ-ċarezza tal-vista
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>				Dispnea Aspirazzjoni pnewmonja Mard respiratorju Pnewmonite tat-tip ta' sensittività eċċessiva

Sistema tal-Klassifika tal-Organi (Terminoloġija MedDRA)	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari Hafna
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>		Ugħigh ta' zaqq Stitikezza Dijarea Dispepsija Dardir	Rimettar	Pankreatite
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>			Koleċistite Kolelitijasi	Ħsara epatoċellulari
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>		Raxx Ħakk Alopeċja		Anidroži Eritema <i>multiforme</i> Sindrome ta' Stevens-Johnson Nekrolisi epidermali tossika
<b>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>				Rabdomijoloži
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>		Nefrolitijasi	Ġebbla fl-awrina	Idronefroži Insuffiċjenza renali Anormalità fl-awrina
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>		Gheja kbira Mard bħal dak tal-influenza Deni Edema periferali		
<b>Investigazzjonijiet</b>	Tnaqqis fil-bicarbonate	Tnaqqis fil-piż		Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm Żieda fil-kreatinina tad-demm Żieda fl-urea fid-demm Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali
<b>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</b>				Aċċessjoni kkawżata mis-sħana

Flimkien ma' dan kien hemm każijiet iżolati ta' Mewt għal Għarrieda u Mhux Spjegata f'Pazjenti bl-Epilessija (*Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients* -SUDEP), li kienu qed jirċievu Zonegran.

**Tabella 5 Reazzjonijiet avversi fi prova dwar monoterapija li fiha l-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollata, li pparagunat zonisamide ma' carbamazepine li jerhi l-mediċina fuq tul ta' żmien**

Sistema tal-Klassifika tal-Organi (Terminoloġija MedDRA†)	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>			Infezzjoni fl-apparat tal-awrina Pnewmonja

<b>Sistema tal-Klassifika tal-Organi</b> (Terminologija MedDRA†)	<b>Komuni Hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux komuni</b>
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>			Lewkopenija Tromboċitopenija
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>		Nuqqas ta' aptit	Ipokalemija
<b>Disturbi psikjatriċi</b>		Aġitazzjoni Depressjoni Nuqqas ta' rqaq Tibdil fil-burdata Ansjetà	Stat ta' konfużjoni Psikożi akuta Aggressjoni Formazzjoni ta' ħsieb biex jitwettaq suwiċidju Allucinazzjoni
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>		Atassija Sturdament Indeboliment fil-memorja Nġhas Bradifrenija Disturbi fl-attenzjoni Parestesija	Nystagmus Taħwid fid-diskors Rogħda Konvulżjoni
<b>Disturbi fl-ġhajnejn</b>		Diplopja	
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>			Disturb respiratorju
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>		Stitikezza Dijarea Dispepsja Nawsja Rimettar	Uġiġħ addominali
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>			Koleċistite akuta
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</b>		Raxx	Ħakk tal-ġilda Ekkimożi
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b>		Gheja kbira Deni Irritabilità	
<b>Investigazzjonijiet</b>	Tnaqqis fil-livell ta' bicarbonate	Tnaqqis fil-piż Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demem Żieda f'alanine aminotransferase Żieda f'aspartate aminotransferase	Analizi tal-awrina b'riżultat anormali

† MedDRA verżjoni 13.1

### Informazzjoni addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Analizi miġbura ta' dejta dwar is-sigurtà fuq 95 persuna anzjana wriet frekwenza relattivament oġhla ta' rappurtaġġ ta' edema periferali u ħakk meta mqabbla mal-popolazzjoni adulta.

L-evalwazzjoni tad-dejta ta' wara l-bejgħ tissuggerixxi li pazjenti li għandhom 65 sena jew iktar, jirrapportaw frekwenza oġhla tal-avvenimenti li ġejjin mill-popolazzjoni ġenerali: Is-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS) u s-sindrome ta' Sensittività Eċċessiva Kkaġunata mill-Medicina (DIHS).

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Il-profil tal-avveniment avversi ta' zonisamide f'pazjenti pedjatriki li kellhom minn 6 sa 17-il sena fi studji kliniċi kkontrollati bi placebo kien konsistenti ma' dak tal-adulti. Fost 465 individwu fid-database pedjatrika tas-sigurtà (li jinkludu 67 individwu addizzjonali mill-fażi ta' estensjoni tal-prova klinika kkontrollata) kien hemm 7 imwiet (1.5%; 14.6/1000 sena ta' persuna): 2 każijiet ta' status epilepticus, li wiehed minnhom kien relatat ma' telf sever fil-piż (10% fi żmien 3 xhur) f'individwu b'piż baxx u n-nuqqas sussegwenti li jieħu l-medikazzjoni; 1 każ ta' korriment fir-ras/ematoma, u 4 mwiet f'individwi li kellhom nuqqasijiet newroloġiċi funzjonali li kienu jeżistu minn qabel (2 każijiet ta' sepsis indotta minn pnemonja/insuffiċjenza ta' organu, 1 SUDEP u 1 korriment fir-ras). Total ta' 70.4% tal-individwi pedjatriki li rċievew ZNS fl-istudju kkontrollat jew l-estensjoni open-label tiegħu, kellhom mill-inqas kejl wiehed ta' bicarbonate taħt 22 mmol/L, li ħareġ mill-kura. Iż-żmien li dam il-kejl ta' livelli baxxi ta' bicarbonate kien ukoll twil (medjan ta' 188 jum).

Analizi miġbura ta' dejta dwar is-sigurtà fuq 420 individwu pedjatriku (183 individwu li kellhom minn 6 sa 11-il sena, u 237 individwu li kellhom minn 12 sa 16-il sena, b'medja ta' tul ta' żmien ta' esponiment ta' madwar 12-il xahar) uriet frekwenza ta' rappurtagġ relattivament ogħla ta' pnemonja, deidratazzjoni, tnaqqis fl-għaraq, testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultati anormali, infjammazzjoni tal-parti tan-nofs tal-widna, faringite, sinusite u infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, sogħla, epistassi u rinite, ugiġħ addominali, rimettar, raxx u ekżema, u deni meta mqabbla mal-popolazzjoni adulta (partikularment f'individwi li kellhom inqas minn 12-il sena) u, f'incidenza baxxa, amnesija, żieda fil-livell tal-kreatinina, limfadenopatija, u tromboċitopenija. L-incidenza ta' tnaqqis fi piż tal-ġisem ta' 10% jew iktar kienet ta' 10.7% (ara sezzjoni 4.4). F'xi każijiet ta' tnaqqis fil-piż, kien hemm dewmien fit-transizzjoni għall-istadju Tanner li kien jmiss u fil-maturazzjoni tal-għadam.

### Rapportar ta' effetti sekondarji suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati effetti sekondarji suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtagġ nazzjonali elenkata f' [Appendiċi V](#)**.

### **4.9 Doża eċċessiva**

Kien hemm każijiet ta' doża eċċessiva aċċidentali u intenzjonata f'pazjenti adulti u pedjatriki. F'xi każijiet, id-doži eċċessivi kienu mingħajr sintomi, partikularment fejn l-emesi jew il-ħasil tal-istonku kienu fil-pront. F'każijiet oħrajn, id-doża eċċessiva kienet segwita minn sintomi bħal ngħas, dardir, gastrite, *nystagmus*, *myoclonus*, koma, bradikardija, funzjoni mnaqqsa tal-kliewi, pressjoni tad-demm baxxa ħafna u depressjoni respiratorja. Koncentrazzjoni għolja ħafna tal-plażma ta' 100.1 µg/ml zonisamide kienet irreġistrata madwar 31 siegħa wara li pazjent ħa doża eċċessiva ta' Zonegran u clonazepam; il-pazjent sar komatuż u kellu depressjoni respiratorja, iżda ġie f'sensih ħamest ijiem wara u ma garrab l-ebda kundizzjonijiet jew mard b'konsegwenza ta' dan.

### Kura

M'hemm l-ebda antidoti speċifiċi disponibbli għal doża eċċessiva ta' Zonegran. Wara doża eċċessiva ssuspettata riċenti, it-tbattil tal-istonku permezz ta' ħasil gastriku jew permezz tal-induzzjoni tal-emesi, jistgħu jkunu indikati bil-prekawzjonijiet tas-soltu biex jiproteġu l-passaġġ tan-nifs. Kura ġenerali ta' appoġġ hi indikata, li tinkludi monitoraġġ frekwenti ta' sinjali vitali u osservazzjoni mill-qrib. Zonisamide għandu *half-life* tal-eliminazzjoni li hi twila, u għalhekk l-effetti tiegħu jistgħu jkunu persistenti. Għalkemm ma kinitx formalment studjata għall-kura ta' doża eċċessiva, l-omodjalizi naqqset il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' zonisamide f'pazjent li kellu funzjoni mnaqqsa tal-kliewi, u dan jista' jkun ikkunsidrat bħala kura ta' doża eċċessiva jekk ikun klinikament indikat.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antiepilettiċi, antiepilettiċi oħra, kodiċi ATC: N03AX15

Zonisamide hu derivat ta' benzisoxazole. Hu mediċina antiepilettika b'attività dgħajfa *in-vitro* ta' carbonic anhydrase. Kimikament mhuwiex relatat ma' sustanzi antiepilettiċi oħrajn.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mekkaniżmu tal-azzjoni ta' zonisamide mhuwiex speġat b'mod sħiħ, iżda jidher li jaġixxi fuq il-kanali tal-*voltage-sensitive* sodium u calcium, u b'hekk jinterrompi *s-synchronised neuronal firing*, u jnaqqas il-firxa tad-*discharges* tal-puplesiji u jinterrompi l-attività epilettika sussegwenti. Zonisamide għandu wkoll effett modulatorju fuq l-inibizzjoni newronali medjata mill-GABA.

#### Effetti farmakodinamiċi

L-attività kontra l-konvulzjonijiet ta' zonisamide kienet evalwata f'varjetà ta' mudelli, f'diversi speċi b'puplesiji li kienu jew ikkaġunati jew kongeniti, u zonisamide jidher li jaġixxi bħala antiepilettiku *broad-spectrum* f'dawn il-mudelli. Zonisamide jevita puplesiji tat-tip *maximal electroshock* u jnaqqas il-firxa tal-puplesiji, li jinkludu l-propagazzjoni ta' puplesiji mill-kortiċi sa l-istrutturi sottokortikali u jraġżan l-attività epilettoġenika tal-fokus. Madankollu, b'kuntrast ma' phenytoin u carbamazepine, zonisamide jaġixxi b'mod preferenzjali fuq puplesiji li joriġinaw fil-kortiċi.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

##### Monoterapija f'puplesiji parzjali, bi jew mingħajr ġeneralizzazzjoni sekondarja

L-effikaċja ta' zonisamide bħala monoterapija giet stabbilita f'paragun double-blind, grupp parallel, noninferjorità ma' carbamazepine li jerhi l-mediċina fuq tul ta' żmien (PR) f'583 adult b'puplesiji parzjali li ġew iddijanostikati għall-ewwel darba bi jew mingħajr puplesiji toniċi-kloniċi ġeneralizzati sekondarji. L-individwi ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu carbamazepine u zonisamide u rċievw il-kura għal sa 24 xahar skont ir-rispons. L-individwi ġew ittitrati għal doża inizjali fil-mira ta' 600 mg carbamazepine jew 300 mg ta' zonisamide. Individwi li kellhom puplesija ġew ittitrati għad-doża li jmiss fil-mira, i.e. 800 mg ta' carbamazepine jew 400 mg ta' zonisamide. Individwi li kellhom puplesija addizzjonali ġew ittitrati għad-doża massima fil-mira ta' 1200 mg ta' carbamazepine jew 500 mg ta' zonisamide. Individwi li ma kellhom l-ebda attakk ta' puplesija għal 26 ġimghat fil-livell ta' doża fil-mira komplew fuq din id-doża għal 26 ġimgha oħra. Ir-riżultati ewlenin ta' dan l-istudju huma ppreżentati f'din it-tabella:

**Tabella 6 Riżultati tal-effikaċja għall-Istudju 310 dwar il-Monoterapija**

	Zonisamide	Carbamazepine		
n (popolazzjoni ITT)	281	300		
<b>Sitt xhur mingħajr attakki ta' puplesija</b>			Diff	CI <sub>95%</sub>
Popolazzjoni PP*	79.4%	83.7%	-4.5%	-12.2% ; 3.1%
Popolazzjoni ITT	69.4%	74.7%	-6.1%	-13.6% ; 1.4%
≤ 4 puplesiji matul il-perjodu ta' 3 xhur fil-linja bażi	71.7%	75.7%	-4.0%	-11.7% ; 3.7%
> 4 puplesiji matul il-perjodu ta' 3 xhur fil-linja bażi	52.9%	68.9%	-15.9%	-37.5% ; 5.6%

	<b>Zonisamide</b>	<b>Carbamazepine</b>		
n (popolazzjoni ITT)	281	300		
<b>Tnax-il xahar minghajr attacki ta' puplesija</b>				
Popolazzjoni PP	67.6%	74.7%	-7.9%	- 17.2% ; 1.5%
Popolazzjoni ITT	55.9%	62.3%	-7.7%	- 16.1% ; 0.7%
≤ 4 puplesiji matul il-perjodu ta' 3 xhur fil-linja bażi	57.4%	64.7%	-7.2%	-15.7% ; 1.3%
> 4 puplesiji matul il-perjodu ta' 3 xhur fil-linja bażi	44.1%	48.9%	-4.8%	-26.9% ; 17.4%
<b>Sottotip ta' Puplesija (popolazzjoni PP bla attacki ta' puplesija għal 6 xhur)</b>				
Parzjali kollha	76.4%	86.0%	-9.6%	-19.2% ; 0.0%
Parzjali sempliċi	72.3%	75.0%	-2.7%	-20.0% ; 14.7%
Kumplessi parzjali	76.9%	93.0%	-16.1%	-26.3% ; -5.9%
Toniċi-Kloniċi generalizzati kollha	78.9%	81.6%	-2.8%	-11.5% ; 6.0%
Toniċi-Kloniċi sekondarji	77.4%	80.0%	-2.6%	-12.4% ; 7.1%
Toniċi-Kloniċi generalizzati	85.7%	92.0%	-6.3%	-23.1% ; 10.5%

PP = Popolazzjoni Skont il-Protokoll; ITT = Popolazzjoni b'Intenzjoni li Tiġi Kkurata

\*Punt aħħari primarju

Terapija addizzjonali fil-kura ta' puplesiji parzjali, bi jew minghajr generalizzazzjoni sekondarja fl-adulti

Fl-adulti, l-effikaċja ntweriet b'Zonegran f'4 studji *double-blind*, ikkontrollati bil-plaċebo għal perjodi li damu sa 24 ġimgħa b'doża għg li ngħata jew darba jew darbtejn kuljum. Dawn l-istudji juru li t-tnaqqis medjan fil-frekwenza parzjali tal-puplesija hu relatat mad-doża ta' Zonegran, b'effikaċja sostnuta f'doži ta' 300-500 mg kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika

Terapija addizzjonali fil-kura ta' aċċessjonijiet parzjali, bi jew minghajr generalizzazzjoni sekondarja, f'pazjenti adolexxenti u pedjatriċi (minn 6 snin 'il fuq)

F'pazjenti pedjatriċi (li kellhom 6 snin u aktar), l-effikaċja ntweriet b'zonisamide fi studju *double-blind*, ikkontrollati bi plaċebo, li kien jinkludi 207 individwi u li kellhom tul ta' żmien ta' kura sa 24 ġimgħa. Tnaqqis ta' 50% jew aktar mil-linja bażi fil-frekwenza ta' attack ta' puplesija matul il-perjodu ta' 12-il ġimgħa ta' doża stabbli ġie osservat f'50% tal-individwi kkurati b'zonisamide u f'31% tal-pazjenti fuq il-plaċebo.

Problemi speċifiċi dwar is-sigurtà li dehru fl-istudji pedjatriċi kienu: nuqqas ta' aptit u telf ta' piż, tnaqqis fil-livelli ta' bicarbonate, zieda fir-riskju ta' ġebel fil-kliewi u deidratazzjoni. Dawn l-effetti kollha u speċifikament it-telf ta' piż, jista' jkollhom implikazzjonijiet li jagħmlu ħsara għat-tkabbir u l-iżvilupp, u jistgħu jwasslu għal deterjorament ġenerali tas-saħħa. Kollox ma' kollox, dejta fuq l-effetti fuq it-tkabbir u l-iżvilupp fit-tul hi limitata.

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

### Assorbiment

Zonisamide hu kważi kompletament assorbit wara l-ghoti mill-ħalq, u ġeneralment jilħaq il-konċentrazzjonijiet massimi fis-serum jew fil-plażma fi żmien minn saġhtejn sa 5 sigħat mid-dożaġġ. Il-metabolizmu *first-pass* hu maħsub li hu neglijibbli. Il-bijodisponibilità assoluta hi stmata li hi ta' madwar 100%. Il-bijodisponibilità orali mhijiex affettwata mill-ikel, għalkemm jista' jkun hemm dewmien biex jintlaħqu l-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma u fis-serum.

Il-valuri tal-AUC u tas- $C_{max}$  ta' zonisamide ždiedu b'mod kważi lineari wara doża waħda fuq il-medda tad-doża ta' 100-800 mg u wara doži multipli fuq il-medda tad-doża ta' 100-400 mg darba kuljum. Iż-żieda fl-istat fiss kienet ftit iktar minn dak mistenni fuq il-baži tad-doża, probabbilment minhabba t-twaħħil saturabbli ta' zonisamide mal-eritrociti. L-istat fiss intlaħaq fi żmien 13-il jum. Akkumulazzjoni ftit ikbar minn dik mistennija sseħħ fir-rigward ta' doża waħda.

### Distribuzzjoni

Zonisamide hu mwahħal sa 40 - 50% mal-proteini tal-plażma tal-bniedem, bi studji *in vitro* li juru li dan ma jkunx affettwat mill-preżenza ta' diversi prodotti mediċinali antiepilettiċi (i.e., phenytoin, phenobarbitone, carbamazepine, u sodium valproate). Il-volum apparenti tad-distribuzzjoni hu ta' madwar 1.1 – 1.7 l/kg fl-adulti, li jindika li zonisamide hu ddistribwit b'mod estensiv lit-tessut. Il-proporzjonijiet eritrociti/plażma huma ta' madwar 15 fil-konċentrazzjonijiet baxxi u ta' madwar 3 f'konċentrazzjonijiet oghla.

### Bijotrasformazzjoni

Zonisamide hu metabolizzat primarjament minn ġor-*reductive cleavage* taċ-ċirku ta' benzisoxazole tal-mediċina prinċipali minn CYP3A4 biex jiffurma 2-sulphamoylacetylphenol (SMAP) u wkoll minn N-acetylation. Flimkien ma' dan, il-mediċina prinċipali u SMAP jistgħu jkunu *glucuronidated*. Il-metaboliti, li ma setgħux ikunu osservati fil-plażma, m'għandhomx attività kontra l-konvulżjonijiet. M'hemm l-ebda evidenza li zonisamide jikkaġuna l-metabolizmu tiegħu stess.

### Eliminazzjoni

It-tneħħija apparent ta' zonisamide fl-istat fiss wara l-ghoti mill-ħalq hi ta' madwar 0.70 l/h u l-*half-life* tal-eliminazzjoni terminali hi ta' madwar 60 siegħa fl-assenza ta' *inducers* ta' CYP3A4. Il-*half-life* tal-eliminazzjoni kienet indipendenti mid-doża u ma kinitx affettwata minn għoti ripetut. Il-varjazzjoni fil-konċentrazzjonijiet fis-serum jew fil-plażma matul l-intervall tal-perjodu tad-dożaġġ hi baxxa (< 30%). Ir-rota ewlenija tat-tneħħija tal-metaboliti ta' zonisamide u tal-mediċina mhux mibdula hi permezz tal-awrina. It-tneħħija mill-kliewi ta' zonisamide mhux mibdul hi relattivament baxxa (madwar 3.5 ml/min); madwar 15 - 30% tad-doża hi eliminata mhux mibdula.

### Linearità/nuqqas ta' linearità

L-esponiment għal zonisamide jżieded maż-żmien sakemm jintlaħaq l-istat fiss wara madwar 8 ġimghat. Meta tqabbel l-istess livell ta' doża, pazjenti b'piż totali tal-ġisem oghla jidheru li kellhom konċentrazzjonijiet iktar baxxi fis-serum fl-istat fiss, iżda dan l-effett jidher li kien relattivament modest. L-età ( $\geq 12$ -il sena) u s-sess, wara l-aġġustament għall-effetti tal-piż tal-ġisem, m'għandhom l-ebda effett apparenti fuq l-esponiment għal zonisamide f'pazjenti epilettiċi matul id-dożaġġ fl-istat fiss. L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ bi kwalunkwe AED inkluż l-induttori ta' CYP3A4.

### Relazzjoni farmakokinetika-farmakodinamika

Zonisamide ibaxxi l-frekwenza tal-medja ta' attacki ta' puplesija fuq perjodu ta' 28 jum, u t-tnaqqis hu proporzjonali (log-linear) mal-konċentrazzjoni medja ta' zonisamide.



## Gruppi speċjali ta' pazjenti

*F'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi*, it-tneħħija mill-kliwi ta' doži waħidhom ta' zonisamide kienet korrelata b'mod pożittiv mat-tneħħija tal-kreatinina. L-AUC tal-plażma ta' zonisamide żdiedet b'35% f'individwi bi tneħħija tal-kreatinina ta' < 20 ml/min (ara wkoll Sezzjoni 4.2).

*Pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied*: Il-farmakokinetika ta' zonisamide f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied ma kinux studjati b'mod adegwat.

*Anzjani*: L-ebda differenzi klinikament sinifikanti ma kienu osservati fil-farmakokinetika bejn persuni żgħażaġh (minn 21-40 sena) u anzjani (65-75 sena).

*Tfal u adolexxenti (5 snin-18-il sena)*: Informazzjoni limitata tindika li l-farmakokinetika fi tfal u adolexxenti li ngħataw doża ta' 1, 7 jew 12 mg/kg kuljum fl-istat fiss, f'doži maqsumin, hi simili għal dawk osservati fl-adulti, wara aġġustament għall-piż tal-ġisem.

### 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Is-sejbiet ma kinux osservati fl-istudji kliniċi, iżda kienu osservati fil-klieb f'livelli ta' esponiment simili għal dawk tal-użu kliniku, u dawn kienu bidliet fil-fwied (tkabbir, tibdil fil-kulur kannella skur, tkabbir ħafif tal-epatoċiti b'korpi lamellari konċentriċi fis-cytoplasm u fis-cytoplasmic vacuolation) assoċjat ma' żieda fil-metaboliżmu.

Zonisamide ma kienx ġenotossiku u m'għandu l-ebda potenzjal karċinoġeniku.

Zonisamide ikkawża anormalitajiet waqt l-iżvilupp fil-ġrieden, firien, u klieb, u kien embrijoletali fix-xadini, meta mogħti matul il-perjodu tal-organogenezi, fid-dożaġġ ta' zonisamide u livelli tal-plażma materni simili għal, jew iktar baxxi mil-livelli terapewtiċi fil-bnedmin.

Fi studju dwar it-tossiċità minn doži orali ripetuti f'firien ġuvenili, f'livelli ta' esponiment simili għal dawk osservati f'pazjenti pedjatriċi fid-doża massima rakkomandata, tnaqqis fil-piż tal-ġisem u tibdil fl-istopatoloġija tal-kliwi u fil-parametri tal-patoloġija klinika u tibdil fl-imġiba, ġew osservati. Tibdil fl-istopatoloġija tal-kliwi u parametri tal-patoloġija klinika kienu kkunsidrati li huma relatati mal-inibizzjoni ta' carbonic anhydrase minn zonisamide. L-effetti f'dan il-livell ta' doża kienu reversibbli matul il-perjodu tal-irkuprar. F'livell oġhla ta' doża (esponiment sistemiku ta' 2-3 darbiet meta mqabbel mal-esponiment terapewtiku) l-effetti istopatoloġiċi tal-kliwi kienu iktar severi u parzjalment reversibbli biss. Il-biċċa l-kbira tal-effetti avversi osservati fil-ġrieden ġuvenili kienu simili għal dawk li deheru fl-istudji dwar it-tossiċità minn doži ripetuti ta' zonisamide f'firien adulti, iżda qtar hyaline tubulari renali u iperplasija transitorja ġew osservati fl-istudju ġuvenili biss. F'dan il-livell ta' doża oġhla, il-ġrieden ġuvenili wrew tnaqqis fil-parametri tat-tkabbir, tat-tagħlim, u tal-iżvilupp. Dawn l-effetti kienu kkunsidrati li x'aktarx kienu marbuta ma' tnaqqis fil-piż tal-ġisem u effetti farmakoloġiċi esaġerati ta' zonisamide fid-doża massima ttollerata.

Fil-firien, tnaqqis fin-numri ta' corpora lutea u siti tal-impjantazzjoni ġew osservati f'livelli ta' esponiment ekwivalenti għad-doża terapewtika massima fil-bnedmin; ċikli oestrus irregolari u tnaqqis fin-numru ta' feti ħajjin ġew osservati f'livelli ta' esponiment tliet darbiet oġhla.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

#### Il-kontenut tal-kapsula

Microcrystalline cellulose

Hydrogenated vegetable oil (mis-soyabean)

Sodium laurilsulfate

## Il-qoxra tal-kapsula

Gelatin

Titanium dioxide (E171)

Shellac

Propylene glycol

Potassium hydroxide

Black iron oxide (E172)

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folji tal-PVC/PVDC/aluminju, pakketti ta' 14, 28, 56 u 84 kapsula iebsa.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu jitpogġew fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Amdipharm Limited  
3 Burlington Road,  
Dublin 4, D04 RD68,  
L-Irlanda

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/04/307/010

EU/1/04/307/009

EU/1/04/307/003

EU/1/04/307/012

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 10/03/2005

Data tal-aħħar tiġdid: 21/12/2009

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zonegran 100 mg kapsuli ibsin

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 100 mg ta' zonisamide.

Eċċipjenti: 0.002 mg ta' sunset yellow FCF (E110) u 0.147 mg ta' allura red AC (E129).

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull kapsula iebsa fiha 3 mg ta' hydrogenated vegetable oil (mis-soyabean)

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

Korp opak abjad b'għatu opak aħmar li fuqu hemm stampat "ZONEGRAN 100" bl-iswed.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Zonegran huwa indikat bħala:

- monoterapija fil-kura ta' puplesiji parzjali, bi jew mingħajr ġeneralizzazzjoni sekondarja, f'adulti b'epilessija ddiġanjostikata għall-ewwel darba (ara sezzjoni 5.1);
- terapija addizzjonali fil-kura ta' puplesiji parzjali, bi jew mingħajr ġeneralizzazzjoni sekondarja f'adulti, adolexxenti u tfal tal-età ta' 6 snin jew aktar.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija - Adulti

##### *Żieda fid-dożaġġ u manteniment*

Zonegran jista' jittiehed bħala monoterapija jew jiżdied mat-terapija eżistenti fl-adulti. Id-doża għandha tiġi ttitrata fuq il-bażi tal-effett kliniku. Żieda rakkomandata fid-dożaġġ u doži ta' manteniment qed jingħataw f'Tabella 1. Xi pazjenti, speċjalment dawk li ma jkunux jiehdu sustanzi li huma CYP3A4 *inducing agents*, jistgħu jirrispondu għal doži iktar baxxi.

##### *Meta tieqaf tiegħu Zonegran*

Meta l-kura b'Zonegran titwaqqaf, dan għandu jsir b'mod gradwali (ara sezzjoni 4.4). Fi studji kliniċi ta' pazjenti adulti, tnaqqis fid-doża ta' 100 mg f'intervalli ta' ġimgħa ntużaw b'aġġustament fl-istess hin ma' mediċini antiepilettiċi oħrajn (fejn meħtieġ).

**Tabella 1 Adulti – žieda rakkomandata fid-dożagġ u kors ta’ manteniment**

Kors ta’ Kura	Fazi ta’ titrazzjoni			Doża Normali ta’ Manteniment
<b>Monoterapija -</b> Pazjenti adulti ddijanjistikati għall- ewwel darba	<b>Ġimgha 1 + 2</b>	<b>Ġimgha 3 + 4</b>	<b>Ġimgha 5 + 6</b>	300 mg kuljum (darba kuljum). Jekk ikun hemm bżonn ta’ doża oghla: žid f’intervalli ta’ ġimagħtejn f’inkrementi ta’ 100 mg sa massimu ta’ 500 mg.
	100 mg/kuljum (darba kuljum)	200 mg/kuljum (darba kuljum)	300 mg/kuljum (darba kuljum)	
<b>Terapija addizzjonali</b> - ma’ mediċini li jinduċu CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5)	<b>Ġimgha 1</b>	<b>Ġimgha 2</b>	<b>Ġimgha 3 sa 5</b>	300 sa 500 mg kuljum (darba kuljum jew żewġ doži maqsuma).
	50 mg/kuljum (f’żewġ doži maqsuma)	100 mg/kuljum (f’żewġ doži maqsuma)	Żieda f’intervalli ta’ ġimgha f’inkrementi ta’ 100 mg	
- mingħajr mediċini li jinduċu CYP3A4; jew b’indeboliment tal-kliewi jew tal- fwied	<b>Ġimgha 1 + 2</b>	<b>Ġimgha 3 + 4</b>	<b>Ġimgha 5 sa 10</b>	300 sa 500 mg kuljum (darba kuljum jew żewġ doži maqsuma). Xi pazjenti jistgħu jirrispondu għal doži iktar baxxi.
	50 mg/kuljum (f’żewġ doži maqsuma)	100 mg/kuljum (f’żewġ doži maqsuma)	Żieda f’intervalli ta’ ġimagħtejn f’inkrementi ta’ sa 100 mg	

Rakkomandazzjonijiet dwar id-dożagġ ġenerali għal Zonegran f’popolazzjonijiet speċjali ta’ pazjenti

Popolazzjoni pedjatrika (6 snin jew aktar)

*Żieda fid-dożagġ u manteniment*

Zonegran irid jiżdied mat-terapija eżistenti għal pazjenti pedjatriċi li jkollhom 6 snin u aktar. Id-doża għandha tiġi ttitrata fuq il-baži tal-effett kliniku. Żieda fid-dożagġ u doži ta’ manteniment rakkomandati qed jingħataw f’Tabella 2. Xi pazjenti, speċjalment dawk li ma jkunux qed jieħdu mediċini li jinduċu CYP3A4, jistgħu jirrispondu għal doži iktar baxxi.

It-tobba għandhom jiġbdu l-attenzjoni ta’ pazjenti pedjatriċi u l-ġenituri tagħhom/dawk li jieħdu ħsiebhom dwar il-Kaxxa ta’ Allert tal-Pazjent (fil-fuljett ta’ tagħrif) dwar il-prevenzjoni ta’ aċċessjoni minhabba s-shana (ara sezzjoni 4.4: Popolazzjoni pedjatrika).

**Tabella 2 Popolazzjoni pedjatrika (6 snin u aktar) – zieda rakkomandata fid-dożagġ u kors ta’ manteniment**

Kors ta’ Kura	Fazi ta’ Titrazzjoni		Doża Normali ta’ Manteniment	
Terapija addizzjonali	Ġimgha 1	Ġimghat 2 sa 8	Pazjenti li jiżnu 20 sa 55 kg <sup>a</sup>	Pazjenti li jiżnu > 55 kg
- b’medicini li jinduċu CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5)	1 mg/kg/jum (darba kuljum)	Żid f’ <b>intervalli ta’ ġimgha</b> f’inkrementi ta’ 1 mg/kg	6 sa 8 mg/kg/jum (darba kuljum)	300 - 500 mg/jum (darba kuljum)
- mingħajr medicini li jinduċu CYP3A4	<b>Ġimgha 1 + 2</b> 1 mg/kg/jum (darba kuljum)	<b>Ġimghat ≥ 3</b> Żid f’ <b>intervalli ta’ ġimagħtejn</b> f’inkrementi ta’ 1 mg/kg	6 sa 8 mg/kg/jum (darba kuljum)	300 - 500 mg/jum (darba kuljum)

**Nota:**

- a. Biex tiżgura li tinzamm doża terapewtika, il-piż tat-tifel/tifla għandu jiġi mmonitorjat u d-doża għandha tiġi evalwata mill-ġdid mat-tibdil fil-piż li jseħħ sa piż massimu ta’ 55 kg. Il-kors ta’ doża hu ta’ 6-8 mg/kg/jum sa doża massima ta’ 500 mg/jum.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Zonegran fit-tfal tal-età li għandhom inqas minn 6 snin jew dawk li jiżnu inqas minn 20 kg ma ġewx stabbiliti.

Hemm dejta limitata minn studji kliniċi f’pazjenti b’piż tal-ġisem ta’ inqas minn 20 kg. Għalhekk, tfal li jkollhom minn 6 snin ’il fuq u b’piż tal-ġisem ta’ inqas minn 20 kg, għandhom jiġu kkurati b’kawtela.

Mhux dejjem ikun possibbli li tikseb b’mod preċiż id-doża kkalkulata mal-qawwiet tal-kapsula ta’ Zonegran disponibbli kummerċjalment. F’dawn il-każijiet, hu għalhekk rakkomandat li d-doża totali ta’ Zonegran għandha tiġi mqarrba ’l fuq jew ’l isfel għall-eqreb doża disponibbli li tista’ tintlaħaq mal-qawwiet tal-kapsula ta’ Zonegran disponibbli kummerċjalment (25 mg, 50 mg u 100 mg).

*Twaqqif tal-medicina*

Meta l-kura b’Zonegran tkun trid titwaqqaf, dan għandu jsir b’mod gradwali (ara sezzjoni 4.4). Fi studji kliniċi ta’ pazjenti pedjatriċi, it-titrazzjoni ’l isfel twettqet permezz ta’ tnaqqis fid-doża f’intervalli kull ġimgha f’inkrementi ta’ madwar 2 mg/kg (i.e. b’konformità mal-iskeda f’Tabella 3).

**Tabella 3 Popolazzjoni pedjatrika (6 snin u aktar) – skeda rakkomandata ta’ titrazzjoni ’l isfel**

Piż	Naqqas f’intervalli ta’ ġimgha f’inkrementi ta’:
20 – 28 kg	25 sa 50 mg/jum*
29 – 41 kg	50 sa 75 mg/jum*
42 – 55 kg	100 mg/jum*
>55 kg	100 mg/jum*

**Nota:**

- \* Id-doži kollha huma darba kuljum.

*Anzjani*

Għandha tingħata attenzjoni fil-bidu tal-kura f’pazjenti anzjani għax hemm tagħrif limitat dwar l-użu ta’ Zonegran f’dawn il-pazjenti. Dawk li jagħtu r-riċetta għandhom jikkunsidraw ukoll il-profil tas-sigurtà ta’ Zonegran (ara sezzjoni 4.8).

### Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Għandha tingħata attenzjoni fil-kura ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, għax hemm tagħrif limitat dwar l-użu f'dawn il-pazjenti u titrazzjoni iktar bil-mod ta' Zonegran tista' tkun meħtieġa. Minhabba li zonisamide u l-metaboliti tiegħu jitneħħew mill-kliewi, dan għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw insuffiċjenza renali jew fejn zieda sostnuta fil-kreatinina tas-serum li tkun klinikament sinifikanti, tkun osservata.

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, it-tneħħija mill-kliewi ta' dozi waħidhom ta' zonisamide kienet korrelata b'mod pożittiv mat-tneħħija tal-kreatinina. L-AUC tal-plażma ta' zonisamide żdiedet b'35% f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' < 20 ml/min.

### Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

L-użu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ma kienx studjat. Għalhekk, l-użu f'pazjenti b'indeboliment serju tal-fwied mhux rakkomandat. Għandha tingħata attenzjoni fil-kura ta' pazjenti b'indeboliment tal-fwied li jkun minn ħafif sa moderat, u titrazzjoni iktar bil-mod ta' Zonegran tista' tkun meħtieġa.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kapsuli ibsin ta' Zonegran huma għal użu orali.

### L-effett tal-ikel

Zonegran jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr l-ikel (ara sezzjoni 5.2).

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Ipersensittività għas-sustanza attiva, jew għal kwalunkwe eċċipjent elenkat fit-taqsim 6.1 jew sulfonamides.

Zonegran fih hydrogenated vegetable oil (mis-soyabean). Il-pazjenti ma jridux jiehdu dan il-prodott mediċinali jekk ikunu allergiċi għall-karawett jew għas-sojja.

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

### Raxx mhux spjegabbli

<b>Raxx serju jsehh b'rabta mat-terapija b'Zonegran, li jinkludi każijiet tas-sindrome ta' Stevens-Johnson.</b>
---

Trid tingħata konsiderazzjoni lit-twaqqif tal-kura b'Zonegran f'pazjenti li jiżviluppaw raxx li ma jkunx jista' jiġi spjegat b'mod ieħor. Il-pazjenti kollha li jiżviluppaw raxx meta jkunu qed jiehdu Zonegran, iridu jkunu ssorveljati mill-qrib, b'livelli addizzjonali ta' attenzjoni mogħtija lil dawg il-pazjenti li jkunu qed jirċievu mediċini antiepilettiċi fl-istess hin li jistgħu indipendentement jikkagunaw raxx tal-gilda.

### Puplesiji li jseħhu meta tieqaf tiegħu l-mediċina

Skont il-prattika klinika kurrenti, it-twaqqif ta' Zonegran f'pazjenti li jkollhom l-epilessija, irid isir permezz ta' tnaqqis gradwali tad-doża, biex titnaqqas il-possibbiltà ta' puplesiji meta titwaqqaf il-mediċina. M'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar it-twaqqif ta' mediċini antiepilettiċi oħra mogħtija fl-istess hin għaladarba jkun inkiseb il-kontroll b'Zonegran fis-sitwazzjoni *add-on*, sabiex tilhaq il-monoterapija b'Zonegran. Għalhekk, it-twaqqif fl-istess hin ta' prodotti mediċinali antiepilettiċi, irid isir bl-attenzjoni.

## Reazzjonijiet ta' sulphonamide

Zonegran hu derivattiv ta' benzisoxazole li fih grupp ta' sulphonamide. Reazzjonijiet avversi serji bbażati fuq l-immunità li huma assoċjati ma' prodotti mediċinali li fihom grupp sulphonamide jinkludu raxx, reazzjoni allergika u disturbi maġġuri ematoloġiċi, li jinkludu anemija aplastika, li b'mod rari hafna jistgħu jkunu fatali.

Każijiet ta' agranuloċitozi, trombocitopenija, lewkopenija, anemija aplastika, panċitopenija u lewkocitozi kienu rrapportati. Hemm tagħrif inadegwat biex tiġi evalwata r-relazzjoni, jekk hemm, bejn id-doża u t-tul ta' żmien tal-kura u dawn l-avvenimenti.

## Mijopija akuta u glawkoma tat-tip *angle closure* sekondarja

Ġie rrapportat sindrome li jikkonsisti f' mijopija akuta u glawkoma tat-tip *angle closure* sekondarja f'pazjenti adulti u pedjatriċi li kienu qed jirċievu zonisamide. Is-sintomi jinkludu l-bidu akut ta' tnaqqis fiċ-ċarezza tal-vista u/jew uġiġh okulari. Is-sejbiet oftalmoloġiċi jistgħu jinkludu mijopija, tnaqqis tal-kompartiment anterjuri, u iperemija (hmura) okulari u żieda fil-pressjoni intraokulari. Dan is-sindrome jista' jkun assoċjat ma' effużjoni supraċiljari li tirriżulta fl-ispostament anterjuri tal-lenti u tal-iris, bi glawkoma tat-tip *angle closure* sekondarja. Is-sintomi jistgħu jseħħu fi żmien minn ftit sigħat sa ġimgħat mill-bidu tat-terapija. Il-kura tinkludi l-waqfien ta' zonisamide, kemm jista' jkun malajr possibbli fil-ġudizzju tat-tabib kuranti, u miżuri adattati biex titnaqqas il-pressjoni intraokulari. Pressjoni intraokulari għolja ta' kwalunkwe etjoloġija, jekk tithalla mhux ikkurata, tista' twassal għal kumplikazzjonijiet serji li jinkludu t-telf permanenti tal-vista. Għandu jkun hemm kawtela meta wiehed jikkura pazjenti b' zonisamide li jkollhom storja medika ta' disturbi fl-għajnejn.

## Formazzjoni ta' ħsieb u mġiba biex jitwettaq suwiċidju

Ħsibijiet u mġiba suwiċidali ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'sustanzi antiepilettiċi għal diversi indikazzjonijiet. Metaanalizi ta' provi każwali u kkontrollati bi placebo bi prodotti mediċinali antiepilettiċi wrew riskju kemmxejn ogħla ta' ħsibijiet u mġiba suwiċidali. Il-mekkanizmu ta' dan ir-riskju mhux magħruf u t-tagħrif disponibbli ma jeskludix il-possibbiltà ta' riskju ogħla għal Zonegran.

Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' ħsibijiet u mġiba suwiċidali u kura xierqa għandha tiġi kkunsidrata. Il-pazjenti (u l-persuni fdati bil-kura tal-pazjenti) għandhom jingħataw parir sabiex ifittxu parir mediku jekk jibdeu jidhru sinjali ta' ħsibijiet jew imġiba suwiċidali.

## Ġebel fil-kliewi

Xi pazjenti, speċjalment dawk bi predispożizzjoni għal nefrolitijasi, jistgħu jkunu f'riskju ogħla għal formazzjoni ta' ġebel fil-kliewi u sinjali u sintomi assoċjati bħal kolika tal-kliewi, uġiġh tal-kliewi jew uġiġh fil-ġenb tal-ġisem. In-nefrolitijasi tista' twassal għal ħsara kronika tal-kliewi. Fatturi ta' riskju għal nefrolitijasi jinkludu l-formazzjoni ta' ġebel fil-passat, storja medika familjari ta' nefrolitijasi u iperkalċijurija. L-ebda wiehed minn dawn il-fatturi ta' riskju ma jistgħu jbassru b'mod affidabbli l-formazzjoni ta' ġebel matul il-kura b' zonisamide. Flimkien ma' dan, pazjenti li jkunu qed jieħdu mediċini oħrajn marbuta ma' nefrolitijasi, jistgħu jkunu f'riskju ogħla. Li wiehed iżid il-fluwidu li jittiehed u t-tneħħija tal-awrina, jista' jgħin biex inaqqas ir-riskju tal-formazzjoni tal-ġebbla, partikularment f'dawk il-persuni b'fatturi ta' riskju li jippredisponuhom.

## Aċidozi metabolika

Aċidozi metabolika iperkloremika, bi spazju mhux anjoniku (i.e. tnaqqis fil-livell ta' bicarbonate fis-serum taht il-firxa normali ta' riferiment fin-nuqqas ta' alkalozi respiratorja kronika) hi assoċjata mat-trattament ta' Zonegran. Dan l-aċidozi metabolika tiġi kkawżata b'telf ta' bicarbonate mill-kliewi minhabba l-effett impeditorju ta' zonisamide fuq carbonic anhydrase. Dan l-iżbilanċ elettrolitiku ġie osservat bl-użu ta' Zonegran fi provi kliniċi bi placebo bħala kontroll u fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq. Generalment, aċidozi metabolika indotta b' zonisamide isseħħ kmieni fit-trattament għalkemm



kazijiet jistgħu jseħħu fi kwalunkwe hin waqt it-trattament. L-ammoni li bihom il-bicarbonate jonqos ġeneralment huma ħfief - moderati (tnaqqis medju ta' madwar 3.5 mEq/l f' doži ta' 300 mg kuljum fl-adulti); b' mod rari pazjenti għandhom mnejn jesperjenzaw tnaqqis aktar sever. Kundizzjonijiet jew terapiji li jippreddisponu għal aċidoži (bħal mard tal-kliewi, disturb respiratorji severi, stat epilettiku, dijarea, intervent kirurġiku, dieta ketoġenika, jew prodotti mediċinali) jistgħu jkunu addittivi għall-effetti ta' zonisamide li jbxaxx l-bicarbonate.

Ir-risku ta' aċidoži metabolika indotta minn zonisamide tidher li hi aktar frekwenti u severa f' pazjenti iżgħar fl-età. Evalwazzjoni xierqa u monitoraġġ tal-livelli ta' bicarbonate fis-serum għandhom isiru f' pazjenti fuq zonisamide li għandhom kundizzjonijiet fl-isfond li jistgħu jzidu r-riskju ta' aċidoži, f' pazjenti li qegħdin f' riskju oġġla ta' konsegwenzi avversi ta' aċidoži metabolika u f' pazjenti b' sintomi li jissuġġerixxu aċidoži metabolika. Jekk l-aċidoži metabolika tiżviluppa u tippersisti, konsiderazzjoni għandha tinghata sabiex titnaqqas id-doża jew jitwaqqaf Zonegran (bi twaqqif jew tnaqqis gradwali tad-doża terpewtika) għax tista' tiżviluppa osteopenija. Jekk tittiehed deċiżjoni sabiex pazjent jtkompla fuq Zonegran fid-dawl ta' aċidoži persistenti, trattament b' alkali għandu jiġi kkunsidrat.

Aċidoži metabolika tista' potenzjalment twassal għal iperammonemja, li giet irrappurtata flimkien ma' jew mingħajr enċefalopatija waqt il-kura b' zonisamide. Ir-riskju ta' iperammonemja jista' jkun oġġla f' pazjenti li jkunu qed jieħdu mediċini oħra fl-istess hin li jistgħu jikkawżaw l-iperammonemja (eż. valproate), jew li għandhom disturb fiċ-ċiklu tal-urea sottostanti jew li għandhom tnaqqis fl-attività mitokondrijali epatika. F' pazjenti li jiżviluppaw letarġija jew bidliet fl-istat mentali mingħajr l-ebda spjegazzjoni waqt il-kura b' zonisamide, huwa rakkomandat li tiġi kkunsidrata l-enċefalopatija iperammonemika u li jitkejlu l-livelli tal-ammonja.

Zonegran għandu jintuża bl-attenzjoni f' pazjenti adulti li jkunu qed jiġu kkurati fl-istess hin bl-inibituri ta' carbonic anhydrase bħal topiramate jew acetazolamide, għax hemm huma informazzjoni insuffiċjenti biex tiġi eskluża interazzjoni farmakodinamika (ara wkoll sezzjoni 4.4 Popolazzjoni pedjatrika u sezzjoni 4.5).

#### Aċċessjoni kkawżata mis-šhana

Kazijiet ta' nuqqas ta' għaraq u temperatura tal-ġisem għolja kienu rrappurtati primarjament f' pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.4 Popolazzjoni pedjatrika għal twissija šhiha). Għandha tinghata attenzjoni fl-adulti meta tinghata riċetta għal Zonegran ma' prodotti mediċinali oħrajn li jippreddisponu lil pazjenti għal mard assoċjat mas-šhana; dawn jinkludu inibituri ta' carbonic anhydrase u prodotti mediċinali b' attività antikolinergika (ara wkoll sezzjoni 4.4 Popolazzjoni pedjatrika).

#### Pankreatite

F' pazjenti li jkunu qed jieħdu Zonegran li jiżviluppaw is-sinjali u s-sintomi kliniċi tal-pankreatite, hu rakkomandat li l-livelli ta' lipase u amylase tal-frixa jkunu mmonitorjati. Jekk il-pankreatite tkun evidenti, u fl-assenza ta' xi kawża oħra ovvja, hu rakkomandat li jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' Zonegran, u tinbeda kura adattata.

#### Rabdomijoloži

F' pazjenti li jkunu qed jieħdu Zonegran, li jiżviluppaw ugiġħ u/jew dgħufija severi, flimkien mad-deni, jew mingħajru, hu rakkomandat li l-markaturi tal-ħsara tal-muskoli jkunu evalwati, li jinkludu l-livelli tas-serum creatine phosphokinase u aldolase. Jekk dawn ikunu għolja, fl-assenza ta' kawża oħra ovvja, bħal trauma jew puplesija *grand mal*, hu rakkomandat li t-twaqqif tal-kura b' Zonegran jiġi kkunsidrat, u li tinbeda l-kura adattata.

#### Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw kontraċettiv effettiv matul il-kura b' Zonegran, u għal xahar wara t-twaqqif tal-kura (ara sezzjoni 4.6). Zonegran ma jridx jintuża f' nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma

jkunux qed jużaw kontraċettiv effettiv hliet meta jkun hemm bżonn b'mod ċar, u biss jekk il-benefiċċju potenzjali jkun ikkunsidrat li jiġġustifika r-riskju għall-fetu. Parir mediku mingħand speċjalista għandu jingħata lil nisa ittrattati b'zonisamide li jistgħu joħroġu tqal. Il-mara għandha tkun kompletament informata u tifhem dwar l-effetti possibbli ta' Zonegran fuq il-fetu, u dawn ir-riskji għandhom jiġu diskussi mal-pazjenta fir-rigward tal-benefiċċji qabel tinbeda l-kura. Qabel ma tinbeda l-kura b'Zonegran f'mara li jista' jkollha t-tfal, għandu jiġi kkunsidrat test tat-tqala. Nisa li jkunu qed jippjanaw li joħroġu tqal għandhom jiltaqgħu mal-ispeċjalisti tagħhom biex jevalwaw mill-ġdid il-kura b'Zonegran u li jikkunsidraw l-għażliet terapewtiċi oħra qabel il-konċepiment u qabel ma titwaqqaf il-kontraċezzjoni. Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom immedjament jekk toħroġu tqila jew taħseb li tista' tkun tqila u tkun qed tiehu Zonegran. It-tobba li jkunu qed jikkuraw il-pazjenti b'Zonegran għandhom jiżguraw li pazjenti jkunu infurmati b'mod sħiħ dwar il-ħtieġa li jużaw kontraċezzjoni effettiva adattata, u għandhom jużaw ġudizzju kliniku meta jagħmlu evalwazzjoni ta' jekk il-kontraċettivi orali (OCs), jew id-dożi tal-komponenti tal-OC, humiex ibbażati b'mod adegwat fuq is-sitwazzjoni klinika tal-pazjent individwali.

### Piż tal-ġisem

Zonegran jista' jikkawża telf ta' piż. Suppliment tad-dieta jew żieda fl-ammont ta' ikel jistgħu jiġu kkunsidrati jekk il-pazjent ikun qed jitlef il-piż jew ikollu piż baxx waqt li jkun qed jiehu din il-mediċina. Jekk iseħħ telf sostanzjali fil-piż, it-twaqqif ta' Zonegran għandu jiġi kkunsidrat. It-telf ta' piż hu potenzjalment iktar serju fit-tfal (ara sezzjoni 4.4. Popolazzjoni pedjatrika).

### Popolazzjoni pedjatrika

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet imsemmija hawn fuq japplikaw ukoll għal pazjenti adolexxenti u pedjatriċi. It-twissijiet u l-prekawzjonijiet imsemmija hawn taht huma iktar rilevanti għal pazjenti pedjatriċi u adolexxenti.

### Accessjoni kkawżata mis-shana u deidratazzjoni

#### Prevenzjoni ta' shana eċċessiva u deidratazzjoni fit-tfal

Zonegran jista' jikkawża li t-tfal joħroġilhom inqas għaraq u li jishnu żżejjed, u jekk it-tifel/tifla ma jiġux ikkurati, dan jista' jwassal għal hsara fil-moħħ u mewt. It-tfal huma l-aktar f'riskju speċjalment f'temp shun hafna.

Meta tifel/tifla jkunu qed jieħdu Zonegran:

- It-tifel/tifla għandhom iżommu ruħhom friski speċjalment f'temp shun hafna
- It-tifel/tifla għandhom jevitaw eżerċizzju fiżiku strapazzuż speċjalment meta t-temp ikun shun
- It-tifel/tifla għandhom jixorbu hafna ilma kiesaħ
- It-tifel/tifla m'għandhomx jiehu kwalunkwe minn dawn il-mediċini:

inibituri ta' carbonic anhydrase (bħal topiramate u acetazolamide), u mediċini antikolinergiki (bħal clomipramine, hydroxyzine, diphenhydramine, haloperidol, imipramine and oxybutynin).

#### **JEKK ISSEHH XI WAHDA MINN DAWN LI ĠEJJIN, IT-TIFEL/TIFLA JEHTIEĠU ATTEZZJONI MEDIKA URĠENTI:**

Il-ġilda tinħass shuna hafna bi f'tit jew xejn għaraq, jew it-tifel/tifla jsiru konfużi jew ikollhom bugħawwieġ tal-muskoli, jew it-taħbit tal-qalb jew in-nifs tat-tifel/tifla jsiru mgħaġġlin.

- Hu lit-tifel/tifla f'post frisk u fid-dell
- Żomm il-ġilda tat-tifel/tifla friska bl-ilma
- Agħti lit-tifel/tifla ilma kiesaħ biex jixorbuh

Każijiet ta' nuqqas ta' għaraq u temperatura tal-ġisem għolja ġew irrappurtati primarjament f'pazjenti pedjatriċi. Accessjoni kkawżata mis-shana li teħtieġ kura fl-isptar kienet iddijanostikata f'xi każijiet. Accessjoni kkawżata mis-shana li teħtieġ kura fl-isptar u li twassal għall-mewt ġiet irrappurtata. Il-biċċa l-kbira tar-rapporti seħħew matul perjodi ta' temp shun. It-tobba għandhom jiddiskutu mal-

pazjenti u ma' dawk li jieħdu ħsiebhom dwar is-severità potenzjali ta' aċċessjoni minħabba s-šhana, sitwazzjonijiet li fihom tista' tiġi kkawżata, kif ukoll l-ażżjoni li għandha tittiehed fil-każ ta' xi sinjali jew sintomi. Il-pazjenti jew dawk li jieħdu ħsiebhom iridu jiġu mwissija biex joqogħdu attenti u jżommu l-pazjent idratat kif suppost, u biex jevitaw l-esponiment għal temperaturi eċċessivi u eżerċizzju fiżiku strapazzuż, skont il-kundizzjoni tal-pazjent. Dawk li jagħtu riċetta għandhom jiġbdu l-attenzjoni ta' pazjenti pedjatriċi u l-ġenituri tagħhom/dawk li jieħdu ħsiebhom dwar il-pariri fil-Fuljett ta' Tagħrif fuq il-prevenzjoni ta' aċċessjoni minħabba s-šhana u šhana eċċessiva fit-tfal kif ipprovdut. Fil-każ ta' sinjali jew sintomi ta' deidratazzjoni, oligoidrozi, jew temperatura tal-ġisem għolja, it-twaqqif ta' Zonegran għandu jiġi kkunsidrat.

Zonegran m'għandux jintuża bħala komedikazzjoni f'pazjenti pedjatriċi ma' prodotti mediċinali oħrajn li jippreddisponu lil pazjenti għal disturbi assoċjati mas-šhana; dawn jinkludu inibituri ta' carbonic anhydrase u prodotti mediċinali b'attività antikolinergika.

#### *Piż tal-ġisem*

Telf ta' piż li jwassal għal deterjorament tal-kundizzjoni ġenerali u li persuna ma tiħux medikazzjoni kontra l-epilessija, ġew assoċjati ma' riżultat fatali (ara sezzjoni 4.8). Zonegran mhuwiex rakkomandat għal pazjenti pedjatriċi li għandhom piż baxx (definizzjoni skont il-kategoriji ta' BMI aġġustati għall-età tal-WHO) jew li jkollhom nuqqas ta' aptit.

L-inċidenza ta' tnaqqis piż tal-ġisem hi konsistenti fil-gruppi kollha ta' età (ara sezzjoni 4.8); madankollu, minħabba s-severità potenzjali ta' telf ta' piż fit-tfal, il-piż għandu jiġi mmonitorjat f'din il-popolazzjoni. Supplement tad-dieta jew zieda fit-tehid tal-ikel għandhom jiġu kkunsidrati jekk il-pazjent ma jkunx qed iżid fil-piż skont iċ-charts tat-tkabbir, inkella Zonegran għandu jitwaqqaf.

Hemm dejta limitata minn studji kliniċi f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 20 kg. Għalhekk, tfal li jkollhom minn 6 snin 'il fuq u b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 20 kg, għandhom jiġu kkurati b'kawtela. L-effett fit-tul ta' telf ta' piż fil-popolazzjoni pedjatrika fuq it-tkabbir u l-iżvilupp mhuwiex magħruf.

#### *Aċidozi metabolika*

Ir-riskju ta' aċidozi metabolika kkaġunata minn zonisamide jidher li hu iktar frekwenti u sever f'pazjenti pedjatriċi u adolexxenti. Evalwazzjoni adattata u monitoraġġ tal-livelli ta' bicarbonate fis-serum għandhom jitwettqu f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.4 - Aċidozi metabolika għal twissija šhiha; ara sezzjoni 4.8 għal inċidenza ta' bicarbonate baxx). L-effett fit-tul ta' livelli baxxi ta' bicarbonate fuq it-tkabbir u l-iżvilupp mhuwiex magħruf.

Zonegran m'għandux jintuża bħala komedikazzjoni f'pazjenti pedjatriċi ma' inibituri oħrajn ta' carbonic anhydrase bħal topiramate u acetazolamide (ara sezzjoni 4.5).

#### *Ġebel fil-kliewi*

Ġebel fil-kliewi seħħ f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.4 Ġebel fil-kliewi għal twissija šhiha). Xi pazjenti, speċjalment dawk bi predispożizzjoni għal nefrolitijasi, jistgħu jkunu f'riskju oġġla għal formazzjoni ta' ġebel fil-kliewi u sinjali u sintomi assoċjati bħal kolika tal-kliewi, uġiġħ tal-kliewi jew uġiġħ fil-ġenb tal-ġisem. In-nefrolitijasi tista' twassal għal ħsara kronika tal-kliewi. Fatturi ta' riskju għal nefrolitijasi jinkludu l-formazzjoni ta' ġebel fil-passat, storja medika familjari ta' nefrolitijasi u iperkalċijurija. L-ebda wieħed minn dawn il-fatturi ta' riskju ma jistgħu jbassru b'mod affidabbli l-formazzjoni ta' ġebel matul il-kura b'zonisamide.

Li wieħed iżid il-fluwidu li jittiehed u t-tneħħija tal-awrina, jista' jgħin biex inaqqas ir-riskju tal-formazzjoni tal-ġebbla, partikularment f'dawk il-persuni b'fatturi ta' riskju li jippreddisponuhom. Ultrasound tal-kliewi għandu jitwettaq fid-diskrezzjoni tat-tabib. F'każ li jinstab ġebel fil-kliewi, Zonegran għandu jitwaqqaf.

#### *Disfunzjoni tal-fwied*

Zieda fil-livelli ta' parametri epatobiljari bħal alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyltransferase (GGT) u bilirubina, seħħew f'pazjenti pedjatriċi u adolexxenti, mingħajr l-ebda andament konsistenti fl-osservazzjonijiet tal-valuri oġġla mil-limitu ta'

fuq tan-normal. Madankollu, jekk jiġi ssuspettat avveniment epatiku, il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi evalwata, u t-twaqqif ta' Zonegran għandu jiġi kkunsidrat.

#### *Konjizzjoni*

Indeboliment konoxxittiv f'pazjenti affettwati minn epilessija ġie assoċjat mal-patoloġija diġà eżistenti u/jew l-għoti ta' kura antiepilettika. Fi studju dwar zonisamide ikkontrollat bi placebo li sar fuq pazjenti pedjatriċi u adolexxenti, il-proporzjon ta' pazjenti b'indeboliment konoxxittiv kien numerikament akbar fil-grupp ta' zonisamide meta mqabbel mal-grupp tal-placebo.

#### Eċċipjenti

Zonegran 100 mg kapsuli ibsin fihom kulur isfar imsejjaħ sunset yellow FCF (E110), u kulur aħmar imsejjaħ allura red AC (E129), li jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

#### L-effett ta' Zonegran fuq l-enzimi ta' cytochrome P450

Studji *in vitro* bl-użu ta' mikrożomi tal-fwied uman juru ftit jew xejn (<25%) inibizzjoni ta' *cytochrome isozymes* P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 jew 3A4 f'livelli ta' zonisamide ta' madwar id-doppju jew iktar mill-konċentrazzjonijiet mhux imwaħħlin fis-serum li huma klinikament rilevanti. Għalhekk, Zonegran mhux mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħrajn permezz ta' mekkaniżmi medjati minn *cytochrome* P450, kif muri għal carbamazepine, phenytoin, ethinylestradiol u desipramine *in vivo*.

#### Il-potenzjal għal Zonegran li jaffettwa prodotti mediċinali oħrajn

##### *Prodotti mediċinali antiepilettici*

F'pazjenti epilettici, id-dożaġġ fl-istat fiss b'Zonegran ma rriżulta fl-ebda effetti farmakokinetici li kienu klinikament rilevanti fuq carbamazepine, lamotrigine, phenytoin, jew sodium valproate.

##### *Kontraċettivi orali*

Fi studji kliniċi f'persuni b'saħħithom, id-dożaġġ fl-istat fiss b'Zonegran ma affettwax il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' ethinylestradiol jew norethisterone f'kontraċezzjoni orali kombinata.

##### *Inibituri ta' carbonic anhydrase*

Zonegran għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti adulti li jiġu kkurati b'mod konkomitanti b'impedituri ta' carbonic anhydrase bħal topiramate u acetazolamide, peress li m'hemmx biżżejjed informazzjoni li tista' teskludi xi interazzjoni farmakodinamika possibbli (ara sezzjoni 4.4).

Zonegran m'għandux jintuża bħala komedikazzjoni f'pazjenti pedjatriċi ma' inibituri oħrajn ta' carbonic anhydrase bħal topiramate u acetazolamide (ara sezzjoni 4.4 Popolazzjoni pedjatrika).

##### *Substrati ta' P-gp*

Studju *in vitro* juri li zonisamide hu inibitur dgħajjed ta' P-gp (MDR1) b' $IC_{50}$  ta' 267  $\mu\text{mol/l}$  u hemm il-potenzjal teoretiku li zonisamide jaffettwa l-farmakokinetika ta' sustanzi li huma substrati ta' P-gp. L-attenzjoni hi rakkomandata meta tibda jew twaqqaf il-kura b'zonisamide jew meta tibdel id-doża ta' zonisamide f'pazjenti li qed jirċievu wkoll prodotti mediċinali li huma substrati ta' P-gp (eż. digoxin, quinidine).

#### Interazzjonijiet potenzjali tal-prodott mediċinali li jaffettwaw Zonegran

Fi studji kliniċi, l-għoti flimkien ta' lamotrigine ma kellu l-ebda effett apparenti fuq il-farmakokinetika ta' zonisamide. Il-kombinazzjoni ta' Zonegran ma' prodotti mediċinali oħrajn li tista' twassal għal urolitjasi, tista' tkabbar ir-riskju li jiżviluppa ġebel fil-kliwiei; għalhekk l-għoti fl-istess hin ta' prodotti mediċinali bħal dawn għandu jiġi evitat.

Zonisamide hu metabolizzat parzjalment minn CYP3A4 (*reductive cleavage*), u wkoll minn N-acetyl-transferases u konjugazzjoni ma' glucuronic acid; għalhekk, sustanzi li jistgħu jikkaġunaw jew jinibixxu dawn l-enzimi, jistgħu jaffettwaw il-farmakokinetika ta' zonisamide:

- Induzzjoni tal-enzimi: L-esponiment għal zonisamide hi iktar baxxa f'pazjenti epilettiċi li jkunu qed jirċievu sustanzi li huma CYP3A4 *inducing agents* bħal phenytoin, carbamazepine, u phenobarbitone. Dawn l-effetti x'aktarx li mhumiex ser ikunu ta' rilevanza klinika meta Zonegran jiżdied mat-terapija eżistenti; madankollu, jista' jseħh tibdil fil-konċentrazzjonijiet ta' zonisamide jekk l-użu fl-istess hin ta' mediċini antiepilettiċi jew prodotti mediċinali oħrajn li jinduċu CYP3A4 jitwaqqfu, isirilhom aġġustament fid-doża jew jiġu introdotti, u aġġustament fid-doża ta' Zonegran jista' jkun meħtieġ. Rifampicin hu *inducer* qawwi ta' CYP3A4. Jekk l-ghoti flimkien hu meħtieġ, il-pazjent għandu jkun immonitorjat mill-qrib, u d-doża ta' Zonegran u ta' substrati oħrajn ta' CYP3A4 tkun aġġustata skont il-bżonn.
- Inibizzjoni ta' CYP3A4: Ibbażat fuq informazzjoni klinika, inibituri magħrufa speċifiċi u mhux speċifiċi ta' CYP3A4 jidher li m'għandhom l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-parametri tal-esponiment farmakokinetiku ta' zonisamide. Id-dożaġġ fl-istat fiss ta' jew ketoconazole (400 mg/kuljum) jew cimetidine (1200 mg/kuljum) ma kellu l-ebda effetti klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' zonisamide mogħtija lil persuni b'saħħithom. Għalhekk, it-tibdil fid-dożaġġ ta' Zonegran m'għandux ikun meħtieġ meta jingħata flimkien ma' inibituri magħrufa ta' CYP3A4.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Nisa li jistgħu jgħorġu tqal

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal iridu jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'Zonegran u sa xahar wara it-trattament.

Zonegran ma jridx jintuza f'nisa li jistgħu jgħorġu tqal li ma jkunux qed jużaw kontraċettiv effettiv hliet meta jkun hemm bżonn b'mod ċar, u biss jekk il-benefiċċju potenzjali jkun ikkunsidrat li jiġġustifika r-riskju għall-fetu. Parir mediku minghand speċjalista għandu jingħata lil nisa kkurati b'zonisamide li jistgħu jgħorġu tqal. Il-mara għandha tkun infurmata bis-shiħ u tifhem l-effetti possibbli ta' Zonegran fuq il-fetu u dawn ir-riskji għandhom jiġu diskussi mal-pazjenta fir-rigward tal-benefiċċji qabel ma tibda l-kura. Testijiet tat-tqala f'nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jiġu kkunsidrati qabel ma tinbeda kura b'zonisamide. Nisa li jkunu qed jippjanaw li jgħorġu tqal għandhom jiltaqgħu mal-ispeċjalisti tagħhom biex jevalwaw mill-ġdid il-kura b'zonisamide u li jikkunsidraw l-għażliet terapewtiċi oħra qabel il-konċepiment u qabel ma titwaqqaf il-kontraċezzjoni.

Bħal fil-każ tal-mediċini kollha kontra l-epilessija, it-twaqqif f'daqqa ta' zonisamide għandu jiġi evitat, għax dan jista' jwassal għal attakki ta' epilessija mhux mistennija li jista' jkollhom konsegwenzi serji għall-mara u għat-tarbija mhux imwiċda. Ir-riskju ta' difetti tat-twelid jiżdied b'fattur ta' minn 2 sa 3 fit-trabi ta' ommijiet ikkurati bi prodott mediċinali kontra l-epilessija. L-iktar difetti li kienu rrapportati b'mod frekwenti huma difetti ta' qsim fix-xufftejn, malformazzjonijiet kardjovaskulari u difetti fit-tubi newrali. Terapija bi prodotti mediċinali multipli kontra l-epilessija tista' tiġi assoċjata ma' riskju oġġla ta' malformazzjonijiet kongenitali milli minn terapija bi prodott wieħed (monoterapija).

### Tqala

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' Zonegran f'nisa tqal. Studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Fl-umani ir-riskju potenzjali ta' malformazzjonijiet kongenitali maġġuri u disturbi tal-iżvilupp newroloġiku mhux magħruf.

Dejta minn studju tar-registru jissuġġerixxi żieda fil-proporzjon ta' trabi li jitwiellu b'piż tat-twelid baxx (LBW, low birth weight), qabel iż-żmien jew li jkun żgħar għall-età ġestazzjonali (SGA, small for gestational age). Dawn iż-żidiet huma minn madwar 5% sa 8% għal LBW, minn madwar 8% sa 10% għal twelid qabel iż-żmien, u minn madwar 7% sa 12% għal SGA, kollha pparagunati ma' ommijiet ikkurati b'lamotrigine waħdu.

Zonegran m'għandux jingħata waqt it-tqala ħlief meta hemm bżonn speċifiku u biss jekk il-benefiċċju potenzjali jkun ikkunsidrat li jiġġustifika r-riskju lill-fetu. Jekk tingħata riċetta għal Zonegran, matul it-tqala, il-pazjenti għandhom ikunu infurmati b'mod sħiħ dwar il-ħsara potenzjali lill-fetu, u l-użu tal-inqas doża effettiva hu rakkomandat flimkien ma' monitoraġġ bl-attenzjoni.

### Fertilità

M'hemm l-ebda dejta klinika disponibbli dwar l-effetti ta' zonisamide fuq il-fertilità tal-bniedem. Studji fl-animali wrew tibdil fil-parametri tal-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-kapaċità ta' sewqan u thaddim ta' magni. Madankollu, peress li xi pazjenti jista' jkollhom ngħas jew diffikultà biex jikkoncentraw, partikularment kmieni fil-kura jew wara żieda fid-doża, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex joqogħdu attenti waqt attivitajiet li jehtiegu grad għoli ta' attenzjoni; eż., sewqan jew it-thaddim ta' magni.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Zonegran ingħata lil iktar minn 1,200 pazjent fi studji kliniċi, li iktar minn 400 minnhom irċievew Zonegran għal mill-inqas sena. Flimkien ma' dan, kien hemm esperjenza estensiva ta' wara l-bejgħ b'zonisamide fil-Ġappun sa mill-1989 u fl-Istati Uniti sa mis-sena 2000.

Għandu jkun innutat li Zonegran hu derivattiv ta' benzisoxazole, li fih grupp ta' sulphonamide. Reazzjonijiet avversi serji bbażati fuq l-immunità li huma assoċjati ma' prodotti mediċinali li fihom grupp ta' sulphonamide jinkludu raxx, reazzjoni allergika u disturbi maġġuri ematoloġiċi li jinkludu anemija aplastika, li b'mod rari ħafna tista' tkun fatali (ara sezzjoni 4.4).

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni fi studji kkontrollati dwar terapija addizzjonali kienu: ngħas, sturdament u anoreksja. L-iktar reazzjonijiet avversi komuni fi prova dwar monoterapija li fiha l-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, li pparagunat zonisamide ma' carbamazepine li jerfi l-mediċina fuq tul ta' żmien kienu nuqqas fil-livell ta' bicarbonate, nuqqas ta' aptit, u tnaqqis fil-piż. L-inċidenza ta' livelli baxxi anormali b'mod notevoli ta' serum bicarbonate (tnaqqis għal inqas minn 17 mEq/l u b'iktar minn 5 mEq/l) kienet ta' 3.8%. L-inċidenza ta' tnaqqis notevoli fil-piż ta' 20% jew iktar kienet ta' 0.7%.

#### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi assoċjati ma' Zonegran miksuba minn studji kliniċi u sorveljanza ta' wara l-bejgħ huma elenkati hawn taħt. Il-frekwenzi huma organizzati skont l-iskema li ġejja:

komuni ħafna	≥ 1/10
komuni	≥ 1/100 sa < 1/10
mhux komuni	≥ 1/1,000 sa < 1/100
rari	≥ 1/10,000 sa < 1/1,000
rari ħafna	< 1/10,000
mhux magħruf	ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli

**Tabella 4 Reazzjonijiet avversi assoċjati ma' Zonegran miksba minn studji kliniċi dwar l-użu ta' terapija addizzjonali u sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq**

<b>Sistema tal-Klassifika tal-Organi</b> (Terminologija MedDRA)	<b>Komuni Hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux Komuni</b>	<b>Rari Hafna</b>
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>			Pnewmonja Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>		Ekkimoži		Agranuloċitoži Anemija aplastika Lewkoċitoži Lewkopenija Limfadenopatija Pancitopenija Tromboċitopenija
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>		Sensittività eċċessiva		Sindrome ta' sensittività eċċessiva kkawżata mill-medicina Raxx minhabba l-medicina b' eosinofilija u sintomi sistemici
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	Anoreksja		Ipokalemija	Aċidoži metabolika Aċidoži tubulari tal-kliewi
<b>Disturbi psikjatriċi</b>	Aġitazzjoni Irritabilità Stat ta' konfużjoni Depressjoni	Dahk/tbissim/ biki patoloġiku Ansjetà Nuqqas ta' rġad Mard psikotiku	Rabja Aggressjoni Ħsibijiet suwiċidi Tentattiv ta' suwiċidju	Alluċinazzjoni
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	Atassija Sturdament Indeboliment tal-memorja Nġhas	Bradifrenija Disturbi fl-attenzjoni <i>Nystagmus</i> Parestesija Taħwid fid-diskors Rogħda	Konvulżjoni	Amnesija Koma Puplesija <i>grand mal</i> Sindrome mjesteniku Sindrome malinn newroleptiku <i>Status epilepticus</i>
<b>Disturbi fl-ghajnejn</b>	Diplopja			Glawkoma tat-tip <i>angle closure</i> Uġiġh fl-ghajnejn Vista qasira Vista mċajpra Tnaqqis fiċ-ċarezza tal-vista
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>				Dispnea Aspirazzjoni pnewmonja Mard respiratorju Pnewmonite tat-tip ta' sensittività eċċessiva

<b>Sistema tal-Klassifika tal-Organi</b> (Terminoloġija MedDRA)	<b>Komuni Hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux Komuni</b>	<b>Rari Hafna</b>
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>		Uġiġh ta' ʒaqq Stitikezza Dijarea Dispepsija Dardir	Rimettar	Pankreatite
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>			Koleċistite Kolelitijasi	Ħsara epatoċellulari
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>		Raxx Ħakk Alopeċja		Anidroži Eritema <i>multiforme</i> Sindrome ta' Stevens-Johnson Nekrolisi epidermali tossika
<b>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>				Rabdomijoloži
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>		Nefrolitijasi	Ġebbla fl-awrina	Idronefroži Insuffiċjenza renali Anormalità fl-awrina
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>		Gheja kbira Mard bħal dak tal-influenza Deni Edema periferali		
<b>Investigazzjonijiet</b>	Tnaqqis fil-bicarbonate	Tnaqqis fil-piż		Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm Żieda fil-kreatinina tad-demm Żieda fl-urea fid-demm Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali
<b>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</b>				Aċċessjoni kkawżata mis-sħana

Flimkien ma' dan kien hemm każijiet iżolati ta' Mewt għal Għarrieda u Mhux Spjegata f'Pazjenti bl-Epilessija (*Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients -SUDEP*), li kienu qed jirċievu Zonegran.

**Tabella 5 Reazzjonijiet avversi fi prova dwar monoterapija li fiha l-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollata, li pparagunat zonisamide ma' carbamazepine li jerhi l-mediċina fuq tul ta' żmien**

<b>Sistema tal-Klassifika tal-Organi</b> (Terminoloġija MedDRA†)	<b>Komuni Hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux komuni</b>
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>			Infezzjoni fl-apparat tal-awrina Pnewmonja



<b>Sistema tal-Klassifika tal-Organi</b> (Terminoloġija MedDRA†)	<b>Komuni Hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux komuni</b>
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>			Lewkopenija Tromboċitopenija
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>		Nuqqas ta' aptit	Ipokalemija
<b>Disturbi psikjatriċi</b>		Aġitazzjoni Depressjoni Nuqqas ta' rqaq Tibdil fil-burdata Ansjetà	Stat ta' konfużjoni Psikożi akuta Aggressjoni Formazzjoni ta' ħsieb biex jitwettaq suwiċidju Allucinazzjoni
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>		Atassija Sturdament Indeboliment fil-memorja Nġhas Bradifrenija Disturbi fl-attenzjoni Parestesija	Nystagmus Taħwid fid-diskors Rogħda Konvulżjoni
<b>Disturbi fl-ġhajnejn</b>		Diplopja	
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>			Disturb respiratorju
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>		Stitikezza Dijarea Dispepsja Nawsja Rimettar	Uġiġħ addominali
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>			Koleċistite akuta
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</b>		Raxx	Ħakk tal-ġilda Ekkimożi
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b>		Gheja kbira Deni Irritabilità	
<b>Investigazzjonijiet</b>	Tnaqqis fil-livell ta' bicarbonate	Tnaqqis fil-piż Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demem Żieda f'alanine aminotransferase Żieda f'aspartate aminotransferase	Analizi tal-awrina b'riżultat anormali

† MedDRA verżjoni 13.1

### Informazzjoni addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Analizi miġbura ta' dejta dwar is-sigurtà fuq 95 persuna anzjana wriet frekwenza relattivament oġhla ta' rappurtaġġ ta' edema periferali u ħakk meta mqabbla mal-popolazzjoni adulta.

L-evalwazzjoni tad-dejta ta' wara l-bejgħ tissuggerixxi li pazjenti li għandhom 65 sena jew iktar, jirrapportaw frekwenza oġhla tal-avvenimenti li ġejjin mill-popolazzjoni ġenerali: Is-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS) u s-sindrome ta' Sensittività Eċċessiva Kkaġunata mill-Medicina (DIHS).

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Il-profil tal-avveniment avversi ta' zonisamide f'pazjenti pedjatriki li kellhom minn 6 sa 17-il sena fi studji kliniċi kkontrollati bi placebo kien konsistenti ma' dak tal-adulti. Fost 465 individwu fid-database pedjatrika tas-sigurtà (li jinkludu 67 individwu addizzjonali mill-fażi ta' estensjoni tal-prova klinika kkontrollata) kien hemm 7 imwiet (1.5%; 14.6/1000 sena ta' persuna): 2 każijiet ta' status epilepticus, li wiehed minnhom kien relatat ma' telf sever fil-piż (10% fi żmien 3 xhur) f'individwu b'piż baxx u n-nuqqas sussegwenti li jieħu l-medikazzjoni; 1 każ ta' korriment fir-ras/ematoma, u 4 mwiet f'individwi li kellhom nuqqasijiet newroloġiċi funzjonali li kienu jeżistu minn qabel (2 każijiet ta' sepsis indotta minn pnemonja/insuffiċjenza ta' organu, 1 SUDEP u 1 korriment fir-ras). Total ta' 70.4% tal-individwi pedjatriki li rċievew ZNS fl-istudju kkontrollat jew l-estensjoni open-label tiegħu, kellhom mill-inqas kejl wiehed ta' bicarbonate taħt 22 mmol/L, li ħareġ mill-kura. Iż-żmien li dam il-kejl ta' livelli baxxi ta' bicarbonate kien ukoll twil (medjan ta' 188 jum).

Analizi miġbura ta' dejta dwar is-sigurtà fuq 420 individwu pedjatriku (183 individwu li kellhom minn 6 sa 11-il sena, u 237 individwu li kellhom minn 12 sa 16-il sena, b' medja ta' tul ta' żmien ta' esponiment ta' madwar 12-il xahar) uriet frekwenza ta' rappurtagġ relattivament oġhla ta' pnemonja, deidratazzjoni, tnaqqis fl-għaraq, testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultati anormali, infjammazzjoni tal-parti tan-nofs tal-widna, faringite, sinusite u infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, sogħla, epistassi u rinite, uġiġħ addominali, rimettar, raxx u ekżema, u deni meta mqabbla mal-popolazzjoni adulta (partikularment f'individwi li kellhom inqas minn 12-il sena) u, f'incidenza baxxa, amnesija, żieda fil-livell tal-kreatinina, limfadenopatija, u tromboċitopenija. L-incidenza ta' tnaqqis fi piż tal-ġisem ta' 10% jew iktar kienet ta' 10.7% (ara sezzjoni 4.4). F'xi każijiet ta' tnaqqis fil-piż, kien hemm dewmien fit-transizzjoni għall-istadju Tanner li kien jmiss u fil-maturazzjoni tal-għadam.

### Rapportar ta' effetti sekondarji suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati effetti sekondarji suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtagġ nazzjonali elenkata f' [Appendiċi V](#)**.

### **4.9 Doża eċċessiva**

Kien hemm każijiet ta' doża eċċessiva aċċidentali u intenzjonata f'pazjenti adulti u pedjatriki. F'xi każijiet, id-doži eċċessivi kienu mingħajr sintomi, partikularment fejn l-emesi jew il-ħasil tal-istonku kienu fil-pront. F'każijiet oħrajn, id-doża eċċessiva kienet segwita minn sintomi bħal ngħas, dardir, gastrite, *nystagmus*, *myoclonus*, koma, bradikardija, funzjoni mnaqqsa tal-kliewi, pressjoni tad-demem baxxa ħafna u depressjoni respiratorja. Koncentrazzjoni għolja ħafna tal-plażma ta' 100.1 µg/ml zonisamide kienet irreġistrata madwar 31 siegħa wara li pazjent ħa doża eċċessiva ta' Zonegran u clonazepam; il-pazjent sar komatuż u kellu depressjoni respiratorja, iżda ġie f'sensih ħamest ijiem wara u ma garrab l-ebda kundizzjonijiet jew mard b'konsegwenza ta' dan.

### Kura

M'hemm l-ebda antidoti speċifiċi disponibbli għal doża eċċessiva ta' Zonegran. Wara doża eċċessiva ssuspettata riċenti, it-tbattil tal-istonku permezz ta' ħasil gastriku jew permezz tal-induzzjoni tal-emesi, jistgħu jkunu indikati bil-prekawzjonijiet tas-soltu biex jiproteġu l-passaġġ tan-nifs. Kura ġenerali ta' appoġġ hi indikata, li tinkludi monitoraġġ frekwenti ta' sinjali vitali u osservazzjoni mill-qrib. Zonisamide għandu *half-life* tal-eliminazzjoni li hi twila, u għalhekk l-effetti tiegħu jistgħu jkunu persistenti. Għalkemm ma kinitx formalment studjata għall-kura ta' doża eċċessiva, l-omodjalizi naqqset il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' zonisamide f'pazjent li kellu funzjoni mnaqqsa tal-kliewi, u dan jista' jkun ikkunsidrat bħala kura ta' doża eċċessiva jekk ikun klinikament indikat.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antiepilettiċi, antiepilettiċi oħra, kodiċi ATC: N03AX15

Zonisamide hu derivat ta' benzisoxazole. Hu mediċina antiepilettika b'attività dgħajfa *in-vitro* ta' carbonic anhydrase. Kimikament mhuwiex relatat ma' sustanzi antiepilettiċi oħrajn.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mekkaniżmu tal-azzjoni ta' zonisamide mhuwiex speġat b'mod sħiħ, iżda jidher li jaġixxi fuq il-kanali tal-*voltage-sensitive* sodium u calcium, u b'hekk jinterrompi *s-synchronised neuronal firing*, u jnaqqas il-firxa tad-*discharges* tal-puplesiji u jinterrompi l-attività epilettika sussegwenti. Zonisamide għandu wkoll effett modulatorju fuq l-inibizzjoni newronali medjata mill-GABA.

#### Effetti farmakodinamiċi

L-attività kontra l-konvulzjonijiet ta' zonisamide kienet evalwata f'varjetà ta' mudelli, f'diversi speċi b'puplesiji li kienu jew ikkaġunati jew kongeniti, u zonisamide jidher li jaġixxi bħala antiepilettiku *broad-spectrum* f'dawn il-mudelli. Zonisamide jevita puplesiji tat-tip *maximal electroshock* u jnaqqas il-firxa tal-puplesiji, li jinkludu l-propagazzjoni ta' puplesiji mill-kortiċi sa l-istrutturi sottokortikali u jraġżan l-attività epilettoġenika tal-fokus. Madankollu, b'kuntrast ma' phenytoin u carbamazepine, zonisamide jaġixxi b'mod preferenzjali fuq puplesiji li joriġinaw fil-kortiċi.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

##### Monoterapija f'puplesiji parzjali, bi jew mingħajr ġeneralizzazzjoni sekondarja

L-effikaċja ta' zonisamide bħala monoterapija giet stabbilita f'paragun double-blind, grupp parallel, noninferjorità ma' carbamazepine li jerhi l-mediċina fuq tul ta' żmien (PR) f'583 adult b'puplesiji parzjali li ġew iddijanostikati għall-ewwel darba bi jew mingħajr puplesiji toniċi-kloniċi ġeneralizzati sekondarji. L-individwi ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu carbamazepine u zonisamide u rċievw il-kura għal sa 24 xahar skont ir-rispons. L-individwi ġew ittitrati għal doża inizjali fil-mira ta' 600 mg carbamazepine jew 300 mg ta' zonisamide. Individwi li kellhom puplesija ġew ittitrati għad-doża li jmiss fil-mira, i.e. 800 mg ta' carbamazepine jew 400 mg ta' zonisamide. Individwi li kellhom puplesija addizzjonali ġew ittitrati għad-doża massima fil-mira ta' 1200 mg ta' carbamazepine jew 500 mg ta' zonisamide. Individwi li ma kellhom l-ebda attakk ta' puplesija għal 26 ġimġhat fil-livell ta' doża fil-mira komplew fuq din id-doża għal 26 ġimġha oħra. Ir-riżultati ewlenin ta' dan l-istudju huma ppreżentati f'din it-tabella:

**Tabella 6 Riżultati tal-effikaċja għall-Istudju 310 dwar il-Monoterapija**

	Zonisamide	Carbamazepine		
n (popolazzjoni ITT)	281	300		
<b>Sitt xhur mingħajr attakki ta' puplesija</b>			Diff	CI <sub>95%</sub>
Popolazzjoni PP*	79.4%	83.7%	-4.5%	-12.2% ; 3.1%
Popolazzjoni ITT	69.4%	74.7%	-6.1%	-13.6% ; 1.4%
≤ 4 puplesiji matul il-perjodu ta' 3 xhur fil-linja bażi	71.7%	75.7%	-4.0%	-11.7% ; 3.7%
> 4 puplesiji matul il-perjodu ta' 3 xhur fil-linja bażi	52.9%	68.9%	-15.9%	-37.5% ; 5.6%

	<b>Zonisamide</b>	<b>Carbamazepine</b>		
n (popolazzjoni ITT)	281	300		
<b>Tnax-il xahar minghajr attacki ta' puplesija</b>				
Popolazzjoni PP	67.6%	74.7%	-7.9%	- 17.2% ; 1.5%
Popolazzjoni ITT	55.9%	62.3%	-7.7%	- 16.1% ; 0.7%
≤ 4 puplesiji matul il-perjodu ta' 3 xhur fil-linja bażi	57.4%	64.7%	-7.2%	-15.7% ; 1.3%
> 4 puplesiji matul il-perjodu ta' 3 xhur fil-linja bażi	44.1%	48.9%	-4.8%	-26.9% ; 17.4%
<b>Sottotip ta' Puplesija (popolazzjoni PP bla attacki ta' puplesija għal 6 xhur)</b>				
Parzjali kollha	76.4%	86.0%	-9.6%	-19.2% ; 0.0%
Parzjali sempliċi	72.3%	75.0%	-2.7%	-20.0% ; 14.7%
Kumplessi parzjali	76.9%	93.0%	-16.1%	-26.3% ; -5.9%
Toniċi-Kloniċi generalizzati kollha	78.9%	81.6%	-2.8%	-11.5% ; 6.0%
Toniċi-Kloniċi sekondarji	77.4%	80.0%	-2.6%	-12.4% ; 7.1%
Toniċi-Kloniċi ġeneralizzati	85.7%	92.0%	-6.3%	-23.1% ; 10.5%

PP = Popolazzjoni Skont il-Protokoll; ITT = Popolazzjoni b'Intenzjoni li Tiġi Kkurata

\*Punt aħħari primarju

Terapija addizzjonali fil-kura ta' puplesiji parzjali, bi jew minghajr ġeneralizzazzjoni sekondarja fl-adulti

Fl-adulti, l-effikaċja ntweriet b'Zonegran f'4 studji *double-blind*, ikkontrollati bil-plaċebo għal perjodi li damu sa 24 ġimgha b'doża ġg li ngħata jew darba jew darbtejn kuljum. Dawn l-istudji juru li t-tnaqqis medjan fil-frekwenza parzjali tal-puplesija hu relatat mad-doża ta' Zonegran, b'effikaċja sostnuta f'doži ta' 300-500 mg kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika

Terapija addizzjonali fil-kura ta' aċċessjonijiet parzjali, bi jew minghajr ġeneralizzazzjoni sekondarja, f'pazjenti adolexxenti u pedjatriċi (minn 6 snin 'il fuq)

F'pazjenti pedjatriċi (li kellhom 6 snin u aktar), l-effikaċja ntweriet b'zonisamide fi studju *double-blind*, ikkontrollati bi plaċebo, li kien jinkludi 207 individwi u li kellhom tul ta' żmien ta' kura sa 24 ġimgha. Tnaqqis ta' 50% jew aktar mil-linja bażi fil-frekwenza ta' attack ta' puplesija matul il-perjodu ta' 12-il ġimgha ta' doża stabbli ġie osservat f'50% tal-individwi kkurati b'zonisamide u f'31% tal-pazjenti fuq il-plaċebo.

Problemi speċifiċi dwar is-sigurtà li deheru fl-istudji pedjatriċi kienu: nuqqas ta' aptit u telf ta' piż, tnaqqis fil-livelli ta' bicarbonate, zieda fir-riskju ta' ġebel fil-kliewi u deidratazzjoni. Dawn l-effetti kollha u speċifikament it-telf ta' piż, jista' jkollhom implikazzjonijiet li jagħmlu ħsara għat-tkabbir u l-iżvilupp, u jistgħu jwasslu għal deterjorament ġenerali tas-saħħa. Kollox ma' kollox, dejta fuq l-effetti fuq it-tkabbir u l-iżvilupp fit-tul hi limitata.

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

### Assorbiment

Zonisamide hu kważi kompletament assorbit wara l-ghoti mill-ħalq, u ġeneralment jilhaq il-konċentrazzjonijiet massimi fis-serum jew fil-plażma fi żmien minn sagħtejn sa 5 sigħat mid-dożaġġ. Il-metabolizmu *first-pass* hu maħsub li hu negligibbli. Il-bijodisponibilità assoluta hi stmata li hi ta' madwar 100%. Il-bijodisponibilità orali mhijiex affettwata mill-ikel, għalkemm jista' jkun hemm dewmien biex jintlaħqu l-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma u fis-serum.

Il-valuri tal-AUC u tas- $C_{max}$  ta' zonisamide żdiedu b'mod kważi lineari wara doża waħda fuq il-medda tad-doża ta' 100-800 mg u wara doži multipli fuq il-medda tad-doża ta' 100-400 mg darba kuljum. Iż-żieda fl-istat fiss kienet ftit iktar minn dak mistenni fuq il-baži tad-doża, probabbilment minhabba t-twaħħil saturabbli ta' zonisamide mal-eritrociti. L-istat fiss intlaħaq fi żmien 13-il jum. Akkumulazzjoni ftit ikbar minn dik mistennija sseħħ fir-rigward ta' doża waħda.

### Distribuzzjoni

Zonisamide hu mwahħal sa 40 - 50% mal-proteini tal-plażma tal-bniedem, bi studji *in vitro* li juru li dan ma jkunx affettwat mill-preżenza ta' diversi prodotti mediċinali antiepilettici (i.e., phenytoin, phenobarbitone, carbamazepine, u sodium valproate). Il-volum apparenti tad-distribuzzjoni hu ta' madwar 1.1 – 1.7 l/kg fl-adulti, li jindika li zonisamide hu ddistribwit b'mod estensiv lit-tessut. Il-proporzjonijiet eritrociti/plażma huma ta' madwar 15 fil-konċentrazzjonijiet baxxi u ta' madwar 3 f'konċentrazzjonijiet oghla.

### Bijotrasformazzjoni

Zonisamide hu metabolizzat primarjament minn ġor-*reductive cleavage* taċ-ċirku ta' benzisoxazole tal-mediċina prinċipali minn CYP3A4 biex jiffurma 2-sulphamoylacetylphenol (SMAP) u wkoll minn N-acetylation. Flimkien ma' dan, il-mediċina prinċipali u SMAP jistgħu jkunu *glucuronidated*. Il-metaboliti, li ma setgħux ikunu osservati fil-plażma, m'għandhomx attività kontra l-konvulżjonijiet. M'hemm l-ebda evidenza li zonisamide jikkaġuna l-metabolizmu tiegħu stess.

### Eliminazzjoni

It-tneħħija apparent ta' zonisamide fl-istat fiss wara l-ghoti mill-ħalq hi ta' madwar 0.70 l/h u l-*half-life* tal-eliminazzjoni terminali hi ta' madwar 60 siegħa fl-assenza ta' *inducers* ta' CYP3A4. Il-*half-life* tal-eliminazzjoni kienet indipendenti mid-doża u ma kinitx affettwata minn għoti ripetut. Il-varjazzjoni fil-konċentrazzjonijiet fis-serum jew fil-plażma matul l-intervall tal-perjodu tad-dożaġġ hi baxxa (< 30%). Ir-rota ewlenija tat-tneħħija tal-metaboliti ta' zonisamide u tal-mediċina mhux mibdula hi permezz tal-awrina. It-tneħħija mill-kliewi ta' zonisamide mhux mibdul hi relattivament baxxa (madwar 3.5 ml/min); madwar 15 - 30% tad-doża hi eliminata mhux mibdula.

### Linearità/nuqqas ta' linearità

L-esponiment għal zonisamide jżdied maż-żmien sakemm jintlaħaq l-istat fiss wara madwar 8 ġimghat. Meta tqabbel l-istess livell ta' doża, pazjenti b'piż totali tal-ġisem oghla jidheru li kellhom konċentrazzjonijiet iktar baxxi fis-serum fl-istat fiss, iżda dan l-effett jidher li kien relattivament modest. L-e $\dot{t}$ a ( $\geq 12$ -il sena) u s-sess, wara l-aġġustament għall-effetti tal-piż tal-ġisem, m'għandhom l-ebda effett apparenti fuq l-esponiment għal zonisamide f'pazjenti epilettici matul id-dożaġġ fl-istat fiss. L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ bi kwalunkwe AED inkluż l-indutturi ta' CYP3A4.

### Relazzjoni farmakokinetika-farmakodinamika

Zonisamide ibaxxi l-frekwenza tal-medja ta' attacki ta' puplesija fuq perjodu ta' 28 jum, u t-tnaqqis hu proporzjonali (log-linear) mal-konċentrazzjoni medja ta' zonisamide.

### *Gruppi speċjali ta' pazjenti*

*F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi*, it-tneħħija mill-kliewi ta' doži waħidhom ta' zonisamide kienet korrelata b'mod pożittiv mat-tneħħija tal-kreatinina. L-AUC tal-plażma ta' zonisamide żdiedet b'35% f'individwi bi tneħħija tal-kreatinina ta' < 20 ml/min (ara wkoll Sezzjoni 4.2).

*Pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied*: Il-farmakokinetika ta' zonisamide f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied ma kinux studjati b'mod adegwat.

*Anzjani*: L-ebda differenzi klinikament sinifikanti ma kienu osservati fil-farmakokinetika bejn persuni żgħażaġh (minn 21-40 sena) u anzjani (65-75 sena).

*Tfal u adolexxenti (5 snin-18-il sena)*: Informazzjoni limitata tindika li l-farmakokinetika fi tfal u adolexxenti li ngħataw doża ta' 1, 7 jew 12 mg/kg kuljum fl-istat fiss, f'doži maqsumin, hi simili għal dawk osservati fl-adulti, wara aġġustament għall-piż tal-ġisem.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Is-sejbiet ma kinux osservati fl-istudji kliniċi, iżda kienu osservati fil-klieb f'livelli ta' esponiment simili għal dawk tal-użu kliniku, u dawn kienu bidliet fil-fwied (tkabbir, tibdil fil-kulur kannella skur, tkabbir ħafif tal-epatoċiti b'korpi lamellari konċentriċi fis-cytoplasm u fis-cytoplasmic vacuolation) assoċjat ma' zieda fil-metaboliżmu.

Zonisamide ma kienx ġenotossiku u m'għandu l-ebda potenzjal karċinoġeniku.

Zonisamide ikkawża anormalitajiet waqt l-iżvilupp fil-ġrieden, firien, u klieb, u kien embrijoletali fix-xadini, meta mogħti matul il-perjodu tal-organogenezi, fid-dożagġ ta' zonisamide u livelli tal-plażma materni simili għal, jew iktar baxxi mil-livelli terapewtiċi fil-bnedmin.

Fi studju dwar it-tossicità minn doži orali ripetuti f'firien ġuvenili, f'livelli ta' esponiment simili għal dawk osservati f'pazjenti pedjatriċi fid-doża massima rakkomandata, tnaqqis fil-piż tal-ġisem u tibdil fl-istopatoloġija tal-kliewi u fil-parametri tal-patoloġija klinika u tibdil fl-imġiba, ġew osservati. Tibdil fl-istopatoloġija tal-kliewi u parametri tal-patoloġija klinika kienu kkunsidrati li huma relatati mal-inibizzjoni ta' carbonic anhydrase minn zonisamide. L-effetti f'dan il-livell ta' doża kienu reversibbli matul il-perjodu tal-irkuprar. F'livell oġhla ta' doża (esponiment sistemiku ta' 2-3 darbiet meta mqabbel mal-esponiment terapewtiku) l-effetti istopatoloġiċi tal-kliewi kienu iktar severi u parzjalment reversibbli biss. Il-biċċa l-kbira tal-effetti avversi osservati fil-ġrieden ġuvenili kienu simili għal dawk li deheru fl-istudji dwar it-tossicità minn doži ripetuti ta' zonisamide f'firien adulti, iżda qtar hyaline tubulari renali u iperplasija transitorja ġew osservati fl-istudju ġuvenili biss. F'dan il-livell ta' doża oġhla, il-ġrieden ġuvenili wrew tnaqqis fil-parametri tat-tkabbir, tat-tagħlim, u tal-iżvilupp. Dawn l-effetti kienu kkunsidrati li x'aktarx kienu marbuta ma' tnaqqis fil-piż tal-ġisem u effetti farmakoloġiċi esagerati ta' zonisamide fid-doża massima ttollerata.

Fil-firien, tnaqqis fin-numri ta' corpora lutea u siti tal-impjantazzjoni ġew osservati f'livelli ta' esponiment ekwivalenti għad-doża terapewtika massima fil-bnedmin; ċikli oestrus irregolari u tnaqqis fin-numru ta' feti ħajjin ġew osservati f'livelli ta' esponiment tliet darbiet oġhla.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Il-kontenut tal-kapsula

Microcrystalline cellulose

Hydrogenated vegetable oil (mis-soyabean)

Sodium laurilsulfate

## Il-qoxra tal-kapsula

Gelatin

Titanium dioxide (E171)

Allura red AC (E129)

Sunset yellow FCF (E110)

Shellac

Propylene glycol

Potassium hydroxide

Black iron oxide (E172)

## **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folji tal-PVC/PVDC/aluminju, pakketti ta' 28, 56, 84, 98 u 196 kapsula iebsa.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu jitpogġew fis-suq.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Amdipharm Limited  
3 Burlington Road,  
Dublin 4, D04 RD68,  
L-Irlanda

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 10/03/2005

Data tal-aħħar tiġdid: 21/12/2009

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI MILL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI MILL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli mill-ħruġ tal-lott

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Il-Ġermanja

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

<Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.>

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ta' tabib.

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal web Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**IT-TAGHRIF GHANDU JIDHER FUQ L-IMBALLAĠĠ ESTERN**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Zonegran 25 mg kapsuli ibsin  
zonisamide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull kapsula iebsa ta' Zonegran fiha 25 mg ta' zonisamide.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Hydrogenated vegetable oil (mis-soyabean)

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14-il kapsula iebsa  
28 kapsula iebsa  
56 kapsula iebsa  
84 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Jittiehed mill-halq  
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Amdipharm Limited  
3 Burlington Road,  
Dublin 4, D04 RD68,  
L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/04/307/001 14-il kapsula  
EU/1/04/307/005 28 kapsula  
EU/1/04/307/002 56 kapsula  
EU/1/04/307/013 84 kapsula

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Zonegran 25 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**Pakketti bil-Folji**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Zonegran 25 mg kapsuli ibsin  
zonisamide

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Amdipharm

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**IT-TAGHRIF GHANDU JIDHER FUQ L-IMBALLAĠĠ ESTERN**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Zonegran 50 mg kapsuli ibsin  
zonisamide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull kapsula iebsa ta' Zonegran fiha 50 mg ta' zonisamide.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Hydrogenated vegetable oil (mis-soyabean)

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14-il kapsula iebsa  
28 kapsula iebsa  
56 kapsula iebsa  
84 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Jittiehed mill-halq  
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.



**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Amdipharm Limited  
3 Burlington Road,  
Dublin 4, D04 RD68,  
L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/04/307/010 14-il kapsula  
EU/1/04/307/009 28 kapsula  
EU/1/04/307/003 56 kapsula  
EU/1/04/307/012 84 kapsula

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Zonegran 50 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**Pakketti bil-Folji**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Zonegran 50 mg kapsuli ibsin  
zonisamide

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Amdipharm

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**IT-TAGHRIF GHANDU JIDHER FUQ L-IMBALLAĠĠ ESTERN**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Zonegran 100 mg kapsuli ibsin  
zonisamide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull kapsula iebsa ta' Zonegran fiha 100 mg ta' zonisamide.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll hydrogenated vegetable oil (mis-soyabean), sunset yellow FCF (E110), u allura red AC (E129). Ara l-fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 kapsula iebsa  
56 kapsula iebsa  
84 kapsula iebsa  
98 kapsula iebsa  
196 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Jittiehed mill-halq  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Amdipharm Limited  
3 Burlington Road,  
Dublin 4, D04 RD68,  
L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Zonegran 100 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**Pakketti bil-Folji**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Zonegran 100 mg kapsuli ibsin  
zonisamide

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Eisai Amdipharm

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Zonegran 25 mg, 50 mg, u 100 mg kapsuli ibsin zonisamide

#### Aqra l-fuljett ta' taghrif kollu bir-reqqa qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Zonegran u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Zonegran
3. Kif għandek tiehu Zonegran
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Zonegran
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Zonegran u għalxiex jintuża

Zonegran fih is-sustanza attiva zonisamide, u jintuża bħala medicina antiepilettika.

Zonegran jintuża għall-kura ta' puplesiji li jaffettwaw parti tal-moħħ (puplesija parzjali), li jistgħu, jew ma jistgħux ikunu segwiti minn puplesija li taffettwa l-moħħ kollu (ġeneralizzazzjoni sekondarja).

Zonegran jista' jintuża:

- Waħdu għall-kura ta' puplesiji fl-adulti.
- Ma' medicini antiepilettici oħrajn għall-kura ta' puplesiji fl-adulti, adolexxenti u tfal li jkollhom 6 snin jew aktar.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Zonegran

##### Tihux Zonegran:

- jekk inti allergiku għal zonisamide jew għal xi sustanza f'Zonegran jew għal xi ingredjenti oħra ta' din il-medicina (imniżżla f'taqsima 6),
- jekk inti allergiku għal medicini tat-tip sulphonamides. Eżempji jinkludu: antibijotiċi sulphonamide, dijuretiċi thiazide, u medicini sulfonylurea kontra d-dijabete,
- jekk inti allergiku għall-karawett jew għas-sojja, tużax dan il-prodott medicinali.

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Zonegran jappartjeni għal grupp ta' medicini (sulphonamides) li jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi qawwija, raxx sever tal-ġilda, u disturb marbuta mad-demem, li f'każijiet rari ħafna jistgħu anke jkunu fatali (ara sezzjoni 4. Effetti sekondarji possibbli).

**Raxxijiet serji jseħhu b'rabta mat-terapija b'Zonegran, li jinkludu każijiet tas-sindrome ta' Stevens-Johnson.**

L-użu ta' Zonegran jista' jwassal għal livelli għoljin ta' ammonja fid-demem li jistgħu jwasslu għal bidla fil-funzjoni tal-moħħ, speċjalment jekk qed tiehu anke medicini oħra li jistgħu jżidu l-livelli tal-ammonja (pereżempju valproate), jekk tbatu minn disturb ġenetiku li jikkawża l-akkumulazzjoni żejda

tal-ammonja fil-ġisem (disturb fiċ-ċiklu tal-urea), jew jekk għandek problemi tal-fwied. Għid lit-tabib tiegħek immedjament jekk tħossok bi nġhas jew konfuż, b'mod mhux bħas-soltu.

Kellem lit-tabib jew l-ispjazzar tiegħek qabel tiegħu Zonegran jekk inti:

- għandek inqas minn 12-il sena għax tista' tkun f'riskju ikbar ta' *tnaqqis fl-għaraq, aċċessjoni kkawżata mis-sħana, pnemonja u problemi tal-fwied*. Jekk għandek inqas minn 6 snin, Zonegran mhux rakkomandat għalik.
- inti anzjan/a, għax id-doża tiegħek ta' Zonegran jista' jkollha bżonn li tiġi aġġustata, u inti tista' tkun mistenni aktar li tiżviluppa reazzjoni allergika, raxx sever tal-ġilda, nefha tas-saqajn u tar-riglejn, u hakk meta tiegħu Zonegran (ara sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli).
- tbatu minn problemi tal-fwied, għax id-doża tiegħek ta' Zonegran jista' jkollha bżonn ta' aġġustament.
- ikollok problemi fl-għajnejn bħal glawkoma.
- tbatu minn problemi tal-kliewi, għax id-doża tiegħek ta' Zonegran jista' jkollha bżonn ta' aġġustament.
- fil-passat kellek ġebel fil-kliewi, għax jista' jkollok żieda fir-riskju li jiżviluppaw iktar ġebel fil-kliewi. **Naqqas ir-riskju ta' ġebel fil-kliewi billi tixrob ammont suffiċjenti ta' ilma.**
- tgħix f'post jew qiegħed btala f'post fejn it-temp ikun sħun. Zonegran jista' jikkawża li inti tegħreq inqas, u dan jista' jikkawża żieda fit-temperatura ta' ġismek. **Naqqas ir-riskju ta' sħana żejda billi tixrob ammont suffiċjenti ta' ilma u żżomm ruħek frisk.**
- tiżen inqas min-normal, jew jekk tlift hafna piż, għax Zonegran jista' jikkawża li titlef iktar piż. Għid it-tabib tiegħek għax dan jista' jkollu bżonn li jiġi mmonitorjat.
- li huma tqal jew li jistgħu joħorgu tqal (ara sezzjoni 'Tqala, treddiġh u fertilità' għal aktar informazzjoni).

Jekk xi wieħed minn dawn japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek qabel ma tiegħu Zonegran.

### Tfal u adolexxenti

Kellem lit-tabib tiegħek dwar kif timmaniġġja r-riskji li ġejjin:

#### Prevenzjoni ta' sħana eċċessiva u deidratazzjoni fit-tfal

Zonegran jista' jikkawża li t-tifel/tifla tiegħek johroġilhom inqas għaraq u li jishnu żżejjed, u jekk it-tifel/tifla ma jiġux ikkurati, dan jista' jwassal għal ħsara fil-moħħ u mewt. It-tfal huma l-aktar f'riskju speċjalment f'temp sħun hafna.

Meta t-tifel/tifla tiegħek ikunu qed jieħdu Zonegran:

- Żomm it-tifel/tifla tiegħek friski, speċjalment f'temp sħun hafna
- It-tifel/tifla għandhom jevitaw eżerċizzju fiżiku strapazzuż speċjalment meta t-temp ikun sħun hafna
- Aġhti lit-tifel/tifla tiegħek hafna ilma kiesaħ biex jixorbuh
- It-tifel/tifla tiegħek m'għandhomx jieħu kwalunkwe minn dawn il-mediċini: inibituri ta' carbonic anhydrase (bħal topiramate u acetazolamide), u mediċini antikolinergici (bħal clomipramine, hydroxyzine, diphenhydramine, haloperidol, imipramine and oxybutynin).

Jekk il-ġilda tat-tifel/tifla tiegħek tinħass taħraq hafna bi ffit jew xejn għaraq, iħossuhom konfużi, ikollhom bugħawwieġ fil-muskoli, jew jekk it-taħbit tal-qalb jew in-nifs tagħhom isiru mgħaġġlin:

- Hu lit-tifel/tifla f'post frisk u fid-dell
- Xappap il-ġilda tat-tifel/tifla tiegħek b' ilma frisk (mhux kiesaħ)
- Aġhti lit-tifel/tifla tiegħek ilma kiesaħ biex jixorbuh
- Fittex għajnuna medika urġenti.

- Piż tal-ġisem: Għandek timmonitorja l-piż tat-tifel/tifla tiegħek kull xahar u tara lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun jekk it-tifel/tifla tiegħek ma jkunux qed iżidu bil-żżejjed fil-piż. Zonegran



mhuwiex rakkomandat għal tfal li jkollhom piż baxx jew ikollhom aptit żgħir, u għandu jintuża b'kawtela f'dawn li jiżnu inqas minn 20 kg.

- Żieda fil-livell ta' aċidu fid-demem u ġebel fil-kliewi: Naqqas dawn ir-riskji billi tiżgura li t-tifel/tifla tiegħek jixorbu ilma biżżejjed u ma jkunux qed jieħdu xi mediċina oħra li tista' tikkawża ġebel fil-kliewi (ara Mediċini oħra). It-tabib tiegħek se jimmonitorja l-livelli ta' bicarbonate fid-demem u l-kliewi tat-tifel/tifla tiegħek (ara wkoll sezzjoni 4).

M'għandekx tagħti din il-mediċina lil tfal li għandhom inqas minn 6 snin għax mhux magħruf għal dan il-grupp ta' età jekk il-benefiċċji potenzjali humiex ikbar mir-riskji.

### **Mediċini oħra u Zonegran**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra, anki daww mingħajr riċetta.

- Zonegran għandu jintuża b'attenzjoni fl-adulti meta jittiehed ma' mediċini, bħal topiramate jew acetazolamide. Fit-tfal, din il-kombinazzjoni mhijiex rakkomandata.
- Zonegran jista' possibbilment iżid il-livelli ta' mediċini bħal digoxin u quinidine fid-demem tiegħek, u għalhekk tnaqqis fid-doża jista' jkun meħtieġ.
- Mediċini oħra bħal phenytoin, carbamazepine, phenobarbitone u rifampicin jistgħu jnaqqsu l-livelli ta' Zonegran fid-demem tiegħek, li jista' jkun jeħtieġ aġġustament fid-doża tiegħek ta' Zonegran.

### **Zonegran ma' ikel u xorb**

Zonegran jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr l-ikel.

### **Tqala, treddigh u fertilità**

Jekk inti mara f'età li jista' jkollok it-tfal, għandek tuża kontraċettiv effettiv meta tkun qed tieħu Zonegran u għal xahar wara li tkun waqft tieħu Zonegran.

Jekk qed tippjana tqala, kellew lit-tabib tiegħek qabel ma twaqqaf il-kontraċezzjoni u qabel toħroġ tqila dwar il-possibbiltà li taqleb għal trattamenti xierqa oħra. Jekk inti jew taħseb li tista' tkun tqila, għid lit-tabib tiegħek minnufih. M'għandekx twaqqaf il-kura tiegħek mingħajr ma l-ewwel tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

Għandek tieħu Zonegran matul it-tqala tiegħek biss jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel hekk. Ir-riċerka wriet riskju oġġla ta' difetti tat-twelid fit-tfal ta' nisa li jkunu qed jieħdu mediċini antiepilettiċi. Ir-riskju ta' difetti fit-twelid jew disturbu tal-iżvilupp newroloġiku (problemi fl-iżvilupp tal-moħħ) għat-tifel/tifla tiegħek wara li tieħu Zonegran waqt it-tqala tiegħek mhux magħruf. Studju wera li trabi li twieldu lil ommijiet li kienu qed jużaw zonisamide matul it-tqala, kienu iżgħar milli mistenni għall-età tagħhom fit-twelid, meta mqabbla ma' trabi li twieldu lil ommijiet ikkurati b'lamotrigine wahdu. Aċċerta ruħek li inti tkun kompletament infurmata dwar ir-riskji u l-benefiċċji tal-użu ta' zonisamide għall-epilessija matul it-tqala.

Treddax waqt li tkun qed tieħu Zonegran, jew għal xahar wara li tieqaf tieħu Zonegran.

M'hemm l-ebda dejta klinika disponibbli dwar l-effetti ta' zonisamide fuq il-fertilità tal-bniedem. Studji fl-animalli wrew tibdil fil-parametri tal-fertilità.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Zonegran jista' jaffettwa l-konċentrazzjoni tiegħek u l-ħila tiegħek li tirreaġixxi/tirrispondi, u jista' jikkawżalew in-nġhas, partikularment fil-bidu tal-kura tiegħek jew wara li d-doża tiegħek tiżdiedlek. Oqgħod attent b'mod speċjali meta tkun qed issuq jew thaddem il-makkinarju, jekk Zonegran jaffettwak b'dan il-mod.

### **Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Zonegran**

#### **Zonegran fih sunset yellow FCF (E110) u allura red AC (E129)**

Zonegran 100 mg kapsuli ibsin fihom kulur isfar imsejjah sunset yellow FCF (E110), u kulur aħmar li jissejjah allura red AC (E129), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Zonegran fih iż-żejt tas-sojja. Jekk int allergiku għall-karawett jew għas-sojja, tużax dan il-prodott mediċinali.

### 3. Kif għandek tiehu Zonegran

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib jew spizjar jekk m'intix ċert.

#### Id-doża rakkomandata għall-adulti

##### Meta tiehu Zonegran waħdu:

- Id-doża tal-bidu hi ta' 100 mg li tittiehed darba kuljum.
- Din tista' tizzied b'sa 100 mg f'intervalli ta' ġimagħtejn.
- Id-doża rakkomandata hi ta' 300 mg kuljum.

##### Meta tiehu Zonegran ma' mediċini antiepilettiċi oħrajn:

- Id-doża normali tal-bidu hi ta' 50 mg kuljum li tittiehed f'żewġ doži ta' 25 mg.
- Din tista' tizzied sa 100 mg f'intervalli ta' ġimgħa jew ġimagħtejn.
- Id-doża rakkomandata ta' kuljum hi bejn 300 mg u 500 mg.
- Xi nies jistgħu jirrispondu għal doži iktar baxxi. Id-doża tista' tizzied iktar bil-mod jekk ikollok effetti sekondarji, int anzjan/a, jew jekk qed tbatu minn problemi tal-kliewi jew tal-fwied.

#### L-użu fit-tfal (li jkollhom minn 6 sa 11-il sena) u adolexxenti (li jkollhom minn 12 sa 17-il sena) li jiżnu mill-inqas 20 kg:

- Id-doża tal-bidu hi ta' 1 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem, li tittiehed darba kuljum.
- Din tista' tizzied b'1 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem f'intervalli ta' minn ġimgħa sa ġimagħtejn.
- Id-doża rakkomandata ta' kuljum hi ta' 6 sa 8 mg għal kull kg għal tifel/tifla b'piż tal-ġisem sa 55 kg jew 300 sa 500 mg għal tifel/tifla b'piż tal-ġisem ta' iktar minn 55 kg (liema doża minnhom tkun l-iktar baxxa) li tittiehed darba kuljum.

*Eżempju: Tifel/tifla li jiżnu 25 kg għandhom jieħdu 25 mg darba kuljum għall-ewwel ġimgħa, u mbagħad iżidu d-doża ta' kuljum b'25 mg fil-bidu ta' kull ġimgħa sakemm tintlaħaq doża ta' kuljum bejn 150 sa 200 mg.*

Jekk thoss li l-effett ta' Zonegran hu qawwi jew dgħajjed wisq, kellek lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

- Il-kapsuli Zonegran iridu jinbelgħu shaħ flimkien mal-ilma.
- Tomgħodx il-kapsuli.
- Zonegran jista' jittiehed darba jew darbtejn kuljum, skont kif jgħidlek it-tabib tiegħek.
- Jekk tiehu Zonegran darbtejn kuljum, hu nofs id-doża ta' kuljum filgħodu u n-nofs l-iehor filgħaxija.

#### Jekk tiehu aktar Zonegran milli suppost

Jekk forsi tiehu iktar Zonegran milli suppost, għid lil xi persuna li qed tiehu hsiebek (xi qarib jew habib/a), lit-tabib tiegħek jew l-ispiżjar immedjatament, jew ikkuntattja l-eqreb dipartiment tal-emergenza tal-isptar, u hu l-mediċina miegħek. Jista' jaqbdok in-nghas u tista' tintilef minn sensik. Tista' wkoll thossok imdardar, ikollok uġiġh fl-istonku, kontrazzjonijiet tal-muskoli, ċaqliq tal-għajnejn, ħass ħazin, ikollok taħbit tal-qalb aktar bil-mod, u funzjoni mnaqqsa għat-tehid tan-nifs u tal-kliewi. Tippruvax issuq.

#### Jekk tinsa tiehu Zonegran

Jekk tinsa tiehu doża, tinkwetax: hu d-doża li jmiss fil-ħin tagħha.

- M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

### **Jekk tieqaf tiehu Zonegran**

- Zonegran hu maħsub biex jittiehed bhala medicina fuq tul ta' zmien. Tnaqqasx id-doża tiegħek jew tieqaf tiehu l-medicina hlief jekk it-tabib jgħidlek biex tagħmel hekk.
- Jekk it-tabib tiegħek jagħtik parir biex tieqaf tiehu Zonegran, id-doża tiegħek ta' Zonegran ser titnaqqas gradwalment biex tnaqqas ir-riskju ta' iktar puplesiji.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Zonegran jappartjeni għal grupp ta' medicini (sulphonamides) li jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi severi, raxx sever tal-ġilda, u disturbu tad-demem, li b'mod rari hafna jistgħu jkunu fatali.

#### **Ikkuntattja it-tabib tiegħek immedjatament jekk:**

- ikollok diffikultà biex tiehu n-nifs, wiċċ, xufftejn jew ilsien minfuhin, jew raxx sever tal-ġilda, għax dawn is-sintomi jistgħu jindikaw li inti għandek reazzjoni allergika severa.
- ikollok sinjali ta' shana eċċessiva - temperatura tal-ġisem għolja, iżda bi ftit jew xejn għaraq, taħbit tal-qalb u nifs mghaġġel, bugħawwieġ, u konfużjoni.
- ikollok hsibijiet li twegġa' jew toqtol lilek innifsek. Għadd zghir ta' persuni li kienu kkurati b'antiepilettici bhal Zonegran kellhom hsibijiet li jwegġgħu jew joqtlu lilhom infushom.
- ikollok uġiġh fil-muskoli jew sensazzjoni ta' dgħufija, għax dan jista' jkun sinjal ta' kollass anormali tal-muskoli li jista' jwassal għal problemi tal-kliwi.
- jekk ikollok uġiġh għal għarrieda f'dahrek jew fl-istonku, ikollok uġiġh meta tagħmel l-awrina jew jekk tinnota demm fl-awrina, għax dan jista' jkun sinjal ta' ġebel fil-kliwi.
- tiżviluppa problemi fil-vista bhal uġiġh fl-għajnejn jew vista mċajpra waqt li tkun qed tiehu Zonegran.

#### **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun jekk inti:**

- ikollok raxx tal-ġilda mhux spjegabbli, għax dan jista' jiżviluppa f'raxx aktar sever jew tqaxxir tal-ġilda.
- thossok għajjen b'mod mhux tas-soltu jew ikollok id-deni, ikollok uġiġh fil-griżmejn, glandoli minfuhin, jew issib li titbengel iktar faċilment, għax jista' jfisser li għandek disturb fid-demem.
- ikollok sinjali ta' zieda fil-livell ta' acidu fid-demem, uġiġh ta' ras, hedla, qtugħ ta' nifs u nuqqas t'aptit. It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun irid jimmonitorak jew jittratta dawn is-sintomi.

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li għandek twaqqaf l-użu ta' Zonegran.

L-iktar effetti sekondarji komuni ta' Zonegran huma hfief: Dawn isehhu matul l-ewwel xahar tal-kura u normalment jonqsu mat-tkomplija tal-kura. Fi tfal li jkollhom minn 6 – 17-il sena, l-effetti sekondarji kienu konsistenti ma' dawk deskritti hawn taht, bl-eċċezzjonijiet li ġejjin: pnemonja, deidratazzjoni, tnaqqis fl-għaraq (komuni) u enzimi mhux normali tal-fwied (mhux komuni).

#### **Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni):**

- aġitazzjoni, irrikwitezza, konfużjoni, depressjoni
- koordinazzjoni batuta tal-muskoli, sturdament, memorja batuta, hedla, vista doppja
- nuqqas t'aptit, livelli mnaqqsa ta' bicarbonate fid-demem (sustanza li tevita li d-demem tiegħek issir aciduż)

#### **Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):**

- diffikultà biex torqod, hsibijiet strambi jew mhux tas-soltu, thossok ansjuż jew emozzjonali.

- ħsibijiet li jdumu ma jiġu, telf ta' konċentrazzjoni, anormalitajiet fid-diskors, sensazzjoni anormali fil-ġilda (sensazzjoni bħal qisu xi hadd qed innggżek bil-labar), roġħda, moviment involontarju tal-ġhajnejn.
- ġebel fil-kliewi.
- raxx tal-ġilda, ħakk, reazzjonijiet allergiċi, deni, għeja, sintomi bħal tal-influenza, telf ta' xagħar.
- ekkimozi (tbengila żgħira kkawżata minn demm li jnixxi minn vini fil-ġilda).
- telf ta' piż, dardir, indigestjoni, uġiġħ fl-istonku, dijarea (ippurgar maħlul), stitikezza.
- nefha tas-saqajn u tar-riġlejn.

**Effetti sekondarji mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- rabja, aggressjoni, ħsibijiet ta' suwiċidju, attentat ta' suwiċidju.
- rimettar.
- infjammazzjoni fil-bużżieqa tal-marrara, ġebel fil-marrara.
- ġebel fl-awrina.
- infezzjoni/infjammazzjoni tal-pulmun, infezzjonijiet tal-apparat urinarju.
- livelli baxxi ta' potassium fid-demm, konvulżjonijiet/puplesiji.

**Effetti sekondarji rari ħafna** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10,000 persuna):

- allucinazzjonijiet, telf ta' memorja, koma, sindrome malinn newroleptiku (ma tkunx tista' titharrek, għaraq, deni, inkontinenza), *status epilepticus* (attakki ta' puplesija fit-tul jew ripetuti).
- disturbi biex tiehu n-nifs, qtugħ ta' nifs, infjammazzjoni tal-pulmun.
- infjammazzjonijiet tal-frixa (uġiġħ sever fl-istonku jew fid-dahar)
- problemi fil-fwied, insuffiċjenza tal-kliewi, żieda fil-livelli tal-kreatinina fid-demm (prodott li normalment il-kliewi tiegħek għandhom inehħu).
- raxx sever jew tqaxxir tal-ġilda (fl-istess ħin jista' jkun li tħossok li m'intix f'sikktek jew tiżviluppa d-deni).
- Kollass anormali tal-muskoli (tista' tħoss uġiġħ jew dgħufija fil-muskoli tiegħek) li jista' twassal għal problemi tal-kliewi.
- glandoli minfuħin, disturbi fid-demm (tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demm, li jista' jagħmel l-infezzjoni iktar possibbli u jista' jġiegħlek tidher pallidu, tħossok għajjen u li għandek id-deni, u titbengel aktar faċilment).
- tnaqqis fl-għaraq, tħoss ħafna šhana.
- glawkoma, li hi imblokk ta' fluwidu fl-għajjn li jikkawża żieda fil-pessjoni fl-għajjn. Uġiġħ fl-għajnejn, vista mċajpra jew tnaqqis fil-vista jistgħu jseħħu u jistgħu jkunu sinjali ta' glawkoma.

### **Rapportar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Zonegran**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara EXP. Id-data meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Tużax din il-medicina jekk tinnota kwalunkwe ħsara fil-kapsuli, fil-folja jew fil-kaxxa tal-kartun, jew kwalunkwe sinjali viżibbli ta' deterjorament fil-medicina. Hu l-pakkett lura għand l-ispizjar tiegħek.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Zonegran**

Is-sustanza attiva f'Zonegran hija zonisamide.

Zonegran 25 mg kapsuli ibsin fihom 25 mg ta' zonisamide. Zonegran 50 mg kapsuli ibsin fihom 50 mg ta' zonisamide. Zonegran 100 mg kapsuli ibsin fihom 100 mg ta' zonisamide.

- L-ingredjenti l-oħra li hemm fil-kontenut tal-kapsula huma: microcrystalline cellulose, hydrogenated vegetable oil (mis-soyabean) u sodium laurilsulfate.
- Il-qoxra tal-kapsula fiha: gelatin, titanium dioxide (E171), shellac, propylene glycol, potassium hydroxide, black iron oxide (E172). Flimkien ma' dan, il-qoxra tal-kapsula ta' 100 mg fiha sunset yellow FCF (E110) u allura red (E129).

**Ara Sezzjoni 2 għal informazzjoni importanti dwar is-sustanzi: sunset yellow FCF (E110) u allura red AC (E129) u hydrogenated vegetable oil (mis-soyabean).**

### **Id-dehra ta' Zonegran u l-kontenut tal-pakkett**

- Zonegran 25 mg kapsuli ibsin għandhom korp opak abjad u għatu opak abjad u fuqhom hemm stampat bl-iswed "ZONEGRAN 25".
- Zonegran 50 mg kapsuli ibsin għandhom korp opak abjad u għatu opak griż u fuqhom hemm stampat bl-iswed "ZONEGRAN 50".
- Zonegran 100 mg kapsuli ibsin għandhom korp opak abjad u għatu opak aħmar u fuqhom hemm stampat bl-iswed "ZONEGRAN 100".

Il-kapsuli Zonegran huma ppakkjati f'pakketti bil-folji u huma fornuti f'kaxxi li fihom:

- 25 mg: 14, 28, 56 u 84 kapsula
- 50 mg: 14, 28, 56 u 84 kapsula
- 100 mg: 28, 56, 84, 98 u 196 kapsula.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu jitpogġew fis-suq.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Amdipharm Limited  
3 Burlington Road,  
Dublin 4, D04 RD68,  
L-Irlanda  
e-mail: medicalinformation@advanzpharma.com

### **Manifattur**

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

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.

**ANNEX IV**

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-  
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjonital-PRAC dwar il-PSUR(s) għal zonisamide, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

'Użu fit-tqala' huwa riskju potenzjali importanti għal zonisamide. Zonisamide m'għandux jintuża waqt it-tqala jew f'nisa li jista' jkollhom it-tfal li ma jużawx kontraċezzjoni effettiva sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar u biss jekk il-benefiċċju potenzjali jitqies li jiġġustifika r-riskju għall-fetu. Dejta klinika dwar ir-riskji potenzjali ta' malformazzjoni kongenitali u disturbi tal-iżvilupp newroloġiku assoċjati mal-użu ta' zonisamide waqt it-tqala hija limitata ħafna u dawn ir-riskji għadhom mhux magħrufa. L-informazzjoni attwali dwar il-prodott tindika li r-riskju potenzjali ta' użu ta' zonisamide waqt it-tqala fil-bnedmin mhux magħruf, madankollu, ma tirreferix speċifikament għar-riskji ta' malformazzjoni kongenitali u disturbi tal-iżvilupp newroloġiku. Huwa kkunsidrat li l-informazzjoni dwar il-prodott għandha tirrifletti b'mod ċar l-għarfien xjentifiku disponibbli attwali fir-rigward ta' dawn ir-riskji potenzjali, biex jiġi żgurat li l-professjonisti tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti jkunu infurmati b'mod adegwat dwar dak li hu magħruf dwar ir-riskji assoċjati mal-użu waqt it-tqala. Barra minn hekk, il-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju fir-rigward tal-użu f'nisa li jista' jkollhom it-tfal u fit-tqala stabbiliti fl-informazzjoni tal-prodott jeħtieġu emenda. Filwaqt li jinnota r-rekwiżit għan-nisa li jista' jkollhom it-tfal li jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament u l-inċertezzi dwar ir-riskji għall-fetu assoċjati mal-użu waqt it-tqala, l-ittestjar tat-tqala għandu jiġi kkunsidrat qabel il-bidu tat-trattament biex tiġi eskluża t-tqala, kif huwa rakkomandat għal mediċini ohra kontra l-epilessija. Barra minn hekk, l-informazzjoni dwar il-prodott għandha tirrifletti b'mod ċar li l-evalwazzjoni mill-ġdid tat-terapija antiepilettika għandha ssir qabel il-konċepiment u qabel ma titwaqqaf il-kontraċezzjoni, filwaqt li l-ħtieġa għal reviżjoni urġenti mit-tabib li qed jikkura l-pazjent fil-każ ta' tqala suspettata jew ikkonfermata għandha tiġi riflessa b'mod ċar. fl-informazzjoni tal-prodott. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom iż-zonisamide għandha tiġi emendata skont dan.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

## **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq**

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal zonisamide is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom zonisamide mhux mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq għandhom ikunu varjati.