

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zonegran 25 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 25 mg zonisamidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 0,75 mg oleju roślinnego uwodornionego (sojowego)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Biały nieprzezroczysty korpus i białe nieprzezroczyste wieczko z nadrukowanym czarnym napisem „ZONEGRAN 25”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Zonegran jest wskazany:

- w monoterapii, jako leczenie napadów częściowych, z uogólnionymi napadami wtórnymi lub bez uogólnionych napadów wtórnych, u dorosłych z nowo rozpoznaną padaczką (patrz punkt 5.1);
- w leczeniu wspomagającym napadów częściowych, z uogólnionymi napadami wtórnymi lub bez uogólnionych napadów wtórnych, u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 6 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie - dorośli

Zwiększanie dawkowania i dawka podtrzymująca

Zonegran można przyjmować w monoterapii lub jako uzupełnienie aktualnie stosowanego leczenia u dorosłych. Dawkę należy dostosować w oparciu o uzyskany efekt kliniczny. W tabeli 1 przedstawiono zalecenia dotyczące zwiększania dawkowania i wielkości dawki podtrzymującej. U niektórych pacjentów, szczególnie jeżeli nie stosowano u nich wcześniej leków indukujących CYP3A4, odpowiedź kliniczną można uzyskać stosując mniejsze dawki.

Odstawianie produktu leczniczego

Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia produktem Zonegran, lek należy odstawiać stopniowo (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów, zmniejszano dawki o 100 mg co tydzień, jednocześnie dostosowując dawkowanie innych, przeciwpadaczkowych produktów leczniczych (jeżeli było to konieczne).

Tabela 1 Dorośli – zalecenia dotyczące zwiększania dawkowania i dawkowania podtrzymującego

Dawkowanie w takcie leczenia	Faza dostosowywania dawki			Zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca
	Tydzień 1 + 2	Tydzień 3 + 4	Tydzień 5 + 6	
Monoterapia – nowo zdiagnozowani dorośli pacjenci	100 mg/dobę (raz na dobę)	200 mg/dobę (raz na dobę)	300 mg/dobę (raz na dobę)	300 mg na dobę (raz na dobę). Jeżeli konieczne jest stosowanie większej dawki: zwiększać dawkę o 100 mg w odstępach dwutygodniowych, do dawki maksymalnej 500 mg.
Leczenie wspomagające - z zastosowaniem induktorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5)	Tydzień 1 50 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	Tydzień 2 100 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	Tydzień 3 do 5 Dawkę należy zwiększać o 100 mg, w odstępach tygodniowych	300 do 500 mg na dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych).
- bez induktorów CYP3A4; lub w przypadku zaburzeń czynności nerek lub wątroby.	Tydzień 1 + 2 50 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	Tydzień 3 + 4 100 mg / dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	Tydzień 5 do 10 Dawkę należy zwiększać o nie więcej niż 100 mg, w odstępach dwutygodniowych	300 do 500 mg na dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych). U niektórych pacjentów można uzyskać odpowiedź kliniczną stosując mniejsze dawki.

Ogólne zalecenia dotyczące dawkowania produktu Zonergan dla szczególnych grup pacjentów

Dzieci i młodzież (w wieku 6 lat i starsze)

Zwiększanie dawki i dawka podtrzymująca

Produkt Zonergan należy dołączyć do aktualnie stosowanego leczenia u dzieci w wieku 6 lat i starszych. Dawkę należy dostosować w oparciu o uzyskany efekt kliniczny. W Tabeli 2 przedstawiono zalecenia dotyczące zwiększania dawki i wielkości dawki podtrzymującej. U niektórych pacjentów, szczególnie jeżeli nie stosowano u nich wcześniej leków indukujących CYP3A4, odpowiedź kliniczną można uzyskać stosując mniejsze dawki.

Lekarze powinni zwrócić uwagę dzieci i młodzieży oraz ich rodziców/opiekunów na *Ostrzeżenia dla pacjenta* (znajdujące się w ulotce), dotyczące zapobiegania udarowi cieplnemu (patrz punkt 4.4: Dzieci i młodzież).

Tabela 2 Dzieci i młodzież (w wieku 6 lat i starsze) – zalecenia dotyczące zwiększania dawki i dawkowania podtrzymującego

Dawkowanie w trakcie leczenia	Faza dostosowywania dawki		Zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca ^a	
	Tydzień 1.	Tydzień 2. – 8.	Pacjenci o masie ciała 20-55 kg ^a	Pacjenci o masie ciała >55 kg
Leczenie wspomagające - z zastosowaniem induktorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5)	1 mg/kg mc./dobę (raz na dobę)	Dawkę należy zwiększać o 1 mg/kg mc., w odstępach tygodniowych	6-8 mg/kg mc./dobę (raz na dobę)	300-500 mg/dobę (raz na dobę)
- bez induktorów CYP3A4	Tydzień 1 + 2	Tydzień \geq 3	6-8 mg/kg mc./dobę (raz na dobę)	300-500 mg/dobę (raz na dobę)
	1 mg/kg mc./dobę (raz na dobę)	Dawkę należy zwiększać o 1 mg/kg mc., w odstępach dwutygodniowych		

Uwaga:

- a. W celu zapewnienia utrzymania dawki terapeutycznej, należy monitorować masę ciała dziecka, i w razie zmiany masy ciała w zakresie do 55 kg należy dostosować dawkę. Schemat dawkowania to 6-8 mg/kg mc./dobę, do maksymalnej dawki 500 mg/dobę.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Zonegran u dzieci w wieku do 6 lat lub o masie ciała mniejszej niż 20 kg.

Dane z badań klinicznych u pacjentów o masie ciała poniżej 20 kg są ograniczone. Z tego względu, należy zachować ostrożność stosując lek u dzieci w wieku 6 lat i starszych oraz o masie ciała poniżej 20 kg.

Korzystając z dostępnych na rynku kapsułek produktu Zonegran o określonej mocy, nie zawsze możliwe jest uzyskanie dokładnie takiej dawki, jaka wynika z obliczeń. W takim przypadku zaleca się zaokrąglenie dawki produktu Zonegran w górę lub w dół do najbliższej wartości, którą można uzyskać korzystając z dostępnych na rynku kapsułek produktu Zonegran o określonej mocy (25 mg, 50 mg oraz 100 mg).

Odstawianie produktu leczniczego

Jeśli leczenie produktem Zonegran ma zostać przerwane, produkt należy odstawiać stopniowo (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży, dawkę zmniejszano stopniowo, o około 2 mg/kg mc., w odstępach tygodniowych (tj. zgodnie ze schematem w Tabeli 3).

Tabela 3 Dzieci i młodzież (w wieku 6 lat i starsze) – zalecany schemat stopniowego zmniejszania dawki

Masa ciała	Dawkę należy zmniejszać w odstępach tygodniowych, o:
20-28 kg	25 do 50 mg / dobę*
29-41 kg	50 do 75 mg / dobę*
42-55 kg	100 mg / dobę*
>55 kg	100 mg / dobę*

Uwaga:

- * Wszystkie dawki są podawane raz na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ informacje dotyczące stosowania produktu Zonegran u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie pacjentów należących do tej grupy wiekowej. Lekarze przepisujący lek powinni również uwzględnić profil bezpieczeństwa produktu Zonegran (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ dane dotyczące tej grupy pacjentów są ograniczone i może być konieczne zwiększanie dawek w dłuższych odstępach czasu. Zonisamid i jego metabolity są wydalane przez nerki, dlatego należy przerwać stosowanie leku u pacjentów, u których wystąpi ostra niewydolność nerek lub istotne klinicznie, utrzymujące się podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy.

U osób z zaburzeniami czynności nerek występowała korelacja klirensu kreatyniny i klirensu nerkowego zonisamidu podawanego w pojedynczych dawkach. U osób z klirensiem kreatyniny <20 ml/min wartość AUC zonisamidu była wyższa o 35%.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Z tego względu nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność stosując lek u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. W takich przypadkach może być konieczne zwiększanie dawek w dłuższych odstępach czasu.

Sposób podawania

Kapsułki twarde Zonegran są przeznaczone do stosowania doustnego.

Wpływ pokarmów

Produkt Zonegran można przyjmować niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na sulfonamidy.

Produkt Zonegran zawiera olej roślinny uwodorniony (sojowy). Pacjenci uczuleni na orzeszki ziemne lub soję nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wysypka nieznanego pochodzenia

Stosowanie produktu Zonegran wiąże się z występowaniem ciężkich wysypek, w tym zespołu Stevensa-Johnsona.
--

Należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu Zonegran u pacjentów, u których wystąpiła wysypka nieznanego pochodzenia. Należy poddać ścisłej obserwacji wszystkich pacjentów, u których wystąpi wysypka podczas przyjmowania produktu Zonegran, zwracając szczególną uwagę na pacjentów otrzymujących jednocześnie przeciwpadaczkowe produkty lecznicze, mogące również wywoływać wysypki skórne.

Napady drgawkowe z odstawienia

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną, zaprzestanie stosowania produktu Zonegran u pacjentów z padaczką wymaga stopniowego zmniejszania dawki, w celu ograniczenia prawdopodobieństwa wystąpienia napadów drgawkowych z odstawienia. Istnieją jedynie niepełne dane dotyczące odstawiania leków przeciwpadaczkowych, które stosowano w skojarzeniu z produktem Zonegran, aby po opanowaniu napadów padaczkowych kontynuować leczenie produktem Zonegran w monoterapii. Dlatego należy zachować ostrożność podczas odstawiania przeciwpadaczkowych produktów leczniczych stosowanych jednocześnie z produktem Zonegran.

Działania niepożądane związane z obecnością grupy sulfonamidowej

Zonegran jest pochodną benzizoksazolu, zawierającą grupę sulfonamidową. Ciężkie działania niepożądane o podłożu immunologicznym, związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających grupę sulfonamidową, obejmują wysypkę, reakcje alergiczne i ciężkie zaburzenia hematologiczne, w tym niedokrwistość aplastyczną. W bardzo rzadkich przypadkach reakcje te mogą prowadzić do zgonu.

Zgłaszano przypadki agranulocytozy, trombocytopenii, leukopenii, niedokrwistości aplastycznej, pancytopenii i leukocytozy. Brak wystarczających danych umożliwiających ocenę ewentualnego związku między wielkością dawki i czasem trwania leczenia a występowaniem tego typu zdarzeń.

Ostra krótkowzroczność oraz jaskra wtórna zamykającego się kąta

U osób dorosłych, dzieci i młodzieży otrzymujących produkt zonisamid zgłaszano występowanie ostrej krótkowzroczności związanej z wystąpieniem jaskry wtórnej zamykającego się kąta. Do objawów zalicza się zmniejszenie ostrości wzroku i (lub) ból oczu. Badania okulistyczne mogą wykazać wystąpienie krótkowzroczności, spłycenie przedniej komory oka oraz przekrwienie oczu (zaczerwienienie). Wystąpienie tego stanu może być związane z wysiękiem nadržęskowym (nad ciałem rzęskowym), co prowadzi do przesunięcia do przodu soczewki i tęczówki, z wtórnym zamknięciem kąta przesączania. Objawy mogą wystąpić w okresie od kilku godzin do kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia. Leczenie opiera się między innymi na jak najszybszym przerwaniu podawania zonisamidu, zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego oraz zastosowaniu odpowiednich środków zmniejszających ciśnienie śródgałkowe. Podwyższone ciśnienie śródgałkowe, niezależnie od etiologii, nieleczone może doprowadzić do poważnych konsekwencji, w tym trwałej utraty wzroku. Należy zachować ostrożność podczas leczenia zonisamidem pacjentów, u których w przeszłości występowały choroby oczu.

Myśli i zachowania samobójcze

Donoszono o występowaniu myśli i zachowań samobójczych u pacjentów przyjmujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze z różnych wskazań. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań oceniających przeciwpadaczkowe produkty lecznicze również wykazała niewielki wzrost ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm leżący u podstaw tego zjawiska nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości wzrostu ryzyka pod wpływem produktu Zonegran.

Z tego względu należy obserwować, czy pacjenci nie przejawiają myśli i zachowań samobójczych, a także należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Należy doradzić pacjentom (i ich opiekunom), aby zwrócili się o pomoc medyczną, jeśli pojawią się myśli lub zachowania samobójcze.

Kamienie nerkowe

U niektórych pacjentów, zwłaszcza z predyspozycją do kamicy nerkowej, może występować zwiększone ryzyko powstawania kamieni nerkowych z towarzyszącymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, np. kolką nerkową, bólem w okolicy nerek lub w okolicy lędźwiowej. Kamica nerkowa może prowadzić do przewlekłego uszkodzenia nerek. Czynniki ryzyka kamicy nerkowej

obejmują tworzenie kamieni w przeszłości oraz kamicę nerkową i hiperkalciurię w wywiadzie rodzinnym. Żaden z tych czynników ryzyka nie przesądza o powstaniu kamieni w trakcie leczenia zonisamidem. Zwiększone ryzyko może również dotyczyć pacjentów przyjmujących inne leki, których stosowanie wiąże się z występowaniem kamicy nerkowej. Zwiększenie ilości przyjmowanych płynów i oddawanego moczu może zmniejszać prawdopodobieństwo tworzenia kamieni, szczególnie u osób z grupy zwiększonego ryzyka.

Kwasica metaboliczna

Leczenie produktem Zonegran wiąże się z występowaniem kwasicy metabolicznej z hiperchloremią i bez luki anionowej (zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy poniżej dolnej granicy normy, bez przewlekłej zasadowicy oddechowej). Ta metaboliczna kwasica spowodowana jest zwiększonym wydalaniem wodorowęglanów z moczem na skutek hamowania anhidrazy węglanowej przez zonisamid. Tego rodzaju zaburzenia elektrolitowe obserwowano podczas stosowania produktu Zonegran w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz po dopuszczeniu leku do obrotu. Na ogół kwasica metaboliczna wywołana stosowaniem zonisamidu występuje we wczesnej fazie leczenia, chociaż w pojedynczych przypadkach może również wystąpić w dowolnym momencie terapii. Zwykle dochodzi do niewielkiego lub umiarkowanego zmniejszenia stężenia wodorowęglanów (stężenie zmniejsza się średnio o ok. 3,5 mEq/l u dorosłych otrzymujących dobową dawkę 300 mg); większe spadki występują rzadziej. Ten efekt leczenia zonisamidem może się pogłębiać, jeśli wystąpią zaburzenia lub stosowane są metody leczenia predysponujące do kwasicy (np. choroba nerek, ciężkie zaburzenia oddychania, stan padaczkowy, biegunka, leczenie chirurgiczne, dieta ketogenna lub określone produkty lecznicze).

Ryzyko kwasicy metabolicznej w następstwie stosowania zonisamidu wydaje się większe i poważniejsze u młodych pacjentów. U pacjentów przyjmujących zonisamid, u których występują choroby podstawowe mogące zwiększać ryzyko kwasicy, u pacjentów obciążonych zwiększonym ryzykiem powikłań kwasicy metabolicznej oraz u pacjentów z objawami wskazującymi na kwasicę metaboliczną, należy regularnie badać stężenie wodorowęglanów w surowicy. Jeśli wystąpi utrzymująca się kwasica metaboliczna, z uwagi na możliwość wystąpienia osteopenii, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia produktem Zonegran (stopniowo odstawiając lek lub zmniejszając jego dawkę).

Jeśli podjęta zostanie decyzja o kontynuowaniu stosowania produktu Zonegran mimo uporczywej kwasicy, należy rozważyć podawanie leków alkalizujących.

Kwasica metaboliczna może doprowadzić do hiperamonemii, której występowanie, w połączeniu z encefalopatią lub bez, zgłaszano podczas leczenia zonisamidem. Ryzyko hiperamonemii może być zwiększone u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki mogące wywołać hiperamonemię (np. kwas walproinowy) lub którzy mają zaburzenia cyklu mocznikowego lub osłabioną aktywność mitochondriów w wątrobie. W przypadku pacjentów, u których podczas leczenia zonisamidem wystąpi niewyjaśniona ospałość lub zmiany stanu psychicznego, zaleca się wzięcie pod uwagę encefalopatii na tle hiperamonemii i oznaczenie stężenia amoniaku.

Ze względu na brak danych pozwalających wykluczyć możliwość interakcji farmakodynamicznych, należy zachować ostrożność stosując Zonegran u dorosłych pacjentów, otrzymujących jednocześnie inhibitory anhidrazy węglanowej, np. topiramatu lub acetazolamid (patrz również punkt 4.4 Dzieci i młodzież oraz punkt 4.5).

Udar cieplny

Opisywano przypadki zmniejszonej potliwości oraz wzrostu temperatury ciała, głównie u dzieci i młodzieży (pełna treść ostrzeżenia, patrz punkt 4.4 Dzieci i młodzież). Należy zachować ostrożność u dorosłych pacjentów, którym produkt Zonegran został przepisany razem z innymi produktami leczniczymi zwiększającymi ryzyko zaburzeń homeostazy cieplnej, np. z inhibitorami anhidrazy węglanowej i produktami leczniczymi o działaniu cholinolitycznym (patrz również punkt 4.4 Dzieci i młodzież).

Zapalenie trzustki

U pacjentów stosujących Zonegran, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia trzustki, zaleca się monitorowanie aktywności lipazy i amylazy trzustkowej. Jeżeli wystąpią jawne objawy zapalenia trzustki bez innej uchwytnej przyczyny, należy rozważyć zakończenie podawania produktu Zonegran oraz rozpoczęcie odpowiedniego leczenia.

Rabdomioliza

U pacjentów przyjmujących Zonegran, u których wystąpią silne bóle mięśni i (lub) osłabienie, którym może towarzyszyć gorączka, zaleca się oznaczenie markerów uszkodzenia mięśni, w tym aktywności fosfokinazy kreatynowej oraz aldolazy w surowicy. W razie zwiększonej aktywności tych enzymów i przy braku innych uchwytanych przyczyn, takich jak uraz lub napady typu grand mal, należy rozważyć zakończenie podawania produktu Zonegran oraz rozpoczęcie odpowiedniego leczenia.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Zonegran i przez miesiąc po okresie leczenia (patrz punkt 4.6). Nie wolno stosować produktu leczniczego Zonegran u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych środków antykoncepcyjnych, chyba że jest to ewidentnie konieczne i tylko wtedy, gdy uważa się, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym leczone zonisamidem powinny otrzymać specjalistyczną poradę lekarską. Kobieta powinna być w pełni poinformowana i rozumieć możliwy wpływ produktu leczniczego Zonegran na płód. Przed rozpoczęciem leczenia należy omówić z pacjentką to ryzyko w odniesieniu do korzyści. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zonegran u kobiety w wieku rozrodczym należy rozważyć wykonanie testu ciążowego. Kobiety planujące ciążę powinny skonsultować się ze swoim lekarzem specjalistą w celu ponownego zweryfikowania konieczności stosowania produktu leczniczego Zonegran i rozważenia innych opcji leczenia przed poczęciem dziecka i przed odstawieniem środków antykoncepcyjnych. Kobietom w wieku rozrodczym stosującym produkt leczniczy Zonegran należy doradzić, aby niezwłocznie skontaktowały się z lekarzem, jeśli zajądą w ciążę lub przypuszczają, że mogą być w ciąży. Lekarze prowadzący leczenie produktem Zonegran powinni zapewnić, że pacjentki są w pełni poinformowane o potrzebie stosowania odpowiedniej skutecznej antykoncepcji i przeprowadzić ocenę kliniczną trafności doboru doustnego środka antykoncepcyjnego lub dawek składników doustnego środka antykoncepcyjnego z uwzględnieniem stanu klinicznego danej pacjentki.

Masa ciała

Zonegran może powodować utratę masy ciała. Jeżeli u pacjentów otrzymujących lek dochodzi do zmniejszenia masy ciała lub występuje niedowaga, można rozważyć stosowanie dodatków żywieniowych bądź zwiększenie ilości spożywanych pokarmów. Jeżeli dojdzie do znacznej, niepożądanego utraty masy ciała, należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu Zonegran. Utrata masy ciała ma potencjalnie większe znaczenie u dzieci (patrz punkt 4.4 Dzieci i młodzież).

Dzieci i młodzież

Wymienione powyżej ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się również do dzieci i młodzieży. Ostrzeżenia i środki ostrożności wymienione poniżej mają większe znaczenie dla dzieci i młodzieży.

Udar cieplny i odwodnienie

Zapobieganie przegrzaniu i odwodnieniu u dzieci

Produkt Zonegran może spowodować, że dziecko mniej się poci i się przegrzewa, co bez odpowiedniego leczenia może doprowadzić do uszkodzenia mózgu i śmierci. Największe ryzyko dla dzieci występuje w trakcie upałów.

Podczas stosowania leku Zonegran:

- należy unikać przegrzania dziecka, zwłaszcza w czasie upałów
- nie wolno dziecku wykonywać intensywnych ćwiczeń fizycznych, zwłaszcza w trakcie upałów
- dziecko musi pić duże ilości zimnej wody
- nie wolno podawać dziecku następujących produktów leczniczych:

inhibitorów anhidrazy węglanowej (takich jak topiramata i acetazolamid) oraz cholinolitycznych produktów leczniczych (takich jak klomipramina, hydroksyzyna, difenhydramina, haloperydol, impipramina i oksybutynina).

JEŚLI WYSTĄPI KTÓREKOLWIEK Z PONIŻSZYCH ZDARZEŃ, DZIECKO WYMAGA NATYCHMIASTOWEJ POMOCY MEDYCZNEJ:

Skóra dziecka jest bardzo gorąca, przy czym dziecko poci się bardzo nieznacznie lub w ogóle, lub u dziecka występują objawy splątania lub ma skurcze mięśni, albo przyspieszone bicie serca oraz przyspieszony oddech.

- Należy przenieść dziecko w chłodne, zacienione miejsce.
- Należy schładzać skórę dziecka wodą.
- Należy podać dziecku do picia zimną wodę.

Przypadki zmniejszonej potliwości oraz zwiększonej temperatury ciała zgłaszano głównie u dzieci i młodzieży. W niektórych przypadkach rozpoznano udar cieplny wymagający hospitalizacji. Zgłaszano przypadki udaru cieplnego wymagającego hospitalizacji i prowadzącego do zgonu. Większość zgłoszeń wystąpiła w okresach ciepłej pogody. Lekarze powinni omówić z pacjentami oraz ich opiekunami potencjalnie poważny charakter udaru cieplnego, sytuacje, w których może on wystąpić, jak również działania, które należy podjąć w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych i podmiotowych. Należy pouczyć pacjentów lub ich opiekunów, aby zwracali uwagę na właściwe nawodnienie dziecka i unikali jego narażenia na zbyt wysokie temperatury oraz forsowny wysiłek fizyczny, w zależności od kondycji pacjenta. Lekarze przepisujący lek powinni zwrócić uwagę pacjenta oraz jego rodziców/opiekunów na ostrzeżenie w ulotce dla pacjenta dotyczące zapobiegania udarowi cieplnemu i przegrzaniu u dzieci. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych odwodnienia, skąpego pocenia się lub podwyższonej temperatury ciała, należy rozważyć przerwanie stosowania produktu Zonegran.

Produktu Zonegran nie należy stosować u dzieci jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zwiększającymi ryzyko zaburzeń homeostazy cieplnej, np. z inhibitorami anhidrazy węglanowej i produktami leczniczymi o działaniu cholinolitycznym.

Masa ciała

Utrata masy ciała, prowadząca do pogorszenia stanu ogólnego oraz zaprzestania przyjmowania przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, była związana z występowaniem przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). Nie zaleca się stosowania produktu Zonegran u dzieci i młodzieży z niedowagą (definicja zgodna z dostosowanymi do wieku kategoriami wskaźnika masy ciała BMI wg WHO) lub zmniejszonym łaknieniem.

Częstość występowania zmniejszonej masy ciała jest taka sama we wszystkich grupach wiekowych (patrz punkt 4.8); jednak ze względu na potencjalnie poważny charakter utraty masy ciała u dzieci, należy monitorować masę ciała w tej grupie pacjentów. Jeżeli masa ciała pacjenta nie rośnie zgodnie z krzywymi wzrostu, należy rozważyć stosowanie dodatków żywieniowych lub zwiększenie ilości przyjmowanych pokarmów, w przeciwnym razie należy zaprzestać stosowania produktu Zonegran.

Istnieją ograniczone dane pochodzące z badań klinicznych z udziałem pacjentów o masie ciała poniżej 20 kg. Z tego względu, należy zachować ostrożność stosując lek u dzieci w wieku 6 lat i starszych, o masie ciała poniżej 20 kg. Nie wiadomo, jaki jest długoterminowy wpływ utraty masy ciała na wzrost i rozwój u dzieci.

Kwasica metaboliczna

Ryzyko kwasicy metabolicznej w następstwie stosowania zonisamidu wydaje się większe i poważniejsze w przypadku dzieci i młodzieży. W tej grupie pacjentów należy zatem regularnie badać stężenie wodorowęglanów w surowicy (pełna treść ostrzeżenia, patrz punkt 4.4 Kwasica metaboliczna; częstość występowania niskiego stężenia wodorowęglanów, patrz punkt 4.8). Nie wiadomo, jaki jest długoterminowy wpływ niskiego stężenia wodorowęglanów na wzrost i rozwój.

U dzieci nie należy stosować produktu Zonegran jednocześnie z innymi inhibitorami anhidrazy węglanowej, np. topiramatem lub acetazolamidem (patrz punkt 4.5).

Kamienie nerkowe

U dzieci i młodzieży występowały kamienie nerkowe (pełna treść ostrzeżenia, patrz punkt 4.4 Kamienie nerkowe).

U niektórych pacjentów, zwłaszcza z predyspozycją do kamicy nerkowej, może występować zwiększone ryzyko powstawania kamieni nerkowych z towarzyszącymi temu objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, np. kolką nerkową, bólem w okolicy nerek lub w okolicy lędźwiowej. Kamica nerkowa może prowadzić do przewlekłego uszkodzenia nerek. Czynniki ryzyka kamicy nerkowej obejmują tworzenie kamieni w przeszłości oraz kamice nerkową i hiperkalciurię w wywiadzie rodzinnym. Żaden z tych czynników ryzyka nie przesądza o powstaniu kamieni w trakcie leczenia zonisamidem.

Zwiększenie ilości przyjmowanych płynów i oddawanego moczu może zmniejszać prawdopodobieństwo tworzenia kamieni, szczególnie u osób z grupy zwiększonego ryzyka. Lekarz zdecyduje, czy należy wykonać badanie ultrasonograficzne nerek. W razie wykrycia kamieni nerkowych, należy przerwać stosowanie produktu Zonegran.

Zaburzenia czynności wątroby

U dzieci i młodzieży występowały podwyższone wartości parametrów wątrobowych, takich jak aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST), gamma – glutamylotransferazy (GST) oraz bilirubiny, jednak bez określonego wzorca dla wartości obserwowanych powyżej górnej granicy normy. Tym niemniej, w razie podejrzenia zdarzeń wątrobowych, należy ocenić czynność wątroby i rozważyć przerwanie stosowania produktu Zonegran.

Procesy poznawcze

Zaburzenia procesów poznawczych u pacjentów chorujących na padaczkę są związane z pierwotną patologią i (lub) stosowanym leczeniem przeciwpadaczkowym. W badaniu zonisamidu kontrolowanym grupą placebo, przeprowadzonym w grupie dzieci i młodzieży, odsetek pacjentów z upośledzeniem procesów poznawczych był większy w grupie otrzymującej zonisamid, niż w grupie placebo.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ produktu Zonegran na enzymy cytochromu P-450

W badaniach *in vitro* z użyciem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazano brak hamowania lub niewielkie (<25%) hamowanie aktywności izoenzymów cytochromu P-450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4), gdy stężenie zonisamidu było co najmniej dwukrotnie większe niż istotne klinicznie stężenie niezwiązanego leku w surowicy. Tak więc można przyjąć, że Zonegran nie wpływa na parametry farmakokinetyczne innych produktów leczniczych za pośrednictwem cytochromu P-450, co wykazano w warunkach *in vivo* dla karbamazepiny, fenytoiny, etynyloestradiolu i dezypraminy.

Możliwy wpływ produktu Zonegran na działanie innych produktów leczniczych

Produkty lecznicze przeciwpadaczkowe

U pacjentów z padaczką podawanie produktu Zonegran prowadzące do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym nie powodowało istotnego klinicznie oddziaływania farmakokinetycznego na karbamazepinę, lamotryginę, fenytoinę ani walproinian sodu.

Doustne środki antykoncepcyjne

W badaniach klinicznych z udziałem zdrowych ochotników podawanie produktu Zonegran prowadzące do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym nie wpływało na stężenie w surowicy etynyloestradiolu ani noretysteronu, wchodzących w skład złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

Inhibitory anhidrazy węglanowej

Należy zachować ostrożność stosując u dorosłych pacjentów produkt Zonegran równocześnie z inhibitorami anhidrazy węglanowej, takimi jak topiramatem oraz acetazolamid, ponieważ dostępne niepełne dane nie pozwalają wykluczyć interakcji farmakodynamicznych (patrz punkt 4.4).

Produktu Zonegran nie należy stosować u dzieci jednocześnie z innymi inhibitorami anhidrazy węglanowej, np. topiramatem lub acetazolamidem (patrz punkt 4.4 Dzieci i młodzież).

Substrat glikoproteiny P (P-gp)

W badaniu *in vitro* wykazano, że zonisamid jest słabym inhibitorem P-gp (produkt genu MDR1); wartość stężenia hamującego IC₅₀ wynosi 267 µmol/l. Zatem zonisamid może teoretycznie wpływać na farmakokinetykę substancji będących substratami P-gp. Należy zachować ostrożność rozpoczynając lub kończąc leczenie zonisamidem, jak również podczas zmiany dawkowania zonisamidu u pacjentów otrzymujących także inne produkty lecznicze, które są substratami P-gp (np. digoksyna, chinidyna).

Możliwy wpływ produktów leczniczych na produkt Zonegran

W badaniach klinicznych nie stwierdzono, by leczenie skojarzone z lamotryginą wpływało na parametry farmakokinetyczne zonisamidu. Ponieważ jednoczesne stosowanie produktu Zonegran i innych produktów leczniczych indukujących kamieć moczową może zwiększać ryzyko powstania kamieni nerkowych, należy unikać jednoczesnego podawania tego typu produktów leczniczych.

Zonisamid jest częściowo metabolizowany przez enzym CYP3A4 (rozkład redukcyjny) oraz dodatkowo przez N-acetylotransferazy i przez sprzęganie z kwasem glukuronowym. Dlatego substancje, które mogą indukować lub hamować aktywność tych enzymów mogą wpływać na właściwości farmakokinetyczne zonisamidu w sposób opisany poniżej.

- Indukcja enzymatyczna. U pacjentów z padaczką, otrzymujących produkty indukujące izoenzym CYP3A4, np. fenytoinę, karbamazepinę i fenobarbital, ekspozycja na zonisamid jest mniejsza. Nie wydaje się, by ten efekt był istotny klinicznie w przypadku dołączenia produktu Zonegran do stosowanego już schematu leczenia. Niemniej jednak, stężenie zonisamidu może ulec zmianie, jeżeli do schematu leczenia dodaje się, odstawia lub modyfikuje dawkę leków przeciwpadaczkowych, lub innych leków powodujących indukcję izoenzymu CYP3A4. Może być konieczne dostosowanie dawkowania produktu Zonegran. Ryfampicyna jest silnym induktorem izoenzymu CYP3A4. Jeżeli zachodzi konieczność terapii skojarzonej, należy prowadzić ściśle monitorowanie stanu pacjenta i, w razie potrzeby, dostosować dawkę produktu Zonegran oraz innych substratów izoenzymu CYP3A4.
- Inhibicja izoenzymu CYP3A4: Na podstawie danych klinicznych uważa się, że znane swoiste lub nieswoiste inhibitory izoenzymu CYP3A4 nie wywierają istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetyczne parametry ekspozycji na zonisamid. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu ketokonazolu (400 mg/dobę) ani cymetydyny (1200 mg/dobę) po osiągnięciu stężenia w stanie stacjonarnym na parametry farmakokinetyczne zonisamidu podawanego w dawce

pojedynczej u zdrowych ochotników. Tak więc w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Zonegran i inhibitorów izoenzymu CYP3A4 zwykle nie ma konieczności modyfikacji dawkowania produktu Zonegran.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Zonegran i do jednego miesiąca po okresie leczenia.

Nie wolno stosować produktu leczniczego Zonegran u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji, chyba że jest to ewidentnie konieczne i tylko wtedy, gdy uważa się, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym leczone zonisamidem powinny otrzymać specjalistyczną poradę lekarską. Kobieta powinna być w pełni poinformowana i rozumieć możliwy wpływ produktu leczniczego Zonegran na płód. Przed rozpoczęciem leczenia należy omówić z pacjentką to ryzyko w odniesieniu do korzyści. U kobiety w wieku rozrodczym należy rozważyć wykonanie testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia zonisamidem. Kobiety planujące ciążę powinny skonsultować się ze swoim lekarzem specjalistą w celu ponownego zweryfikowania konieczności stosowania produktu leczniczego Zonegran i rozważenia innych opcji leczenia przed poczęciem dziecka i przed odstawieniem środków antykoncepcyjnych.

Tak jak w przypadku wszystkich leków przeciwpadaczkowych, należy unikać nagłego przerywania leczenia zonisamidem, ponieważ może to prowadzić do wystąpienia napadów drgawkowych z odstawienia, które mogą mieć poważne konsekwencje dla kobiety i nienarodzonego dziecka. U dzieci matek leczonych przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi ryzyko wystąpienia wad wrodzonych jest 2 do 3 razy większe niż w populacji ogólnej. Najczęściej zgłaszano rozszczep podniebienia, wady rozwojowe układu sercowo-naczyniowego oraz wady cewy nerwowej. Skojarzone leczenie przeciwpadaczkowe może się wiązać z większym ryzykiem wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych niż monoterapia.

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Zonegran u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). U ludzi ryzyko poważnych wad wrodzonych i zaburzeń neurorozwojowych nie jest znane.

Dane z badania rejestrowego sugerują zwiększenie odsetka dzieci o niskiej urodzeniowej masie ciała, urodzonych przedwcześnie lub dzieci małych, jak na swój wiek ciążowy. Ten wzrost wynosi od około 5% do 8% w przypadku dzieci o niskiej urodzeniowej masie ciała, od około 8% do 10% w przypadku dzieci urodzonych przedwcześnie oraz od około 7% do 12% w przypadku dzieci małych jak na swój wiek ciążowy, przy czym wszystkie wartości odnoszą się do danych dla dzieci matek leczonych lamotryginą w ramach monoterapii.

Nie wolno stosować produktu leczniczego Zonegran w okresie ciąży, chyba że jest to ewidentnie konieczne i tylko wtedy, gdy uważa się, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu. Jeżeli produkt Zonegran przepisany jest do przyjmowania w okresie ciąży, pacjentki należy szczegółowo poinformować o jego potencjalnym szkodliwym wpływie na płód. Pacjentkom należy wówczas zalecić stosowanie minimalnych skutecznych dawek i ściśle monitorować stan chorych.

Karmienie piersią

Zonisamid przenika do mleka ludzkiego; jego stężenie w mleku jest podobne do stężenia w osoczu matki. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać podawanie produktu Zonegran. Ze względu na długi okres retencji zonisamidu w organizmie karmienie piersią można podjąć na nowo nie wcześniej niż po upływie jednego miesiąca po zakończeniu leczenia zonisamidem.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych, dotyczących wpływu zonisamidu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały zmiany parametrów płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponieważ jednak niektórzy pacjenci mogą odczuwać senność lub trudności z koncentracją, szczególnie w początkowej fazie leczenia bądź po zwiększeniu dawki, pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności podczas czynności wymagających skupienia uwagi, np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zonegran podawano ponad 1200 pacjentom uczestniczącym w badaniach klinicznych, z czego ponad 400 otrzymywało Zonegran przez co najmniej 1 rok. Ponadto zgromadzono liczne dane po wprowadzeniu leku do obrotu w Japonii od 1989 roku i w USA od 2000 roku.

Należy pamiętać, że produkt Zonegran to pochodna benzizoksazolu, która zawiera grupę sulfonamidową. Ciężkie działania niepożądane o podłożu immunologicznym, związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających grupę sulfonamidową, obejmują wysypkę, reakcje alergiczne i ciężkie zaburzenia hematologiczne, w tym niedokrwistość aplastyczną. W bardzo rzadkich przypadkach reakcje te mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.4).

W kontrolowanych badaniach dotyczących terapii wspomagającej, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: nadmierna senność, zawroty głowy i jadłowstręt. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w randomizowanym badaniu z grupą kontrolną, porównującym skuteczność monoterapii zonisamidem z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu, były: zmniejszenie stężenia wodorowęglanów, zmniejszenie łaknienia oraz zmniejszenie masy ciała. Częstość występowania znacznie zmniejszonego stężenia wodorowęglanów w surowicy (stężenie poniżej 17 mEq/l i obniżone o więcej niż 5 mEq/l) wynosiła 3,8%. Częstość występowania znacznego zmniejszenia masy ciała, o co najmniej 20%, wynosiła 0,7%.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Zonegran na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstości występowania podano zgodnie z następującym schematem:

Bardzo często	≥ 1/10
Często	≥ 1/100 do < 1/10
Niezbyt często	≥ 1/1 000 do < 1/100
Rzadko	≥ 1/10 000 do < 1/1 000
Bardzo rzadko	< 1/10 000
Nieznaną	nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Tabela 4 Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Zonegran zgłaszane w trakcie badań klinicznych dotyczących leczenia wspomagającego i po wprowadzeniu leku do obrotu

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie płuc Zakażenia układu moczowego	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Podbiegnięcia krwawe		Agranulocytoza Niedokrwistość aplastyczna Leukocytoza Leukopenia Powiększenie węzłów chłonnych Pancytopenia Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość		Zespół nadwrażliwości polekowej Wysypka polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt		Hipokaliemia	Kwasica metaboliczna Nerkowa kwasica cewkowa
Zaburzenia psychiczne	Pobudzenie Drażliwość Stany splątania Depresja	Labilność nastroju Zaburzenia lękowe Bezsennałość Zaburzenia psychotyczne	Złość Agresja Myśli samobójcze Próby samobójcze	Omamy
Zaburzenia układu nerwowego	Ataksja Zawroty głowy Zaburzenia pamięci Senność	Spowolnienie umysłowe (bradyfrenia) Zaburzenia uwagi Oczopląs Parestezje Zaburzenia mowy Drżenia mięśniowe	Drgawki	Niepamięć Śpiączka Duże napady padaczkowe Zespół miasteniczny Złośliwy zespół neuroleptyczny Stan padaczkowy
Zaburzenia oka	Podwójne widzenie			Jaskra zamykającego się kąta Ból oka Krótkowzroczność Niewyraźne widzenie Zmniejszenie ostrości widzenia

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Duszność Aspiracyjne zapalenie płuc Zaburzenia oddechowe Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha Zaparcia Biegunka Niestrawność Nudności	Wymioty	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zapalenie pęcherzyka żółciowego Kamica żółciowa	Uszkodzenie komórek wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd Łysienie		Brak pocenia Rumień wielopostaciowy Zespół Stevensa Johnsona Martwica toksyczno-rozplywna naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Kamica nerkowa	Kamień w drogach moczowych	Wodonercze Niewydolność nerek Nieprawidłowe wyniki badań moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie Objawy grypopodobne Gorączka Obrzęk obwodowy		
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów	Zmniejszenie masy ciała		Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				Udar cieplny

Poza opisanymi działaniami niepożądanymi w grupie osób otrzymujących Zonegran wystąpiły sporadyczne przypadki nagłych niewyjaśnionych zgonów pacjentów chorych na padaczkę (*Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients*, SUDEP).

Tabela 5 Działania niepożądane zgłaszane w randomizowanym badaniu z grupą kontrolną, porównującym skuteczność monoterapii zonisamidem z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA†)	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zakażenia układu moczowego Zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia Trombocytopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia	Hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne		Pobudzenie Depresja Bezsenność Labilność nastroju Lęk	Stany splątania Ostra psychoza Agresja Myśli samobójcze Omamy
Zaburzenia układu nerwowego		Ataksja Zawroty głowy Zaburzenia pamięci Senność Spowolnienie umysłowe (bradyfrenia) Zaburzenia uwagi Parestezje	Oczopląs Zaburzenia mowy Drżenia mięśniowe Drgawki
Zaburzenia oka		Podwójne widzenie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Zaburzenia oddechowe
Zaburzenia żołądka i jelit		Zaparcia Biegunka Niestrawność Nudności Wymioty	Ból w jamie brzuszej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zapalenie pęcherzyka żółciowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Świąd Siniaki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie Gorączka Drażliwość	

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA†)	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów	Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Nieprawidłowe wyniki badania moczu

† MedDRA wersja 13.1

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Zbiorcza analiza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u 95 osób w podeszłym wieku wykazała stosunkowo większą częstość zgłoszeń obrzęku obwodowego i świądu, w porównaniu do grupy osób dorosłych.

Analiza danych po wprowadzeniu leku do obrotu wskazuje na większą częstość występowania u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (w porównaniu z populacją ogólną), następujących zdarzeń: zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i zespół nadwrażliwości polekowej (DIHS).

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo profil działań niepożądanych zonisamidu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat był zgodny z profilem określonym dla osób dorosłych. W grupie 465 pacjentów zarejestrowanych w bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży (w tym dalszych 67 pacjentów w ramach kontynuacji kontrolowanego badania klinicznego) odnotowano 7 zgonów (1,5%, 14,6/1000 pacjento-lat): 2 przypadki *status epilepticus*, spośród których jeden był związany ze znaczną utratą masy ciała (10% w ciągu 3 miesięcy) u pacjenta z wcześniejszą niedowagą oraz związanym z tym zaprzestaniem przyjmowania leków; 1 przypadek urazu głowy/krwiaka oraz 4 zgony pacjentów z historią czynnościowych deficytów neurologicznych o różnym podłożu (2 przypadki posocznicy/niewydolności narządowej spowodowanej zapaleniem płuc, 1 przypadek nagłej nieoczekiwanej śmierci w padaczce (SUDEP) oraz 1 w wyniku urazu głowy). Ogółem, u 70,4% dzieci i młodzieży otrzymujących zonisamid w kontrolowanym badaniu lub w ramach kontynuacji badania, prowadzonej metodą otwartą, przynajmniej raz wystąpiło stężenie wodorowęglanów poniżej 22 mmol/l, wymagające leczenia. Okres utrzymywania się obniżonego stężenia wodorowęglanów był również długi (mediana wynosiła 188 dni).

Analiza zbiorcza danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących od 420 dzieci i młodzieży (183 w wieku od 6 do 11 lat oraz 237 w wieku od 12 do 16 lat, średni czas ekspozycji około 12 miesięcy) wykazała stosunkowo wyższą częstość zgłoszeń zapalenia płuc, odwodnienia, zmniejszonego pocenia się, nieprawidłowych wyników badań czynnościowych wątroby, zapalenia ucha środkowego, zapalenia gardła, zapalenia zatok, infekcji górnych dróg oddechowych, kaszlu, krwawienia z nosa, nieżytu nosa, bólu w jamie brzusznej, wymiotów, wysypki i egzemy oraz gorączki, w porównaniu do populacji dorosłych (głównie u dzieci w wieku poniżej 12 lat) oraz niską częstość występowania niepamięci, podwyższonego stężenia kreatyniny we krwi, powiększenia węzłów chłonnych oraz trombocytopenii. Częstość występowania zmniejszenia masy ciała o 10% lub więcej wynosiła 10,7% (patrz punkt 4.4). W niektórych przypadkach zmniejszenia masy ciała występowało opóźnienie w przejściu do kolejnego stadium w skali Tannera oraz w dojrzewaniu kości.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Odnotowano przypadki omyłkowego lub zamierzonego przedawkowania u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży. W niektórych przypadkach przedawkowanie przebiegało bezobjawowo, szczególnie jeśli niezwłocznie wywołano wymioty oraz wykonano płukanie żołądka. W innych przypadkach, po przedawkowaniu występowały objawy, takie jak senność, nudności, zapalenie błony śluzowej żołądka, oczopląs, drgawki kloniczne mięśni, śpiączka, bradykardia, zmniejszona wydolność nerek, niedociśnienie tętnicze i depresja oddechowa. Bardzo duże stężenie zonisamidu w osoczu (100,1 µg/ml) odnotowano po około 31 godzinach od przedawkowania przez pacjenta produktu Zonegran oraz klonazepamem; pacjent zapadł w śpiączkę i wystąpiła depresja oddechowa, jednak po pięciu dniach odzyskał przytomność i nie stwierdzono u niego trwałych następstw.

Leczenie

Nie są dostępne swoiste antidota w razie przedawkowania produktu Zonegran. W przypadku podejrzenia niedawnego przedawkowania może być wskazane opróżnienie żołądka przez płukanie lub wywołanie wymiotów, po właściwym zabezpieczeniu drożności dróg oddechowych. Zaleca się leczenie wspomagające oraz częste monitorowanie parametrów życiowych i dokładną obserwację. Ze względu na długi okres półtrwania w fazie eliminacji, działanie zonisamidu może się utrzymywać przez długi czas. Chociaż nie przeprowadzono formalnych badań hemodializy po przedawkowaniu, to jednak hemodializa zmniejszyła stężenie zonisamidu w osoczu u pacjenta z zaburzeniami czynności nerek i można rozważyć jej zastosowanie w razie przedawkowania, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX15

Zonisamid jest pochodną benzizoksazolu. Jest to lek o działaniu przeciwpadaczkowym wykazujący słabą aktywność anhidrazy węglanowej w warunkach *in vitro*. Struktura chemiczna leku nie wykazuje podobieństwa do struktury innych leków przeciwpadaczkowych.

Mechanizm działania

Mechanizm działania nie został w pełni wyjaśniony, niemniej jednak uważa się, że zonisamid działa na zależne od potencjału elektrycznego kanały sodowe oraz wapniowe, powodując przerwanie wyładowań neuronalnych i ograniczając rozprzestrzenianie wyładowań napadowych oraz przerywając następczą aktywność padaczkową. Zonisamid wykazuje również działanie modulacyjne na proces hamowania neuronalnego w układzie GABA-ergicznym.

Działanie farmakodynamiczne

Aktywność przeciwdrgawkową zonisamidu oceniano w różnorodnych układach doświadczalnych z zastosowaniem wielu gatunków zwierząt, u których występowały napady indukowane lub wrodzone.

Wyniki tych badań wskazują, że zonisamid charakteryzuje się szerokim spektrum przeciwpadaczkowym. Zonisamid zapobiega wystąpieniu napadów po zastosowaniu wstrząsu elektrycznego o maksymalnej energii, hamuje szerzenie się napadów, w tym rozprzestrzenianie się napadów z kory mózgowej do struktur podkorowych, oraz hamuje aktywność ognisk padaczkowych. W przeciwieństwie do fenytoiny i karbamazepiny zonisamid wykazuje bardziej wybiórcze działanie wobec ognisk napadowych w korze mózgowej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Monoterapia napadów częściowych przechodzących lub nieprzechodzących w napady uogólnione

Skuteczność zonisamidu stosowanego w monoterapii wykazano w badaniu równoważności terapii (*non-inferiority*) z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu, przeprowadzonym metodą grup równoległych, z podwójnie ślepą próbą, z udziałem 583 osób dorosłych z nowo rozpoznanymi napadami częściowymi z wtórnymi napadami uogólnionymi lub bez wtórnego uogólnienia napadów toniczno-klonicznych. Uczestników badania losowo przydzielano do grup otrzymujących karbamazepinę i zonisamid, przez okres nie dłuższy niż 24 miesiące, w zależności od odpowiedzi na leczenie. Uczestnikom badania zwiększano dawkowanie do docelowej dawki początkowej 600 mg karbamazepiny lub 300 mg zonisamidu. Uczestnikom, u których wystąpił napad, dawkę zwiększano do kolejnej dawki docelowej wynoszącej 800 mg karbamazepiny lub 400 mg zonisamidu. Jeśli napad się powtórzył, dawkę zwiększano do maksymalnej dawki docelowej 1200 mg karbamazepiny lub 500 mg zonisamidu. Badanym, u których napady nie wystąpiły w ciągu 26 tygodni stosowania dawki docelowej, nadal podawano lek w tej dawce przez kolejne 26 tygodni.

W tabeli poniżej przedstawiono główne wyniki badania:

Tabela 6 Wyniki badania skuteczności monoterapii Study 310

	Zonisamid	Karbamazepina		
n (populacja ITT)	281	300		
6-miesięczny okres bez napadów			Diff	CI _{95%}
Populacja PP *	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% ; 3,1%
Populacja ITT	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% ; 1,4%
≤4 napady w ciągu 3-miesięcznego okresu poprzedzającego badanie	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% ; 3,7%
>4 napady w ciągu 3-miesięcznego okresu poprzedzającego badanie	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% ; 5,6%
12-miesięczny okres bez napadów				
Populacja PP	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2% ; 1,5%
Populacja ITT	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1% ; 0,7%
≤4 napady w ciągu 3-miesięcznego okresu poprzedzającego badanie	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% ; 1,3%
>4 napady w ciągu 3-miesięcznego okresu poprzedzającego badanie	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% ; 17,4%

	Zonisamid	Karbamazepina		
n (populacja ITT)	281	300		
Rodzaj napadów (6-miesięczny okres bez napadów - populacja PP)				
Wszystkie częściowe	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% ; 0,0%
Częściowe proste	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% ; 14,7%
Częściowe złożone	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% ; -5,9%
Wszystkie uogólnione toniczno-kloniczne	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% ; 6,0%
Wtórnie uogólnione toniczno-kloniczne	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% ; 7,1%
Uogólnione toniczno-kloniczne	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% ; 10,5%

PP – populacja wyodrębniona zgodnie z protokołem badań (*ang. per protocol*); ITT – populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*ang. Intent to Treat*)

*Pierwszorzędowy punkt końcowy

Leczenie wspomagające napadów częściowych przechodzących lub nieprzechodzących w napady uogólnione u dorosłych

Skuteczność produktu Zonegran u dorosłych wykazano w 4 badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby przez okres do 24 tygodni, z dawkowaniem raz lub dwa razy na dobę. Wyniki badań wskazują, że średnie zmniejszenie częstości napadów częściowych zależy od wielkości dawki — podtrzymanie skuteczności uzyskuje się po zastosowaniu dawek 300-500 mg na dobę.

Dzieci i młodzież

Leczenie wspomagające napadów częściowych przechodzących lub nieprzechodzących w napady uogólnione u dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i starszych)

U dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i starszych) skuteczność zonisamidu wykazano w podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu obejmującym 207 pacjentów, u których czas trwania leczenia wynosił do 24 tygodni. W trakcie 12-tygodniowego okresu stosowania stabilnej dawki, u 50% pacjentów leczonych zonisamidem oraz u 31% pacjentów otrzymujących placebo, uzyskano redukcję częstości napadów o 50% lub więcej, w porównaniu do wartości wyjściowych.

Szczególne kwestie bezpieczeństwa, które ujawniły się w badaniach u dzieci i młodzieży, to: zmniejszenie łaknienia i masy ciała, zmniejszone stężenie wodorowęglanów, zwiększone ryzyko powstania kamieni nerkowych oraz odwodnienie. Wszystkie wymienione działania, a szczególnie zmniejszenie masy ciała, mogą mieć szkodliwy wpływ na wzrost i rozwój oraz mogą prowadzić do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia. Ogółem, dane dotyczące długoterminowego wpływu na wzrost i rozwój, są ograniczone.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym zonisamid ulega wchłanianiu niemal całkowicie. W większości przypadków maksymalne stężenie w surowicy lub osoczu występuje w ciągu 2-5 godzin od podania. Uważa się, że efekt pierwszego przejścia nie ma znaczenia dla metabolizmu leku. Ocenia się, że biodostępność bezwzględna wynosi około 100%. Wprawdzie pokarmy nie wpływają na biodostępność zonisamidu

podawanego doustnie, jednak mogą opóźnić osiągnięcie maksymalnego stężenia w osoczu lub surowicy.

Wartości AUC i C_{max} zonisamidu zwiększały się prawie liniowo po podaniu pojedynczej dawki w zakresie 100-800 mg i po podaniu wielokrotnym dawek w zakresie 100-400 mg raz na dobę. Wzrost tych wartości w stanie stacjonarnym było nieco większy od spodziewanego na podstawie dawki, prawdopodobnie na skutek wysycenia erytrocytów poprzez wiązanie się z nimi zonisamidu. Stan stacjonarny jest osiągany w ciągu 13 dni. Po podaniu dawki pojedynczej kumulacja była nieznacznie większa niż się spodziewano.

Dystrybucja

Zonisamid wiąże się w 40-50% z białkami ludzkiego osocza. W badaniach *in vitro* wykazano, że na proces wiązania nie wpływa obecność różnych produktów leczniczych o działaniu przeciwpadaczkowym (np. fenytoiny, fenobarbitalu, karbamazepiny oraz walproinianu sodu). Pozorna objętość dystrybucji u dorosłych wynosi około 1,1-1,7 l/kg mc., co wskazuje na rozległy proces dystrybucji zonisamidu w tkankach. Stosunek erytrocyty:osocze wynosi około 15 w przypadku małych stężeń i około 3 w przypadku większych stężeń.

Metabolizm

Zonisamid jest metabolizowany głównie na drodze redukcyjnego rozkładu pierścienia benzoksazolowego macierzystego leku, przez enzym CYP3A4, z wytworzeniem 2-sulfamoiiloacetylofenolu (SMAP), a także przez N-acetylację. Poza tym lek macierzysty i SMAP mogą podlegać glukuronizacji. Metabolity, niewykrywalne w osoczu, są pozbawione aktywności przeciwdrgawkowej. Brak dowodów świadczących o autoindukcji metabolizmu przez zonisamid.

Eliminacja

Pozorny klirens zonisamidu w stanie stacjonarnym po podaniu doustnym wynosi około 0,70 l/h, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 60 godzin, w przypadku braku substancji indukujących izoenzymu CYP3A4. Okres półtrwania w fazie eliminacji jest niezależny od dawki i nie ulega modyfikacji w przypadku wielokrotnego dawkowania. Wahania stężeń w surowicy lub osoczu w ciągu okresu dawkowania są niewielkie (<30%). Wydalanie metabolitów zonisamidu i niezmienionego leku zachodzi głównie z moczem. Klirens nerkowy niezmienionego zonisamidu jest stosunkowo niski, i wynosi około 3,5 ml/min; około 15-30% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej.

Liniowość lub nielineowość

Ekspozycja na zonisamid zwiększa się w czasie, aż do ustalenia się stanu stacjonarnego po około 8 tygodniach. Na podstawie porównania stężenia produktu leczniczego po przyjęciu takich samych dawek wydaje się, że u osób o większej masie ciała występowały mniejsze stężenia stacjonarne w surowicy, jednak nasilenie tego efektu jest prawdopodobnie stosunkowo niewielkie. Wiek (≥ 12 lat) oraz płeć, po uwzględnieniu masy ciała, nie wpływają w widoczny sposób na działanie zonisamidu u pacjentów z padaczką, w okresie stosowania stałej dawki leku. Nie ma potrzeby dostosowania dawki w przypadku stosowania innych leków przeciwpadaczkowych, w tym induktorów CYP3A4.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Zonisamid obniża średnią, 28-dniową częstość występowania napadów. Zmniejszenie częstości jest proporcjonalne (w sposób logarytmiczno-liniowy) do średniego stężenia zonisamidu.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek występowała dodatnia korelacja klirensu kreatyniny i klirensu nerkowego zonisamidu podawanego w pojedynczych dawkach. U osób z klirensiem kreatyniny <20 ml/min wartość AUC dla zonisamidu była wyższa o 35% (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono wyczerpujących badań właściwości farmakokinetycznych zonisamidu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Osoby w podeszłym wieku. Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic parametrów farmakokinetycznych między pacjentami młodymi (21-40 lat) i pacjentami w podeszłym wieku (65-75 lat).

Dzieci i młodzież (5-18 lat). Ograniczone dane wskazują, że parametry farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży, u których dawkowanie w stanie stacjonarnym wynosi 1, 7 lub 12 mg/kg mc., w dawkach podzielonych, są podobne jak u osób dorosłych (po uwzględnieniu masy ciała).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na psach, po ekspozycji podobnej jak stosowana w warunkach klinicznych, stwierdzono zmiany morfologiczne wątroby (powiększenie, zmianę zabarwienia na ciemnobrązowe, powiększenie hepatocytów umiarkowanego stopnia z obecnością ciałek blaszkowatych ułożonych koncentrycznie w cytoplazmie oraz wakuolizację cytoplazmy), świadczące o zwiększeniu metabolizmu. W badaniach klinicznych nie obserwowano podobnych zmian.

Nie stwierdzono działania genotoksycznego ani rakotwórczego zonisamidu.

Zonisamid podawany w okresie organogenezy w dawkach, które w osoczu samic osiągały stężenie mniejsze lub równe stężeniu terapeutycznemu u ludzi, powodował zaburzenia rozwojowe u myszy, szczurów i psów oraz obumieranie zarodków u małp.

W badaniu toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych u młodych szczurów, dla wartości ekspozycji podobnej do ekspozycji uzyskiwanej u dzieci otrzymujących maksymalną, zalecaną dawkę, obserwowano zmniejszenie masy ciała, zmiany histopatologiczne nerek oraz parametrów kliniczno-patologicznych, a także zmiany w zachowaniu. Zmiany histopatologiczne nerek oraz parametrów kliniczno-patologicznych uznano za związane z inhibicją anhidrazy węglanowej przez zonisamid. W warunkach takiego dawkowania zmiany te ustępowały w okresie zdrowienia. Po większych dawkach (ekspozycja ogólnoustrojowa 2 do 3 razy wyższa w porównaniu do ekspozycji terapeutycznej) efekty histopatologiczne w obrębie nerek były bardziej nasilone i tylko częściowo przemijające. Większość działań niepożądanych stwierdzanych u młodych szczurów była podobna do tych, które obserwowano w badaniu toksyczności dawek wielokrotnych zonisamidu u dorosłych szczurów, jednak obecność mas szklanych w kłębuszkach nerkowych oraz przejściowy rozrost komórek obserwowano wyłącznie u młodych szczurów. W warunkach wyższego dawkowania u młodych szczurów wykazano spowolnienie wzrostu, obniżenie zdolności uczenia się oraz parametrów rozwojowych. Efekty te uznano za prawdopodobnie związane ze zmniejszeniem masy ciała i nasileniem działań farmakologicznych zonisamidu podawanego w maksymalnej tolerowanej dawce.

U szczurów obserwowano zmniejszenie liczby ciałek żółtych oraz miejsc implantacji po ekspozycji odpowiadającej maksymalnej dawce terapeutycznej u ludzi; nieregularne cykle rujowe i zmniejszenie liczby żywych płodów występowały po ekspozycji trzykrotnie wyższej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna

Olej roślinny uwodorniony (sojowy)

Sodu laurylosiarczan

Skład otoczki kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Szelak

Glikol propylenowy

Potasu wodorotlenek

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PCV/PVDC/aluminium, opakowania zawierające 14, 28, 56 i 84 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/307/001

EU/1/04/307/005

EU/1/04/307/002

EU/1/04/307/013

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10/03/2005

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21/12/2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zonegran 50 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg zonisamidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 1,5 mg oleju roślinnego uwodornionego (sojowego)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Biały nieprzezroczysty korpus i szare nieprzezroczyste wieczko z nadrukowanym czarnym napisem „ZONEGRAN 50”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Zonegran jest wskazany:

- w monoterapii, jako leczenie napadów częściowych, z uogólnionymi napadami wtórnymi lub bez uogólnionych napadów wtórnych, u dorosłych z nowo rozpoznaną padaczką (patrz punkt 5.1);
- w leczeniu wspomagającym napadów częściowych, z uogólnionymi napadami wtórnymi lub bez uogólnionych napadów wtórnych, u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 6 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie - dorośli

Zwiększanie dawkowania i dawka podtrzymująca

Zonegran można przyjmować w monoterapii lub jako uzupełnienie aktualnie stosowanego leczenia u dorosłych. Dawkę należy dostosować w oparciu o uzyskany efekt kliniczny. W tabeli 1 przedstawiono zalecenia dotyczące zwiększania dawkowania i wielkości dawki podtrzymującej. U niektórych pacjentów, szczególnie jeżeli nie stosowano u nich wcześniej leków indukujących CYP3A4, odpowiedź kliniczną można uzyskać stosując mniejsze dawki.

Odstawianie produktu leczniczego

Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia produktem Zonegran, lek należy odstawiać stopniowo (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów, zmniejszano dawki o 100 mg co tydzień, jednocześnie dostosowując dawkowanie innych, przeciwpadaczkowych produktów leczniczych (jeżeli było to konieczne).

Tabela 1 Dorośli – zalecenia dotyczące zwiększania dawkowania i dawkowania podtrzymującego

Dawkowanie w takcie leczenia	Faza dostosowywania dawki			Zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca
	Tydzień 1 + 2	Tydzień 3 + 4	Tydzień 5 + 6	
Monoterapia – nowo zdiagnozowani dorośli pacjenci	100 mg/dobę (raz na dobę)	200 mg/dobę (raz na dobę)	300 mg/dobę (raz na dobę)	300 mg na dobę (raz na dobę). Jeżeli konieczne jest stosowanie większej dawki: zwiększać dawkę o 100 mg w odstępach dwutygodniowych, do dawki maksymalnej 500 mg.
Leczenie wspomagające - z zastosowaniem induktorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5)	Tydzień 1 50 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	Tydzień 2 100 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	Tydzień 3 do 5 Dawkę należy zwiększać o 100 mg, w odstępach tygodniowych	300 do 500 mg na dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych).
- bez induktorów CYP3A4; lub w przypadku zaburzeń czynności nerek lub wątroby.	Tydzień 1 + 2 50 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	Tydzień 3 + 4 100 mg / dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	Tydzień 5 do 10 Dawkę należy zwiększać o nie więcej niż 100 mg, w odstępach dwutygodniowych	300 do 500 mg na dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych). U niektórych pacjentów można uzyskać odpowiedź kliniczną stosując mniejsze dawki.

Ogólne zalecenia dotyczące dawkowania produktu Zonergan dla szczególnych grup pacjentów

Dzieci i młodzież (w wieku 6 lat i starsze)

Zwiększanie dawki i dawka podtrzymująca

Produkt Zonergan należy dołączyć do aktualnie stosowanego leczenia u dzieci w wieku 6 lat i starszych. Dawkę należy dostosować w oparciu o uzyskany efekt kliniczny. W Tabeli 2 przedstawiono zalecenia dotyczące zwiększania dawki i wielkości dawki podtrzymującej. U niektórych pacjentów, szczególnie jeżeli nie stosowano u nich wcześniej leków indukujących CYP3A4, odpowiedź kliniczną można uzyskać stosując mniejsze dawki.

Lekarze powinni zwrócić uwagę dzieci i młodzieży oraz ich rodziców/opiekunów na *Ostrzeżenia dla pacjenta* (znajdujące się w ulotce), dotyczące zapobiegania udarowi cieplnemu (patrz punkt 4.4: Dzieci i młodzież).

Tabela 2 Dzieci i młodzież (w wieku 6 lat i starsze) – zalecenia dotyczące zwiększania dawki i dawkowania podtrzymującego

Dawkowanie w trakcie leczenia	Faza dostosowywania dawki		Zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca ^a	
	Tydzień 1.	Tydzień 2. – 8.	Pacjenci o masie ciała 20-55 kg ^a	Pacjenci o masie ciała >55 kg
Leczenie wspomagające - z zastosowaniem induktorów CYP3A4 (<u>patrz punkt 4.5</u>)	1 mg/kg mc./dobę (raz na dobę)	Dawkę należy zwiększać o 1 mg/kg mc., w odstępach tygodniowych	6-8 mg/kg mc./dobę (raz na dobę)	300-500 mg/dobę (raz na dobę)
- bez induktorów CYP3A4	Tydzień 1 + 2	Tydzień \geq 3	6-8 mg/kg mc./dobę (raz na dobę)	300-500 mg/dobę (raz na dobę)
	1 mg/kg mc./dobę (raz na dobę)	Dawkę należy zwiększać o 1 mg/kg mc., w odstępach dwutygodniowych		

Uwaga:

- a. W celu zapewnienia utrzymania dawki terapeutycznej, należy monitorować masę ciała dziecka, i w razie zmiany masy ciała w zakresie do 55 kg należy dostosować dawkę. Schemat dawkowania to 6-8 mg/kg mc./dobę, do maksymalnej dawki 500 mg/dobę.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Zonegran u dzieci w wieku do 6 lat lub o masie ciała mniejszej niż 20 kg.

Dane z badań klinicznych u pacjentów o masie ciała poniżej 20 kg są ograniczone. Z tego względu, należy zachować ostrożność stosując lek u dzieci w wieku 6 lat i starszych oraz o masie ciała poniżej 20 kg.

Korzystając z dostępnych na rynku kapsułek produktu Zonegran o określonej mocy, nie zawsze możliwe jest uzyskanie dokładnie takiej dawki, jaka wynika z obliczeń. W takim przypadku zaleca się zaokrąglenie dawki produktu Zonegran w górę lub w dół do najbliższej wartości, którą można uzyskać korzystając z dostępnych na rynku kapsułek produktu Zonegran o określonej mocy (25 mg, 50 mg oraz 100 mg).

Odstawianie produktu leczniczego

Jeśli leczenie produktem Zonegran ma zostać przerwane, produkt należy odstawiać stopniowo (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży, dawkę zmniejszano stopniowo, o około 2 mg/kg mc., w odstępach tygodniowych (tj. zgodnie ze schematem w Tabeli 3).

Tabela 3 Dzieci i młodzież (w wieku 6 lat i starsze) – zalecany schemat stopniowego zmniejszania dawki

Masa ciała	Dawkę należy zmniejszać w odstępach tygodniowych, o:
20-28 kg	25 do 50 mg / dobę*
29-41 kg	50 do 75 mg / dobę*
42-55 kg	100 mg / dobę*
>55 kg	100 mg / dobę*

Uwaga:

- * Wszystkie dawki są podawane raz na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ informacje dotyczące stosowania produktu Zonegran u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie pacjentów należących do tej grupy wiekowej. Lekarze przepisujący lek powinni również uwzględnić profil bezpieczeństwa produktu Zonegran (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ dane dotyczące tej grupy pacjentów są ograniczone i może być konieczne zwiększanie dawek w dłuższych odstępach czasu. Zonisamid i jego metabolity są wydalane przez nerki, dlatego należy przerwać stosowanie leku u pacjentów, u których wystąpi ostra niewydolność nerek lub istotne klinicznie, utrzymujące się podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy.

U osób z zaburzeniami czynności nerek występowała korelacja klirensu kreatyniny i klirensu nerkowego zonisamidu podawanego w pojedynczych dawkach. U osób z klirensiem kreatyniny <20 ml/min wartość AUC zonisamidu była wyższa o 35%.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Z tego względu nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność stosując lek u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. W takich przypadkach może być konieczne zwiększanie dawek w dłuższych odstępach czasu.

Sposób podawania

Kapsułki twarde Zonegran są przeznaczone do stosowania doustnego.

Wpływ pokarmów

Produkt Zonegran można przyjmować niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na sulfonamidy.

Produkt Zonegran zawiera olej roślinny uwodorniony (sojowy). Pacjenci uczuleni na orzeszki ziemne lub soję nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wysypka nieznanego pochodzenia

Stosowanie produktu Zonegran wiąże się z występowaniem ciężkich wysypek, w tym zespołu Stevensa-Johnsona.
--

Należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu Zonegran u pacjentów, u których wystąpiła wysypka nieznanego pochodzenia. Należy poddać ścisłej obserwacji wszystkich pacjentów, u których wystąpi wysypka podczas przyjmowania produktu Zonegran, zwracając szczególną uwagę na pacjentów otrzymujących jednocześnie przeciwpadaczkowe produkty lecznicze, mogące również wywoływać wysypki skórne.

Napady drgawkowe z odstawienia

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną, zaprzestanie stosowania produktu Zonegran u pacjentów z padaczką wymaga stopniowego zmniejszania dawki, w celu ograniczenia prawdopodobieństwa wystąpienia napadów drgawkowych z odstawienia. Istnieją jedynie niepełne dane dotyczące odstawiania leków przeciwpadaczkowych, które stosowano w skojarzeniu z produktem Zonegran, aby po opanowaniu napadów padaczkowych kontynuować leczenie produktem Zonegran w monoterapii. Dlatego należy zachować ostrożność podczas odstawiania przeciwpadaczkowych produktów leczniczych stosowanych jednocześnie z produktem Zonegran.

Działania niepożądane związane z obecnością grupy sulfonamidowej

Zonegran jest pochodną benzizoksazolu, zawierającą grupę sulfonamidową. Ciężkie działania niepożądane o podłożu immunologicznym, związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających grupę sulfonamidową, obejmują wysypkę, reakcje alergiczne i ciężkie zaburzenia hematologiczne, w tym niedokrwistość aplastyczną. W bardzo rzadkich przypadkach reakcje te mogą prowadzić do zgonu.

Zgłaszano przypadki agranulocytozy, trombocytopenii, leukopenii, niedokrwistości aplastycznej, pancytopenii i leukocytozy. Brak wystarczających danych umożliwiających ocenę ewentualnego związku między wielkością dawki i czasem trwania leczenia a występowaniem tego typu zdarzeń.

Ostra krótkowzroczność oraz jaskra wtórna zamykającego się kąta

U osób dorosłych, dzieci i młodzieży otrzymujących produkt zonisamid zgłaszano występowanie ostrej krótkowzroczności związanej z wystąpieniem jaskry wtórnej zamykającego się kąta. Do objawów zalicza się zmniejszenie ostrości wzroku i (lub) ból oczu. Badania okulistyczne mogą wykazać wystąpienie krótkowzroczności, spłycenie przedniej komory oka oraz przekrwienie oczu (zaczerwienienie). Wystąpienie tego stanu może być związane z wysiękiem nadržęskowym (nad ciałem rzęskowym), co prowadzi do przesunięcia do przodu soczewki i tęczówki, z wtórnym zamknięciem kąta przesączania. Objawy mogą wystąpić w okresie od kilku godzin do kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia. Leczenie opiera się między innymi na jak najszybszym przerwaniu podawania zonisamidu, zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego oraz zastosowaniu odpowiednich środków zmniejszających ciśnienie śródgałkowe. Podwyższone ciśnienie śródgałkowe, niezależnie od etiologii, nieleczone może doprowadzić do poważnych konsekwencji, w tym trwałej utraty wzroku. Należy zachować ostrożność podczas leczenia zonisamidem pacjentów, u których w przeszłości występowały choroby oczu.

Myśli i zachowania samobójcze

Donoszono o występowaniu myśli i zachowań samobójczych u pacjentów przyjmujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze z różnych wskazań. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań oceniających przeciwpadaczkowe produkty lecznicze również wykazała niewielki wzrost ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm leżący u podstaw tego zjawiska nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości wzrostu ryzyka pod wpływem produktu Zonegran.

Z tego względu należy obserwować, czy pacjenci nie przejawiają myśli i zachowań samobójczych, a także należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Należy doradzić pacjentom (i ich opiekunom), aby zwrócili się o pomoc medyczną, jeśli pojawią się myśli lub zachowania samobójcze.

Kamienie nerkowe

U niektórych pacjentów, zwłaszcza z predyspozycją do kamicy nerkowej, może występować zwiększone ryzyko powstawania kamieni nerkowych z towarzyszącymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, np. kolką nerkową, bólem w okolicy nerek lub w okolicy lędźwiowej. Kamica nerkowa może prowadzić do przewlekłego uszkodzenia nerek. Czynniki ryzyka kamicy nerkowej

obejmują tworzenie kamieni w przeszłości oraz kamicę nerkową i hiperkalciurię w wywiadzie rodzinnym. Żaden z tych czynników ryzyka nie przesądza o powstaniu kamieni w trakcie leczenia zonisamidem. Zwiększone ryzyko może również dotyczyć pacjentów przyjmujących inne leki, których stosowanie wiąże się z występowaniem kamicy nerkowej. Zwiększenie ilości przyjmowanych płynów i oddawanego moczu może zmniejszać prawdopodobieństwo tworzenia kamieni, szczególnie u osób z grupy zwiększonego ryzyka.

Kwasica metaboliczna

Leczenie produktem Zonegran wiąże się z występowaniem kwasicy metabolicznej z hiperchloremią i bez luki anionowej (zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy poniżej dolnej granicy normy, bez przewlekłej zasadowicy oddechowej). Ta metaboliczna kwasica spowodowana jest zwiększonym wydalaniem wodorowęglanów z moczem na skutek hamowania anhidrazy węglanowej przez zonisamid. Tego rodzaju zaburzenia elektrolitowe obserwowano podczas stosowania produktu Zonegran w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz po dopuszczeniu leku do obrotu. Na ogół kwasica metaboliczna wywołana stosowaniem zonisamidu występuje we wczesnej fazie leczenia, chociaż w pojedynczych przypadkach może również wystąpić w dowolnym momencie terapii. Zwykle dochodzi do niewielkiego lub umiarkowanego zmniejszenia stężenia wodorowęglanów (stężenie zmniejsza się średnio o ok. 3,5 mEq/l u dorosłych otrzymujących dobową dawkę 300 mg); większe spadki występują rzadziej. Ten efekt leczenia zonisamidem może się pogłębiać, jeśli wystąpią zaburzenia lub stosowane są metody leczenia predysponujące do kwasicy (np. choroba nerek, ciężkie zaburzenia oddychania, stan padaczkowy, biegunka, leczenie chirurgiczne, dieta ketogenna lub określone produkty lecznicze).

Ryzyko kwasicy metabolicznej w następstwie stosowania zonisamidu wydaje się większe i poważniejsze u młodych pacjentów. U pacjentów przyjmujących zonisamid, u których występują choroby podstawowe mogące zwiększać ryzyko kwasicy, u pacjentów obciążonych zwiększonym ryzykiem powikłań kwasicy metabolicznej oraz u pacjentów z objawami wskazującymi na kwasicę metaboliczną, należy regularnie badać stężenie wodorowęglanów w surowicy. Jeśli wystąpi utrzymująca się kwasica metaboliczna, z uwagi na możliwość wystąpienia osteopenii, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia produktem Zonegran (stopniowo odstawiając lek lub zmniejszając jego dawkę).

Jeśli podjęta zostanie decyzja o kontynuowaniu stosowania produktu Zonegran mimo uporczywej kwasicy, należy rozważyć podawanie leków alkalizujących.

Kwasica metaboliczna może doprowadzić do hiperamonemii, której występowanie, w połączeniu z encefalopatią lub bez, zgłaszano podczas leczenia zonisamidem. Ryzyko hiperamonemii może być zwiększone u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki mogące wywołać hiperamonemię (np. kwas walproinowy) lub którzy mają zaburzenia cyklu mocznikowego lub osłabioną aktywność mitochondriów w wątrobie. W przypadku pacjentów, u których podczas leczenia zonisamidem wystąpi niewyjaśniona ospałość lub zmiany stanu psychicznego, zaleca się wzięcie pod uwagę encefalopatii na tle hiperamonemii i oznaczenie stężenia amoniaku.

Ze względu na brak danych pozwalających wykluczyć możliwość interakcji farmakodynamicznych, należy zachować ostrożność stosując Zonegran u dorosłych pacjentów, otrzymujących jednocześnie inhibitory anhidrazy węglanowej, np. topiramatu lub acetazolamid (patrz również punkt 4.4 Dzieci i młodzież oraz punkt 4.5).

Udar cieplny

Opisywano przypadki zmniejszonej potliwości oraz wzrostu temperatury ciała, głównie u dzieci i młodzieży (pełna treść ostrzeżenia, patrz punkt 4.4 Dzieci i młodzież). Należy zachować ostrożność u dorosłych pacjentów, którym produkt Zonegran został przepisany razem z innymi produktami leczniczymi zwiększającymi ryzyko zaburzeń homeostazy cieplnej, np. z inhibitorami anhidrazy węglanowej i produktami leczniczymi o działaniu cholinolitycznym (patrz również punkt 4.4 Dzieci i młodzież).

Zapalenie trzustki

U pacjentów stosujących Zonegran, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia trzustki, zaleca się monitorowanie aktywności lipazy i amylazy trzustkowej. Jeżeli wystąpią jawne objawy zapalenia trzustki bez innej uchwytnej przyczyny, należy rozważyć zakończenie podawania produktu Zonegran oraz rozpoczęcie odpowiedniego leczenia.

Rabdomioliza

U pacjentów przyjmujących Zonegran, u których wystąpią silne bóle mięśni i (lub) osłabienie, którym może towarzyszyć gorączka, zaleca się oznaczenie markerów uszkodzenia mięśni, w tym aktywności fosfokinazy kreatynowej oraz aldolazy w surowicy. W razie zwiększonej aktywności tych enzymów i przy braku innych uchwytanych przyczyn, takich jak uraz lub napady typu grand mal, należy rozważyć zakończenie podawania produktu Zonegran oraz rozpoczęcie odpowiedniego leczenia.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Zonegran i przez miesiąc po okresie leczenia (patrz punkt 4.6). Nie wolno stosować produktu leczniczego Zonegran u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych środków antykoncepcyjnych, chyba że jest to ewidentnie konieczne i tylko wtedy, gdy uważa się, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym leczone zonisamidem powinny otrzymać specjalistyczną poradę lekarską. Kobieta powinna być w pełni poinformowana i rozumieć możliwy wpływ produktu leczniczego Zonegran na płód. Przed rozpoczęciem leczenia należy omówić z pacjentką to ryzyko w odniesieniu do korzyści. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zonegran u kobiety w wieku rozrodczym należy rozważyć wykonanie testu ciążowego. Kobiety planujące ciążę powinny skonsultować się ze swoim lekarzem specjalistą w celu ponownego zweryfikowania konieczności stosowania produktu leczniczego Zonegran i rozważenia innych opcji leczenia przed poczęciem dziecka i przed odstawieniem środków antykoncepcyjnych. Kobietom w wieku rozrodczym stosującym produkt leczniczy Zonegran należy doradzić, aby niezwłocznie skontaktowały się z lekarzem, jeśli zajdą w ciążę lub przypuszczają, że mogą być w ciąży. Lekarze prowadzący leczenie produktem Zonegran powinni zapewnić, że pacjentki są w pełni poinformowane o potrzebie stosowania odpowiedniej skutecznej antykoncepcji i przeprowadzić ocenę kliniczną trafności doboru doustnego środka antykoncepcyjnego lub dawek składników doustnego środka antykoncepcyjnego z uwzględnieniem stanu klinicznego danej pacjentki.

Masa ciała

Zonegran może powodować utratę masy ciała. Jeżeli u pacjentów otrzymujących lek dochodzi do zmniejszenia masy ciała lub występuje niedowaga, można rozważyć stosowanie dodatków żywieniowych bądź zwiększenie ilości spożywanych pokarmów. Jeżeli dojdzie do znacznej, niepożądanego utraty masy ciała, należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu Zonegran. Utrata masy ciała ma potencjalnie większe znaczenie u dzieci (patrz punkt 4.4 Dzieci i młodzież).

Dzieci i młodzież

Wymienione powyżej ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się również do dzieci i młodzieży. Ostrzeżenia i środki ostrożności wymienione poniżej mają większe znaczenie dla dzieci i młodzieży.

Udar cieplny i odwodnienie

Zapobieganie przegrzaniu i odwodnieniu u dzieci

Produkt Zonegran może spowodować, że dziecko mniej się poci i się przegrzewa, co bez odpowiedniego leczenia może doprowadzić do uszkodzenia mózgu i śmierci. Największe ryzyko dla dzieci występuje w trakcie upałów.

Podczas stosowania leku Zonegran:

- należy unikać przegrzania dziecka, zwłaszcza w czasie upałów
- nie wolno dziecku wykonywać intensywnych ćwiczeń fizycznych, zwłaszcza w trakcie upałów
- dziecko musi pić duże ilości zimnej wody
- nie wolno podawać dziecku następujących produktów leczniczych: inhibitorów anhidrazy węglanowej (takich jak topiramata i acetazolamid) oraz cholinolitycznych produktów leczniczych (takich jak klomipramina, hydroksyzyna, difenhydramina, haloperydol, imipramina i oksybutynina).

JEŚLI WYSTĄPI KTÓREKOLWIEK Z PONIŻSZYCH ZDARZEŃ, DZIECKO WYMAGA NATYCHMIASTOWEJ POMOCY MEDYCZNEJ:

Skóra dziecka jest bardzo gorąca, przy czym dziecko poci się bardzo nieznacznie lub w ogóle, lub u dziecka występują objawy splątania lub ma skurcze mięśni, albo przyspieszone bicie serca oraz przyspieszony oddech.

- Należy przenieść dziecko w chłodne, zacienione miejsce.
- Należy schładzać skórę dziecka wodą.
- Należy podać dziecku do picia zimną wodę.

Przypadki zmniejszonej potliwości oraz zwiększonej temperatury ciała zgłaszano głównie u dzieci i młodzieży. W niektórych przypadkach rozpoznano udar cieplny wymagający hospitalizacji. Zgłaszano przypadki udaru cieplnego wymagającego hospitalizacji i prowadzącego do zgonu. Większość zgłoszeń wystąpiła w okresach ciepłej pogody. Lekarze powinni omówić z pacjentami oraz ich opiekunami potencjalnie poważny charakter udaru cieplnego, sytuacje, w których może on wystąpić, jak również działania, które należy podjąć w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych i podmiotowych. Należy pouczyć pacjentów lub ich opiekunów, aby zwracali uwagę na właściwe nawodnienie dziecka i unikali jego narażenia na zbyt wysokie temperatury oraz forsowny wysiłek fizyczny, w zależności od kondycji pacjenta. Lekarze przepisujący lek powinni zwrócić uwagę pacjenta oraz jego rodziców/opiekunów na ostrzeżenie w ulotce dla pacjenta dotyczące zapobiegania udarowi cieplnemu i przegrzaniu u dzieci. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych odwodnienia, skąpego pocenia się lub podwyższonej temperatury ciała, należy rozważyć przerwanie stosowania produktu Zonegran.

Produktu Zonegran nie należy stosować u dzieci jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zwiększającymi ryzyko zaburzeń homeostazy cieplnej, np. z inhibitorami anhidrazy węglanowej i produktami leczniczymi o działaniu cholinolitycznym.

Masa ciała

Utrata masy ciała, prowadząca do pogorszenia stanu ogólnego oraz zaprzestania przyjmowania przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, była związana z występowaniem przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). Nie zaleca się stosowania produktu Zonegran u dzieci i młodzieży z niedowagą (definicja zgodna z dostosowanymi do wieku kategoriami wskaźnika masy ciała BMI wg WHO) lub zmniejszonym łaknieniem.

Częstość występowania zmniejszonej masy ciała jest taka sama we wszystkich grupach wiekowych (patrz punkt 4.8); jednak ze względu na potencjalnie poważny charakter utraty masy ciała u dzieci, należy monitorować masę ciała w tej grupie pacjentów. Jeżeli masa ciała pacjenta nie rośnie zgodnie z krzywymi wzrostu, należy rozważyć stosowanie dodatków żywieniowych lub zwiększenie ilości przyjmowanych pokarmów, w przeciwnym razie należy zaprzestać stosowania produktu Zonegran.

Istnieją ograniczone dane pochodzące z badań klinicznych z udziałem pacjentów o masie ciała poniżej 20 kg. Z tego względu, należy zachować ostrożność stosując lek u dzieci w wieku 6 lat i starszych, o masie ciała poniżej 20 kg. Nie wiadomo, jaki jest długoterminowy wpływ utraty masy ciała na wzrost i rozwój u dzieci.

Kwasica metaboliczna

Ryzyko kwasicy metabolicznej w następstwie stosowania zonisamidu wydaje się większe i poważniejsze w przypadku dzieci i młodzieży. W tej grupie pacjentów należy zatem regularnie badać stężenie wodorowęglanów w surowicy (pełna treść ostrzeżenia, patrz punkt 4.4 Kwasica metaboliczna; częstość występowania niskiego stężenia wodorowęglanów, patrz punkt 4.8). Nie wiadomo, jaki jest długoterminowy wpływ niskiego stężenia wodorowęglanów na wzrost i rozwój.

U dzieci nie należy stosować produktu Zonegran jednocześnie z innymi inhibitorami anhidrazy węglanowej, np. topiramatem lub acetazolamidem (patrz punkt 4.5).

Kamienie nerkowe

U dzieci i młodzieży występowały kamienie nerkowe (pełna treść ostrzeżenia, patrz punkt 4.4 Kamienie nerkowe).

U niektórych pacjentów, zwłaszcza z predyspozycją do kamicy nerkowej, może występować zwiększone ryzyko powstawania kamieni nerkowych z towarzyszącymi temu objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, np. kolką nerkową, bólem w okolicy nerek lub w okolicy lędźwiowej. Kamica nerkowa może prowadzić do przewlekłego uszkodzenia nerek. Czynniki ryzyka kamicy nerkowej obejmują tworzenie kamieni w przeszłości oraz kamice nerkową i hiperkalciurię w wywiadzie rodzinnym. Żaden z tych czynników ryzyka nie przesądza o powstaniu kamieni w trakcie leczenia zonisamidem.

Zwiększenie ilości przyjmowanych płynów i oddawanego moczu może zmniejszać prawdopodobieństwo tworzenia kamieni, szczególnie u osób z grupy zwiększonego ryzyka. Lekarz zdecyduje, czy należy wykonać badanie ultrasonograficzne nerek. W razie wykrycia kamieni nerkowych, należy przerwać stosowanie produktu Zonegran.

Zaburzenia czynności wątroby

U dzieci i młodzieży występowały podwyższone wartości parametrów wątrobowych, takich jak aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST), gamma – glutamylotransferazy (GST) oraz bilirubiny, jednak bez określonego wzorca dla wartości obserwowanych powyżej górnej granicy normy. Tym niemniej, w razie podejrzenia zdarzeń wątrobowych, należy ocenić czynność wątroby i rozważyć przerwanie stosowania produktu Zonegran.

Procesy poznawcze

Zaburzenia procesów poznawczych u pacjentów chorujących na padaczkę są związane z pierwotną patologią i (lub) stosowanym leczeniem przeciwpadaczkowym. W badaniu zonisamidu kontrolowanym grupą placebo, przeprowadzonym w grupie dzieci i młodzieży, odsetek pacjentów z upośledzeniem procesów poznawczych był większy w grupie otrzymującej zonisamid, niż w grupie placebo.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ produktu Zonegran na enzymy cytochromu P-450

W badaniach *in vitro* z użyciem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazano brak hamowania lub niewielkie (<25%) hamowanie aktywności izoenzymów cytochromu P-450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4), gdy stężenie zonisamidu było co najmniej dwukrotnie większe niż istotne klinicznie stężenie niezwiązanego leku w surowicy. Tak więc można przyjąć, że Zonegran nie wpływa na parametry farmakokinetyczne innych produktów leczniczych za pośrednictwem cytochromu P-450, co wykazano w warunkach *in vivo* dla karbamazepiny, fenytoiny, etynyloestradiolu i dezypraminy.

Możliwy wpływ produktu Zonegran na działanie innych produktów leczniczych

Produkty lecznicze przeciwpadaczkowe

U pacjentów z padaczką podawanie produktu Zonegran prowadzące do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym nie powodowało istotnego klinicznie oddziaływania farmakokinetycznego na karbamazepinę, lamotryginę, fenytoinę ani walproinian sodu.

Doustne środki antykoncepcyjne

W badaniach klinicznych z udziałem zdrowych ochotników podawanie produktu Zonegran prowadzące do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym nie wpływało na stężenie w surowicy etynyloestradiolu ani noretysteronu, wchodzących w skład złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

Inhibitory anhidrazy węglanowej

Należy zachować ostrożność stosując u dorosłych pacjentów produkt Zonegran równocześnie z inhibitorami anhidrazy węglanowej, takimi jak topiramatem oraz acetazolamid, ponieważ dostępne niepełne dane nie pozwalają wykluczyć interakcji farmakodynamicznych (patrz punkt 4.4).

Produktu Zonegran nie należy stosować u dzieci jednocześnie z innymi inhibitorami anhidrazy węglanowej, np. topiramatem lub acetazolamidem (patrz punkt 4.4 Dzieci i młodzież).

Substrat glikoproteiny P (P-gp)

W badaniu *in vitro* wykazano, że zonisamid jest słabym inhibitorem P-gp (produkt genu MDR1); wartość stężenia hamującego IC₅₀ wynosi 267 µmol/l. Zatem zonisamid może teoretycznie wpływać na farmakokinetykę substancji będących substratami P-gp. Należy zachować ostrożność rozpoczynając lub kończąc leczenie zonisamidem, jak również podczas zmiany dawkowania zonisamidu u pacjentów otrzymujących także inne produkty lecznicze, które są substratami P-gp (np. digoksyna, chinidyna).

Możliwy wpływ produktów leczniczych na produkt Zonegran

W badaniach klinicznych nie stwierdzono, by leczenie skojarzone z lamotryginą wpływało na parametry farmakokinetyczne zonisamidu. Ponieważ jednoczesne stosowanie produktu Zonegran i innych produktów leczniczych indukujących kamieć moczową może zwiększać ryzyko powstania kamieni nerkowych, należy unikać jednoczesnego podawania tego typu produktów leczniczych.

Zonisamid jest częściowo metabolizowany przez enzym CYP3A4 (rozkład redukcyjny) oraz dodatkowo przez N-acetylotransferazy i przez sprzęganie z kwasem glukuronowym. Dlatego substancje, które mogą indukować lub hamować aktywność tych enzymów mogą wpływać na właściwości farmakokinetyczne zonisamidu w sposób opisany poniżej.

- Indukcja enzymatyczna. U pacjentów z padaczką, otrzymujących produkty indukujące izoenzym CYP3A4, np. fenytoinę, karbamazepinę i fenobarbital, ekspozycja na zonisamid jest mniejsza. Nie wydaje się, by ten efekt był istotny klinicznie w przypadku dołączenia produktu Zonegran do stosowanego już schematu leczenia. Niemniej jednak, stężenie zonisamidu może ulec zmianie, jeżeli do schematu leczenia dodaje się, odstawia lub modyfikuje dawkę leków przeciwpadaczkowych, lub innych leków powodujących indukcję izoenzymu CYP3A4. Może być konieczne dostosowanie dawkowania produktu Zonegran. Ryfampicyna jest silnym induktorem izoenzymu CYP3A4. Jeżeli zachodzi konieczność terapii skojarzonej, należy prowadzić ściśle monitorowanie stanu pacjenta i, w razie potrzeby, dostosować dawkę produktu Zonegran oraz innych substratów izoenzymu CYP3A4.
- Inhibicja izoenzymu CYP3A4: Na podstawie danych klinicznych uważa się, że znane swoiste lub nieswoiste inhibitory izoenzymu CYP3A4 nie wywierają istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetyczne parametry ekspozycji na zonisamid. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu ketokonazolu (400 mg/dobę) ani cymetydyny (1200 mg/dobę) po osiągnięciu stężenia w stanie stacjonarnym na parametry farmakokinetyczne zonisamidu podawanego w dawce

pojedynczej u zdrowych ochotników. Tak więc w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Zonegran i inhibitorów izoenzymu CYP3A4 zwykle nie ma konieczności modyfikacji dawkowania produktu Zonegran.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Zonegran i do jednego miesiąca po okresie leczenia.

Nie wolno stosować produktu leczniczego Zonegran u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji, chyba że jest to ewidentnie konieczne i tylko wtedy, gdy uważa się, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym leczone zonisamidem powinny otrzymać specjalistyczną poradę lekarską. Kobieta powinna być w pełni poinformowana i rozumieć możliwy wpływ produktu leczniczego Zonegran na płód. Przed rozpoczęciem leczenia należy omówić z pacjentką to ryzyko w odniesieniu do korzyści. U kobiety w wieku rozrodczym należy rozważyć wykonanie testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia zonisamidem. Kobiety planujące ciążę powinny skonsultować się ze swoim lekarzem specjalistą w celu ponownego zweryfikowania konieczności stosowania produktu leczniczego Zonegran i rozważenia innych opcji leczenia przed poczęciem dziecka i przed odstawieniem środków antykoncepcyjnych.

Tak jak w przypadku wszystkich leków przeciwpadaczkowych, należy unikać nagłego przerywania leczenia zonisamidem, ponieważ może to prowadzić do wystąpienia napadów drgawkowych z odstawienia, które mogą mieć poważne konsekwencje dla kobiety i nienarodzonego dziecka. U dzieci matek leczonych przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi ryzyko wystąpienia wad wrodzonych jest 2 do 3 razy większe niż w populacji ogólnej. Najczęściej zgłaszano rozszczep podniebienia, wady rozwojowe układu sercowo-naczyniowego oraz wady cewy nerwowej. Skojarzone leczenie przeciwpadaczkowe może się wiązać z większym ryzykiem wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych niż monoterapia.

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Zonegran u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). U ludzi ryzyko poważnych wad wrodzonych i zaburzeń neurorozwojowych nie jest znane.

Dane z badania rejestrowego sugerują zwiększenie odsetka dzieci o niskiej urodzeniowej masie ciała, urodzonych przedwcześnie lub dzieci małych, jak na swój wiek ciążowy. Ten wzrost wynosi od około 5% do 8% w przypadku dzieci o niskiej urodzeniowej masie ciała, od około 8% do 10% w przypadku dzieci urodzonych przedwcześnie oraz od około 7% do 12% w przypadku dzieci małych jak na swój wiek ciążowy, przy czym wszystkie wartości odnoszą się do danych dla dzieci matek leczonych lamotryginą w ramach monoterapii.

Nie wolno stosować produktu leczniczego Zonegran w okresie ciąży, chyba że jest to ewidentnie konieczne i tylko wtedy, gdy uważa się, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu. Jeżeli produkt Zonegran przepisany jest do przyjmowania w okresie ciąży, pacjentki należy szczegółowo poinformować o jego potencjalnym szkodliwym wpływie na płód. Pacjentkom należy wówczas zalecić stosowanie minimalnych skutecznych dawek i ściśle monitorować stan chorych.

Karmienie piersią

Zonisamid przenika do mleka ludzkiego; jego stężenie w mleku jest podobne do stężenia w osoczu matki. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać podawanie produktu Zonegran. Ze względu na długi okres retencji zonisamidu w organizmie karmienie piersią można podjąć na nowo nie wcześniej niż po upływie jednego miesiąca po zakończeniu leczenia zonisamidem.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych, dotyczących wpływu zonisamidu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały zmiany parametrów płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponieważ jednak niektórzy pacjenci mogą odczuwać senność lub trudności z koncentracją, szczególnie w początkowej fazie leczenia bądź po zwiększeniu dawki, pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności podczas czynności wymagających skupienia uwagi, np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zonegran podawano ponad 1200 pacjentom uczestniczącym w badaniach klinicznych, z czego ponad 400 otrzymywało Zonegran przez co najmniej 1 rok. Ponadto zgromadzono liczne dane po wprowadzeniu leku do obrotu w Japonii od 1989 roku i w USA od 2000 roku.

Należy pamiętać, że produkt Zonegran to pochodna benzizoksazolu, która zawiera grupę sulfonamidową. Ciężkie działania niepożądane o podłożu immunologicznym, związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających grupę sulfonamidową, obejmują wysypkę, reakcje alergiczne i ciężkie zaburzenia hematologiczne, w tym niedokrwistość aplastyczną. W bardzo rzadkich przypadkach reakcje te mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.4).

W kontrolowanych badaniach dotyczących terapii wspomagającej, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: nadmierna senność, zawroty głowy i jadłowstręt. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w randomizowanym badaniu z grupą kontrolną, porównującym skuteczność monoterapii zonisamidem z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu, były: zmniejszenie stężenia wodorowęglanów, zmniejszenie łaknienia oraz zmniejszenie masy ciała. Częstość występowania znacznie zmniejszonego stężenia wodorowęglanów w surowicy (stężenie poniżej 17 mEq/l i obniżone o więcej niż 5 mEq/l) wynosiła 3,8%. Częstość występowania znacznego zmniejszenia masy ciała, o co najmniej 20%, wynosiła 0,7%.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Zonegran na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstości występowania podano zgodnie z następującym schematem:

Bardzo często	≥ 1/10
Często	≥ 1/100 do < 1/10
Niezbyt często	≥ 1/1 000 do < 1/100
Rzadko	≥ 1/10 000 do < 1/1 000
Bardzo rzadko	< 1/10 000
Nieznaną	nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Tabela 4 Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Zonegran zgłaszane w trakcie badań klinicznych dotyczących leczenia wspomagającego i po wprowadzeniu leku do obrotu

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie płuc Zakażenia układu moczowego	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Podbiegnięcia krwawe		Agranulocytoza Niedokrwistość aplastyczna Leukocytoza Leukopenia Powiększenie węzłów chłonnych Pancytopenia Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość		Zespół nadwrażliwości polekowej Wysypka polekowa zeozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt		Hipokaliemia	Kwasica metaboliczna Nerkowa kwasica cewkowa
Zaburzenia psychiczne	Pobudzenie Drażliwość Stany splątania Depresja	Labilność nastroju Zaburzenia lękowe Bezsennałość Zaburzenia psychotyczne	Złość Agresja Myśli samobójcze Próby samobójcze	Omamy
Zaburzenia układu nerwowego	Ataksja Zawroty głowy Zaburzenia pamięci Senność	Spowolnienie umysłowe (bradyfrenia) Zaburzenia uwagi Oczopląs Parestezje Zaburzenia mowy Drżenia mięśniowe	Drgawki	Niepamięć Śpiączka Duże napady padaczkowe Zespół miasteniczny Złośliwy zespół neuroleptyczny Stan padaczkowy
Zaburzenia oka	Podwójne widzenie			Jaskra zamykającego się kąta Ból oka Krótkowzroczność Niewyraźne widzenie Zmniejszenie ostrości widzenia

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Duszność Aspiracyjne zapalenie płuc Zaburzenia oddechowe Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha Zaparcia Biegunka Niestrawność Nudności	Wymioty	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zapalenie pęcherzyka żółciowego Kamica żółciowa	Uszkodzenie komórek wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd Łysienie		Brak pocenia Rumień wielopostaciowy Zespół Stevensa Johnsona Martwica toksyczno-rozplywna naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Kamica nerkowa	Kamień w drogach moczowych	Wodonercze Niewydolność nerek Nieprawidłowe wyniki badań moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie Objawy grypopodobne Gorączka Obrzęk obwodowy		
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów	Zmniejszenie masy ciała		Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				Udar cieplny

Poza opisanymi działaniami niepożądanymi w grupie osób otrzymujących Zonegran wystąpiły sporadyczne przypadki nagłych niewyjaśnionych zgonów pacjentów chorych na padaczkę (*Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients*, SUDEP).

Tabela 5 Działania niepożądane zgłaszane w randomizowanym badaniu z grupą kontrolną, porównującym skuteczność monoterapii zonisamidem z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA†)	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zakażenia układu moczowego Zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia Trombocytopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia	Hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne		Pobudzenie Depresja Bezsenność Labilność nastroju Lęk	Stany splątania Ostra psychoza Agresja Myśli samobójcze Omamy
Zaburzenia układu nerwowego		Ataksja Zawroty głowy Zaburzenia pamięci Senność Spowolnienie umysłowe (bradyfrenia) Zaburzenia uwagi Parestezje	Oczopląs Zaburzenia mowy Drżenia mięśniowe Drgawki
Zaburzenia oka		Podwójne widzenie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Zaburzenia oddechowe
Zaburzenia żołądka i jelit		Zaparcia Biegunka Niestrawność Nudności Wymioty	Ból w jamie brzusznej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zapalenie pęcherzyka żółciowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Świąd Siniaki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie Gorączka Drażliwość	

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA†)	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów	Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Nieprawidłowe wyniki badania moczu

† MedDRA wersja 13.1

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Zbiorcza analiza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u 95 osób w podeszłym wieku wykazała stosunkowo większą częstość zgłoszeń obrzęku obwodowego i świądu, w porównaniu do grupy osób dorosłych.

Analiza danych po wprowadzeniu leku do obrotu wskazuje na większą częstość występowania u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (w porównaniu z populacją ogólną), następujących zdarzeń: zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i zespół nadwrażliwości polekowej (DIHS).

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo profil działań niepożądanych zonisamidu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat był zgodny z profilem określonym dla osób dorosłych. W grupie 465 pacjentów zarejestrowanych w bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży (w tym dalszych 67 pacjentów w ramach kontynuacji kontrolowanego badania klinicznego) odnotowano 7 zgonów (1,5%, 14,6/1000 pacjento-lat): 2 przypadki *status epilepticus*, spośród których jeden był związany ze znaczną utratą masy ciała (10% w ciągu 3 miesięcy) u pacjenta z wcześniejszą niedowagą oraz związanym z tym zaprzestaniem przyjmowania leków; 1 przypadek urazu głowy/krwiaka oraz 4 zgony pacjentów z historią czynnościowych deficytów neurologicznych o różnym podłożu (2 przypadki posocznicy/niewydolności narządowej spowodowanej zapaleniem płuc, 1 przypadek nagłej nieoczekiwanej śmierci w padaczce (SUDEP) oraz 1 w wyniku urazu głowy). Ogółem, u 70,4% dzieci i młodzieży otrzymujących zonisamid w kontrolowanym badaniu lub w ramach kontynuacji badania, prowadzonej metodą otwartą, przynajmniej raz wystąpiło stężenie wodorowęglanów poniżej 22 mmol/l, wymagające leczenia. Okres utrzymywania się obniżonego stężenia wodorowęglanów był również długi (mediana wynosiła 188 dni).

Analiza zbiorcza danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących od 420 dzieci i młodzieży (183 w wieku od 6 do 11 lat oraz 237 w wieku od 12 do 16 lat, średni czas ekspozycji około 12 miesięcy) wykazała stosunkowo wyższą częstość zgłoszeń zapalenia płuc, odwodnienia, zmniejszonego pocenia się, nieprawidłowych wyników badań czynnościowych wątroby, zapalenia ucha środkowego, zapalenia gardła, zapalenia zatok, infekcji górnych dróg oddechowych, kaszlu, krwawienia z nosa, nieżytu nosa, bólu w jamie brzusznej, wymiotów, wysypki i egzemy oraz gorączki, w porównaniu do populacji dorosłych (głównie u dzieci w wieku poniżej 12 lat) oraz niską częstość występowania niepamięci, podwyższonego stężenia kreatyniny we krwi, powiększenia węzłów chłonnych oraz trombocytopenii. Częstość występowania zmniejszenia masy ciała o 10% lub więcej wynosiła 10,7% (patrz punkt 4.4). W niektórych przypadkach zmniejszenia masy ciała występowało opóźnienie w przejściu do kolejnego stadium w skali Tannera oraz w dojrzewaniu kości.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Odnotowano przypadki omyłkowego lub zamierzonego przedawkowania u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży. W niektórych przypadkach przedawkowanie przebiegało bezobjawowo, szczególnie jeśli niezwłocznie wywołano wymioty oraz wykonano płukanie żołądka. W innych przypadkach, po przedawkowaniu występowały objawy, takie jak senność, nudności, zapalenie błony śluzowej żołądka, oczopląs, drgawki kloniczne mięśni, śpiączka, bradykardia, zmniejszona wydolność nerek, niedociśnienie tętnicze i depresja oddechowa. Bardzo duże stężenie zonisamidu w osoczu (100,1 µg/ml) odnotowano po około 31 godzinach od przedawkowania przez pacjenta produktu Zonegran oraz klonazepam; pacjent zapadł w śpiączkę i wystąpiła depresja oddechowa, jednak po pięciu dniach odzyskał przytomność i nie stwierdzono u niego trwałych następstw.

Leczenie

Nie są dostępne swoiste antidota w razie przedawkowania produktu Zonegran. W przypadku podejrzenia niedawnego przedawkowania może być wskazane opróżnienie żołądka przez płukanie lub wywołanie wymiotów, po właściwym zabezpieczeniu drożności dróg oddechowych. Zaleca się leczenie wspomagające oraz częste monitorowanie parametrów życiowych i dokładną obserwację. Ze względu na długi okres półtrwania w fazie eliminacji, działanie zonisamidu może się utrzymywać przez długi czas. Chociaż nie przeprowadzono formalnych badań hemodializy po przedawkowaniu, to jednak hemodializa zmniejszyła stężenie zonisamidu w osoczu u pacjenta z zaburzeniami czynności nerek i można rozważyć jej zastosowanie w razie przedawkowania, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX15

Zonisamid jest pochodną benzizoksazolu. Jest to lek o działaniu przeciwpadaczkowym wykazujący słabą aktywność anhidrazy węglanowej w warunkach *in vitro*. Struktura chemiczna leku nie wykazuje podobieństwa do struktury innych leków przeciwpadaczkowych.

Mechanizm działania

Mechanizm działania nie został w pełni wyjaśniony, niemniej jednak uważa się, że zonisamid działa na zależne od potencjału elektrycznego kanały sodowe oraz wapniowe, powodując przerwanie wyładowań neuronalnych i ograniczając rozprzestrzenianie wyładowań napadowych oraz przerywając następczą aktywność padaczkową. Zonisamid wykazuje również działanie modulacyjne na proces hamowania neuronalnego w układzie GABA-ergicznym.

Działanie farmakodynamiczne

Aktywność przeciwdrgawkową zonisamidu oceniano w różnorodnych układach doświadczalnych z zastosowaniem wielu gatunków zwierząt, u których występowały napady indukowane lub wrodzone.

Wyniki tych badań wskazują, że zonisamid charakteryzuje się szerokim spektrum przeciwpadaczkowym. Zonisamid zapobiega wystąpieniu napadów po zastosowaniu wstrząsu elektrycznego o maksymalnej energii, hamuje szerzenie się napadów, w tym rozprzestrzenianie się napadów z kory mózgowej do struktur podkorowych, oraz hamuje aktywność ognisk padaczkowych. W przeciwieństwie do fenytoiny i karbamazepiny zonisamid wykazuje bardziej wybiórcze działanie wobec ognisk napadowych w korze mózgowej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Monoterapia napadów częściowych przechodzących lub nieprzechodzących w napady uogólnione

Skuteczność zonisamidu stosowanego w monoterapii wykazano w badaniu równoważności terapii (*non-inferiority*) z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu, przeprowadzonym metodą grup równoległych, z podwójnie ślepą próbą, z udziałem 583 osób dorosłych z nowo rozpoznanymi napadami częściowymi z wtórnymi napadami uogólnionymi lub bez wtórnego uogólnienia napadów toniczno-klonicznych. Uczestników badania losowo przydzielano do grup otrzymujących karbamazepinę i zonisamid, przez okres nie dłuższy niż 24 miesiące, w zależności od odpowiedzi na leczenie. Uczestnikom badania zwiększano dawkowanie do docelowej dawki początkowej 600 mg karbamazepiny lub 300 mg zonisamidu. Uczestnikom, u których wystąpił napad, dawkę zwiększano do kolejnej dawki docelowej wynoszącej 800 mg karbamazepiny lub 400 mg zonisamidu. Jeśli napad się powtórzył, dawkę zwiększano do maksymalnej dawki docelowej 1200 mg karbamazepiny lub 500 mg zonisamidu. Badanym, u których napady nie wystąpiły w ciągu 26 tygodni stosowania dawki docelowej, nadal podawano lek w tej dawce przez kolejne 26 tygodni.

W tabeli poniżej przedstawiono główne wyniki badania:

Tabela 6 Wyniki badania skuteczności monoterapii Study 310

	Zonisamid	Karbamazepina		
n (populacja ITT)	281	300		
6-miesięczny okres bez napadów			Diff	CI _{95%}
Populacja PP *	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% ; 3,1%
Populacja ITT	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% ; 1,4%
≤4 napady w ciągu 3-miesięcznego okresu poprzedzającego badanie	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% ; 3,7%
>4 napady w ciągu 3-miesięcznego okresu poprzedzającego badanie	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% ; 5,6%
12-miesięczny okres bez napadów				
Populacja PP	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2% ; 1,5%
Populacja ITT	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1% ; 0,7%
≤4 napady w ciągu 3-miesięcznego okresu poprzedzającego badanie	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% ; 1,3%
>4 napady w ciągu 3-miesięcznego okresu poprzedzającego badanie	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% ; 17,4%

	Zonisamid	Karbamazepina		
n (populacja ITT)	281	300		
Rodzaj napadów (6-miesięczny okres bez napadów - populacja PP)				
Wszystkie częściowe	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% ; 0,0%
Częściowe proste	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% ; 14,7%
Częściowe złożone	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% ; -5,9%
Wszystkie uogólnione toniczno-kloniczne	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% ; 6,0%
Wtórnie uogólnione toniczno-kloniczne	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% ; 7,1%
Uogólnione toniczno-kloniczne	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% ; 10,5%

PP – populacja wyodrębniona zgodnie z protokołem badań (*ang. per protocol*); ITT – populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*ang. Intent to Treat*)

*Pierwszorzędowy punkt końcowy

Leczenie wspomagające napadów częściowych przechodzących lub nieprzechodzących w napady uogólnione u dorosłych

Skuteczność produktu Zonegran u dorosłych wykazano w 4 badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby przez okres do 24 tygodni, z dawkowaniem raz lub dwa razy na dobę. Wyniki badań wskazują, że średnie zmniejszenie częstości napadów częściowych zależy od wielkości dawki — podtrzymanie skuteczności uzyskuje się po zastosowaniu dawek 300-500 mg na dobę.

Dzieci i młodzież

Leczenie wspomagające napadów częściowych przechodzących lub nieprzechodzących w napady uogólnione u dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i starszych)

U dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i starszych) skuteczność zonisamidu wykazano w podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu obejmującym 207 pacjentów, u których czas trwania leczenia wynosił do 24 tygodni. W trakcie 12-tygodniowego okresu stosowania stabilnej dawki, u 50% pacjentów leczonych zonisamidem oraz u 31% pacjentów otrzymujących placebo, uzyskano redukcję częstości napadów o 50% lub więcej, w porównaniu do wartości wyjściowych.

Szczególne kwestie bezpieczeństwa, które ujawniły się w badaniach u dzieci i młodzieży, to: zmniejszenie łaknienia i masy ciała, zmniejszone stężenie wodorowęglanów, zwiększone ryzyko powstania kamieni nerkowych oraz odwodnienie. Wszystkie wymienione działania, a szczególnie zmniejszenie masy ciała, mogą mieć szkodliwy wpływ na wzrost i rozwój oraz mogą prowadzić do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia. Ogółem, dane dotyczące długoterminowego wpływu na wzrost i rozwój, są ograniczone.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym zonisamid ulega wchłanianiu niemal całkowicie. W większości przypadków maksymalne stężenie w surowicy lub osoczu występuje w ciągu 2-5 godzin od podania. Uważa się, że efekt pierwszego przejścia nie ma znaczenia dla metabolizmu leku. Ocenia się, że biodostępność bezwzględna wynosi około 100%. Wprawdzie pokarmy nie wpływają na biodostępność zonisamidu

podawanego doustnie, jednak mogą opóźnić osiągnięcie maksymalnego stężenia w osoczu lub surowicy.

Wartości AUC i C_{max} zonisamidu zwiększały się prawie liniowo po podaniu pojedynczej dawki w zakresie 100-800 mg i po podaniu wielokrotnym dawek w zakresie 100-400 mg raz na dobę. Wzrost tych wartości w stanie stacjonarnym było nieco większy od spodziewanego na podstawie dawki, prawdopodobnie na skutek wysycenia erytrocytów poprzez wiązanie się z nimi zonisamidu. Stan stacjonarny jest osiągany w ciągu 13 dni. Po podaniu dawki pojedynczej kumulacja była nieznacznie większa niż się spodziewano.

Dystrybucja

Zonisamid wiąże się w 40-50% z białkami ludzkiego osocza. W badaniach *in vitro* wykazano, że na proces wiązania nie wpływa obecność różnych produktów leczniczych o działaniu przeciwpadaczkowym (np. fenytoiny, fenobarbitalu, karbamazepiny oraz walproinianu sodu). Pozorna objętość dystrybucji u dorosłych wynosi około 1,1-1,7 l/kg mc., co wskazuje na rozległy proces dystrybucji zonisamidu w tkankach. Stosunek erytrocyty:osocze wynosi około 15 w przypadku małych stężeń i około 3 w przypadku większych stężeń.

Metabolizm

Zonisamid jest metabolizowany głównie na drodze redukcyjnego rozkładu pierścienia benzoksazolowego macierzystego leku, przez enzym CYP3A4, z wytworzeniem 2-sulfamoiiloacetylofenolu (SMAP), a także przez N-acetylację. Poza tym lek macierzysty i SMAP mogą podlegać glukuronizacji. Metabolity, niewykrywalne w osoczu, są pozbawione aktywności przeciwdrgawkowej. Brak dowodów świadczących o autoindukcji metabolizmu przez zonisamid.

Eliminacja

Pozorny klirens zonisamidu w stanie stacjonarnym po podaniu doustnym wynosi około 0,70 l/h, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 60 godzin, w przypadku braku substancji indukujących izoenzymu CYP3A4. Okres półtrwania w fazie eliminacji jest niezależny od dawki i nie ulega modyfikacji w przypadku wielokrotnego dawkowania. Wahania stężeń w surowicy lub osoczu w ciągu okresu dawkowania są niewielkie (<30%). Wydalanie metabolitów zonisamidu i niezmienionego leku zachodzi głównie z moczem. Klirens nerkowy niezmienionego zonisamidu jest stosunkowo niski, i wynosi około 3,5 ml/min; około 15-30% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej.

Liniowość lub nielineowość

Ekspozycja na zonisamid zwiększa się w czasie, aż do ustalenia się stanu stacjonarnego po około 8 tygodniach. Na podstawie porównania stężenia produktu leczniczego po przyjęciu takich samych dawek wydaje się, że u osób o większej masie ciała występowały mniejsze stężenia stacjonarne w surowicy, jednak nasilenie tego efektu jest prawdopodobnie stosunkowo niewielkie. Wiek (≥ 12 lat) oraz płeć, po uwzględnieniu masy ciała, nie wpływają w widoczny sposób na działanie zonisamidu u pacjentów z padaczką, w okresie stosowania stałej dawki leku. Nie ma potrzeby dostosowania dawki w przypadku stosowania innych leków przeciwpadaczkowych, w tym induktorów CYP3A4.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Zonisamid obniża średnią, 28-dniową częstość występowania napadów. Zmniejszenie częstości jest proporcjonalne (w sposób logarytmiczno-liniowy) do średniego stężenia zonisamidu.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek występowała dodatnia korelacja klirensu kreatyniny i klirensu nerkowego zonisamidu podawanego w pojedynczych dawkach. U osób z klirensiem kreatyniny <20 ml/min wartość AUC dla zonisamidu była wyższa o 35% (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono wyczerpujących badań właściwości farmakokinetycznych zonisamidu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Osoby w podeszłym wieku. Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic parametrów farmakokinetycznych między pacjentami młodymi (21-40 lat) i pacjentami w podeszłym wieku (65-75 lat).

Dzieci i młodzież (5-18 lat). Ograniczone dane wskazują, że parametry farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży, w których dawkowanie w stanie stacjonarym wynosi 1, 7 lub 12 mg/kg mc., w dawkach podzielonych, są podobne jak u osób dorosłych (po uwzględnieniu masy ciała).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na psach, po ekspozycji podobnej jak stosowana w warunkach klinicznych, stwierdzono zmiany morfologiczne wątroby (powiększenie, zmianę zabarwienia na ciemnobrązowe, powiększenie hepatocytów umiarkowanego stopnia z obecnością ciałek blaszkowatych ułożonych koncentrycznie w cytoplazmie oraz wakuolizację cytoplazmy), świadczące o zwiększeniu metabolizmu. W badaniach klinicznych nie obserwowano podobnych zmian.

Nie stwierdzono działania genotoksycznego ani rakotwórczego zonisamidu.

Zonisamid podawany w okresie organogenezy w dawkach, które w osoczu samic osiągały stężenie mniejsze lub równe stężeniu terapeutycznemu u ludzi, powodował zaburzenia rozwojowe u myszy, szczurów i psów oraz obumieranie zarodków u małp.

W badaniu toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych u młodych szczurów, dla wartości ekspozycji podobnej do ekspozycji uzyskiwanej u dzieci otrzymujących maksymalną, zalecaną dawkę, obserwowano zmniejszenie masy ciała, zmiany histopatologiczne nerek oraz parametrów kliniczno-patologicznych, a także zmiany w zachowaniu. Zmiany histopatologiczne nerek oraz parametrów kliniczno-patologicznych uznano za związane z inhibicją anhidrazy węglanowej przez zonisamid. W warunkach takiego dawkowania zmiany te ustępowały w okresie zdrowienia. Po większych dawkach (ekspozycja ogólnoustrojowa 2 do 3 razy wyższa w porównaniu do ekspozycji terapeutycznej) efekty histopatologiczne w obrębie nerek były bardziej nasilone i tylko częściowo przemijające. Większość działań niepożądanych stwierdzanych u młodych szczurów była podobna do tych, które obserwowano w badaniu toksyczności dawek wielokrotnych zonisamidu u dorosłych szczurów, jednak obecność mas szklanych w kłębuszkach nerkowych oraz przejściowy rozrost komórek obserwowano wyłącznie u młodych szczurów. W warunkach wyższego dawkowania u młodych szczurów wykazano spowolnienie wzrostu, obniżenie zdolności uczenia się oraz parametrów rozwojowych. Efekty te uznano za prawdopodobnie związane ze zmniejszeniem masy ciała i nasileniem działań farmakologicznych zonisamidu podawanego w maksymalnej tolerowanej dawce.

U szczurów obserwowano zmniejszenie liczby ciałek żółtych oraz miejsc implantacji po ekspozycji odpowiadającej maksymalnej dawce terapeutycznej u ludzi; nieregularne cykle rujowe i zmniejszenie liczby żywych płodów występowały po ekspozycji trzykrotnie wyższej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna

Olej roślinny uwodorniony (sojowy)

Sodu laurylosiarczan

Skład otoczki kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Szelak

Glikol propylenowy

Potasu wodorotlenek

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PCV/PVDC/aluminium, opakowania zawierające 14, 28, 56 i 84 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/307/010

EU/1/04/307/009

EU/1/04/307/003

EU/1/04/307/012

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10/03/2005

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21/12/2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZPlease implement the same correctiona as in
the first SmPCNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zonegran 100 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg zonisamidu.

Substancje pomocnicze: 0,002 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E110) oraz 0,147 mg czerwieni Allura AC (E129).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 3 mg oleju roślinnego uwodornionego (sojowego)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Biały nieprzejrzysty korpus i czerwone nieprzejrzyste wieczko z nadrukowanym czarnym napisem „ZONEGRAN 100”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Zonegran jest wskazany:

- w monoterapii, jako leczenie napadów częściowych, z uogólnionymi napadami wtórnymi lub bez uogólnionych napadów wtórnych, u dorosłych z nowo rozpoznaną padaczką (patrz punkt 5.1);
- w leczeniu wspomagającym napadów częściowych, z uogólnionymi napadami wtórnymi lub bez uogólnionych napadów wtórnych, u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 6 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie - dorośli

Zwiększanie dawkowania i dawka podtrzymująca

Zonegran można przyjmować w monoterapii lub jako uzupełnienie aktualnie stosowanego leczenia u dorosłych. Dawkę należy dostosować w oparciu o uzyskany efekt kliniczny. W tabeli 1 przedstawiono zalecenia dotyczące zwiększania dawkowania i wielkości dawki podtrzymującej. U niektórych pacjentów, szczególnie jeżeli nie stosowano u nich wcześniej leków indukujących CYP3A4, odpowiedź kliniczną można uzyskać stosując mniejsze dawki.

Odstawianie produktu leczniczego

Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia produktem Zonegran, lek należy odstawiać stopniowo (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów, zmniejszono dawki o 100 mg co tydzień, jednocześnie dostosowując dawkowanie innych, przeciwpadaczkowych produktów leczniczych (jeżeli było to konieczne).

Tabela 1 Dorośli – zalecenia dotyczące zwiększania dawkowania i dawkowania podtrzymującego

Dawkowanie w takcie leczenia	Faza dostosowywania dawki			Zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca
	Tydzień 1 + 2	Tydzień 3 + 4	Tydzień 5 + 6	
Monoterapia – nowo zdiagnozowani dorośli pacjenci	100 mg/dobę (raz na dobę)	200 mg/dobę (raz na dobę)	300 mg/dobę (raz na dobę)	300 mg na dobę (raz na dobę). Jeżeli konieczne jest stosowanie większej dawki: zwiększać dawkę o 100 mg w odstępach dwutygodniowych, do dawki maksymalnej 500 mg.
Leczenie wspomagające - z zastosowaniem induktorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5)	Tydzień 1 50 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	Tydzień 2 100 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	Tydzień 3 do 5 Dawkę należy zwiększać o 100 mg, w odstępach tygodniowych	300 do 500 mg na dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych).
- bez induktorów CYP3A4; lub w przypadku zaburzeń czynności nerek lub wątroby.	Tydzień 1 + 2 50 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	Tydzień 3 + 4 100 mg / dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	Tydzień 5 do 10 Dawkę należy zwiększać o nie więcej niż 100 mg, w odstępach dwutygodniowych	300 do 500 mg na dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych). U niektórych pacjentów można uzyskać odpowiedź kliniczną stosując mniejsze dawki.

Ogólne zalecenia dotyczące dawkowania produktu Zonergan dla szczególnych grup pacjentów

Dzieci i młodzież (w wieku 6 lat i starsze)

Zwiększanie dawki i dawka podtrzymująca

Produkt Zonergan należy dołączyć do aktualnie stosowanego leczenia u dzieci w wieku 6 lat i starszych. Dawkę należy dostosować w oparciu o uzyskany efekt kliniczny. W Tabeli 2 przedstawiono zalecenia dotyczące zwiększania dawki i wielkości dawki podtrzymującej. U niektórych pacjentów, szczególnie jeżeli nie stosowano u nich wcześniej leków indukujących CYP3A4, odpowiedź kliniczną można uzyskać stosując mniejsze dawki.

Lekarze powinni zwrócić uwagę dzieci i młodzieży oraz ich rodziców/opiekunów na *Ostrzeżenia dla pacjenta* (znajdujące się w ulotce), dotyczące zapobiegania udarowi cieplnemu (patrz punkt 4.4: Dzieci i młodzież).

Tabela 2 Dzieci i młodzież (w wieku 6 lat i starsze) – zalecenia dotyczące zwiększania dawki i dawkowania podtrzymującego

Dawkowanie w trakcie leczenia	Faza dostosowywania dawki		Zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca ^a	
	Tydzień 1.	Tydzień 2. – 8.	Pacjenci o masie ciała 20-55 kg ^a	Pacjenci o masie ciała >55 kg
Leczenie wspomagające - z zastosowaniem induktorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5)	1 mg/kg mc./dobę (raz na dobę)	Dawkę należy zwiększać o 1 mg/kg mc., w odstępach tygodniowych	6-8 mg/kg mc./dobę (raz na dobę)	300-500 mg/dobę (raz na dobę)
- bez induktorów CYP3A4	Tydzień 1 + 2	Tydzień ≥ 3	6-8 mg/kg mc./dobę (raz na dobę)	300-500 mg/dobę (raz na dobę)
	1 mg/kg mc./dobę (raz na dobę)	Dawkę należy zwiększać o 1 mg/kg mc., w odstępach dwutygodniowych		

Uwaga:

- a. W celu zapewnienia utrzymania dawki terapeutycznej, należy monitorować masę ciała dziecka, i w razie zmiany masy ciała w zakresie do 55 kg należy dostosować dawkę. Schemat dawkowania to 6-8 mg/kg mc./dobę, do maksymalnej dawki 500 mg/dobę.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Zonegran u dzieci w wieku do 6 lat lub o masie ciała mniejszej niż 20 kg.

Dane z badań klinicznych u pacjentów o masie ciała poniżej 20 kg są ograniczone. Z tego względu, należy zachować ostrożność stosując lek u dzieci w wieku 6 lat i starszych oraz o masie ciała poniżej 20 kg.

Korzystając z dostępnych na rynku kapsułek produktu Zonegran o określonej mocy, nie zawsze możliwe jest uzyskanie dokładnie takiej dawki, jaka wynika z obliczeń. W takim przypadku zaleca się zaokrąglenie dawki produktu Zonegran w górę lub w dół do najbliższej wartości, którą można uzyskać korzystając z dostępnych na rynku kapsułek produktu Zonegran o określonej mocy (25 mg, 50 mg oraz 100 mg).

Odstawianie produktu leczniczego

Jeśli leczenie produktem Zonegran ma zostać przerwane, produkt należy odstawiać stopniowo (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży, dawkę zmniejszano stopniowo, o około 2 mg/kg mc., w odstępach tygodniowych (tj. zgodnie ze schematem w Tabeli 3).

Tabela 3 Dzieci i młodzież (w wieku 6 lat i starsze) – zalecany schemat stopniowego zmniejszania dawki

Masa ciała	Dawkę należy zmniejszać w odstępach tygodniowych, o:
20-28 kg	25 do 50 mg / dobę*
29-41 kg	50 do 75 mg / dobę*
42-55 kg	100 mg / dobę*
>55 kg	100 mg / dobę*

Uwaga:

- * Wszystkie dawki są podawane raz na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ informacje dotyczące stosowania produktu Zonegran u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie pacjentów należących do tej grupy wiekowej. Lekarze przepisujący lek powinni również uwzględnić profil bezpieczeństwa produktu Zonegran (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ dane dotyczące tej grupy pacjentów są ograniczone i może być konieczne zwiększanie dawek w dłuższych odstępach czasu. Zonisamid i jego metabolity są wydalane przez nerki, dlatego należy przerwać stosowanie leku u pacjentów, u których wystąpi ostra niewydolność nerek lub istotne klinicznie, utrzymujące się podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy.

U osób z zaburzeniami czynności nerek występowała korelacja klirensu kreatyniny i klirensu nerkowego zonisamidu podawanego w pojedynczych dawkach. U osób z klirensiem kreatyniny <20 ml/min wartość AUC zonisamidu była wyższa o 35%.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Z tego względu nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność stosując lek u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. W takich przypadkach może być konieczne zwiększanie dawek w dłuższych odstępach czasu.

Sposób podawania

Kapsułki twarde Zonegran są przeznaczone do stosowania doustnego.

Wpływ pokarmów

Produkt Zonegran można przyjmować niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na sulfonamidy.

Produkt Zonegran zawiera olej roślinny uwodorniony (sojowy). Pacjenci uczuleni na orzeszki ziemne lub soję nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wysypka nieznanego pochodzenia

Stosowanie produktu Zonegran wiąże się z występowaniem ciężkich wysypek, w tym zespołu Stevensa-Johnsona.
--

Należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu Zonegran u pacjentów, u których wystąpiła wysypka nieznanego pochodzenia. Należy poddać ścisłej obserwacji wszystkich pacjentów, u których wystąpi wysypka podczas przyjmowania produktu Zonegran, zwracając szczególną uwagę na pacjentów otrzymujących jednocześnie przeciwpadaczkowe produkty lecznicze, mogące również wywoływać wysypki skórne.

Napady drgawkowe z odstawienia

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną, zaprzestanie stosowania produktu Zonegran u pacjentów z padaczką wymaga stopniowego zmniejszania dawki, w celu ograniczenia prawdopodobieństwa wystąpienia napadów drgawkowych z odstawienia. Istnieją jedynie niepełne dane dotyczące odstawiania leków przeciwpadaczkowych, które stosowano w skojarzeniu z produktem Zonegran, aby po opanowaniu napadów padaczkowych kontynuować leczenie produktem Zonegran w monoterapii. Dlatego należy zachować ostrożność podczas odstawiania przeciwpadaczkowych produktów leczniczych stosowanych jednocześnie z produktem Zonegran.

Działania niepożądane związane z obecnością grupy sulfonamidowej

Zonegran jest pochodną benzizoksazolu, zawierającą grupę sulfonamidową. Ciężkie działania niepożądane o podłożu immunologicznym, związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających grupę sulfonamidową, obejmują wysypkę, reakcje alergiczne i ciężkie zaburzenia hematologiczne, w tym niedokrwistość aplastyczną. W bardzo rzadkich przypadkach reakcje te mogą prowadzić do zgonu.

Zgłaszano przypadki agranulocytozy, trombocytopenii, leukopenii, niedokrwistości aplastycznej, pancytopenii i leukocytozy. Brak wystarczających danych umożliwiających ocenę ewentualnego związku między wielkością dawki i czasem trwania leczenia a występowaniem tego typu zdarzeń.

Ostra krótkowzroczność oraz jaskra wtórna zamykającego się kąta

U osób dorosłych, dzieci i młodzieży otrzymujących produkt zonisamid zgłaszano występowanie ostrej krótkowzroczności związanej z wystąpieniem jaskry wtórnej zamykającego się kąta. Do objawów zalicza się zmniejszenie ostrości wzroku i (lub) ból oczu. Badania okulistyczne mogą wykazać wystąpienie krótkowzroczności, spłycenie przedniej komory oka oraz przekrwienie oczu (zaczerwienienie). Wystąpienie tego stanu może być związane z wysiękiem nadržęskowym (nad ciałem rzęskowym), co prowadzi do przesunięcia do przodu soczewki i tęczówki, z wtórnym zamknięciem kąta przesączania. Objawy mogą wystąpić w okresie od kilku godzin do kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia. Leczenie opiera się między innymi na jak najszybszym przerwaniu podawania zonisamidu, zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego oraz zastosowaniu odpowiednich środków zmniejszających ciśnienie śródgałkowe. Podwyższone ciśnienie śródgałkowe, niezależnie od etiologii, nieleczone może doprowadzić do poważnych konsekwencji, w tym trwałej utraty wzroku. Należy zachować ostrożność podczas leczenia zonisamidem pacjentów, u których w przeszłości występowały choroby oczu.

Myśli i zachowania samobójcze

Donoszono o występowaniu myśli i zachowań samobójczych u pacjentów przyjmujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze z różnych wskazań. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań oceniających przeciwpadaczkowe produkty lecznicze również wykazała niewielki wzrost ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm leżący u podstaw tego zjawiska nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości wzrostu ryzyka pod wpływem produktu Zonegran.

Z tego względu należy obserwować, czy pacjenci nie przejawiają myśli i zachowań samobójczych, a także należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Należy doradzić pacjentom (i ich opiekunom), aby zwrócili się o pomoc medyczną, jeśli pojawią się myśli lub zachowania samobójcze.

Kamienie nerkowe

U niektórych pacjentów, zwłaszcza z predyspozycją do kamicy nerkowej, może występować zwiększone ryzyko powstawania kamieni nerkowych z towarzyszącymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, np. kolką nerkową, bólem w okolicy nerek lub w okolicy lędźwiowej. Kamica nerkowa może prowadzić do przewlekłego uszkodzenia nerek. Czynniki ryzyka kamicy nerkowej

obejmują tworzenie kamieni w przeszłości oraz kamicę nerkową i hiperkalciurię w wywiadzie rodzinnym. Żaden z tych czynników ryzyka nie przesądza o powstaniu kamieni w trakcie leczenia zonisamidem. Zwiększone ryzyko może również dotyczyć pacjentów przyjmujących inne leki, których stosowanie wiąże się z występowaniem kamicy nerkowej. Zwiększenie ilości przyjmowanych płynów i oddawanego moczu może zmniejszać prawdopodobieństwo tworzenia kamieni, szczególnie u osób z grupy zwiększonego ryzyka.

Kwasica metaboliczna

Leczenie produktem Zonegran wiąże się z występowaniem kwasicy metabolicznej z hiperchloremią i bez luki anionowej (zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy poniżej dolnej granicy normy, bez przewlekłej zasadowicy oddechowej). Ta metaboliczna kwasica spowodowana jest zwiększonym wydalaniem wodorowęglanów z moczem na skutek hamowania anhidrazy węglanowej przez zonisamid. Tego rodzaju zaburzenia elektrolitowe obserwowano podczas stosowania produktu Zonegran w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz po dopuszczeniu leku do obrotu. Na ogół kwasica metaboliczna wywołana stosowaniem zonisamidu występuje we wczesnej fazie leczenia, chociaż w pojedynczych przypadkach może również wystąpić w dowolnym momencie terapii. Zwykle dochodzi do niewielkiego lub umiarkowanego zmniejszenia stężenia wodorowęglanów (stężenie zmniejsza się średnio o ok. 3,5 mEq/l u dorosłych otrzymujących dobową dawkę 300 mg); większe spadki występują rzadziej. Ten efekt leczenia zonisamidem może się pogłębiać, jeśli wystąpią zaburzenia lub stosowane są metody leczenia predysponujące do kwasicy (np. choroba nerek, ciężkie zaburzenia oddychania, stan padaczkowy, biegunka, leczenie chirurgiczne, dieta ketogenna lub określone produkty lecznicze).

Ryzyko kwasicy metabolicznej w następstwie stosowania zonisamidu wydaje się większe i poważniejsze u młodych pacjentów. U pacjentów przyjmujących zonisamid, u których występują choroby podstawowe mogące zwiększać ryzyko kwasicy, u pacjentów obciążonych zwiększonym ryzykiem powikłań kwasicy metabolicznej oraz u pacjentów z objawami wskazującymi na kwasicę metaboliczną, należy regularnie badać stężenie wodorowęglanów w surowicy. Jeśli wystąpi utrzymująca się kwasica metaboliczna, z uwagi na możliwość wystąpienia osteopenii, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia produktem Zonegran (stopniowo odstawiając lek lub zmniejszając jego dawkę).

Jeśli podjęta zostanie decyzja o kontynuowaniu stosowania produktu Zonegran mimo uporczywej kwasicy, należy rozważyć podawanie leków alkalizujących.

Kwasica metaboliczna może doprowadzić do hiperamonemii, której występowanie, w połączeniu z encefalopatią lub bez, zgłaszano podczas leczenia zonisamidem. Ryzyko hiperamonemii może być zwiększone u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki mogące wywołać hiperamonemię (np. kwas walproinowy) lub którzy mają zaburzenia cyklu mocznikowego lub osłabioną aktywność mitochondriów w wątrobie. W przypadku pacjentów, u których podczas leczenia zonisamidem wystąpi niewyjaśniona ospałość lub zmiany stanu psychicznego, zaleca się wzięcie pod uwagę encefalopatii na tle hiperamonemii i oznaczenie stężenia amoniaku.

Ze względu na brak danych pozwalających wykluczyć możliwość interakcji farmakodynamicznych, należy zachować ostrożność stosując Zonegran u dorosłych pacjentów, otrzymujących jednocześnie inhibitory anhidrazy węglanowej, np. topiramatu lub acetazolamid (patrz również punkt 4.4 Dzieci i młodzież oraz punkt 4.5).

Udar cieplny

Opisywano przypadki zmniejszonej potliwości oraz wzrostu temperatury ciała, głównie u dzieci i młodzieży (pełna treść ostrzeżenia, patrz punkt 4.4 Dzieci i młodzież). Należy zachować ostrożność u dorosłych pacjentów, którym produkt Zonegran został przepisany razem z innymi produktami leczniczymi zwiększającymi ryzyko zaburzeń homeostazy cieplnej, np. z inhibitorami anhidrazy węglanowej i produktami leczniczymi o działaniu cholinolitycznym (patrz również punkt 4.4 Dzieci i młodzież).

Zapalenie trzustki

U pacjentów stosujących Zonegran, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia trzustki, zaleca się monitorowanie aktywności lipazy i amylazy trzustkowej. Jeżeli wystąpią jawne objawy zapalenia trzustki bez innej uchwytnej przyczyny, należy rozważyć zakończenie podawania produktu Zonegran oraz rozpoczęcie odpowiedniego leczenia.

Rabdomioliza

U pacjentów przyjmujących Zonegran, u których wystąpią silne bóle mięśni i (lub) osłabienie, którym może towarzyszyć gorączka, zaleca się oznaczenie markerów uszkodzenia mięśni, w tym aktywności fosfokinazy kreatynowej oraz aldolazy w surowicy. W razie zwiększonej aktywności tych enzymów i przy braku innych uchwytanych przyczyn, takich jak uraz lub napady typu grand mal, należy rozważyć zakończenie podawania produktu Zonegran oraz rozpoczęcie odpowiedniego leczenia.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Zonegran i przez miesiąc po okresie leczenia (patrz punkt 4.6). Nie wolno stosować produktu leczniczego Zonegran u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych środków antykoncepcyjnych, chyba że jest to ewidentnie konieczne i tylko wtedy, gdy uważa się, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym leczone zonisamidem powinny otrzymać specjalistyczną poradę lekarską. Kobieta powinna być w pełni poinformowana i rozumieć możliwy wpływ produktu leczniczego Zonegran na płód. Przed rozpoczęciem leczenia należy omówić z pacjentką to ryzyko w odniesieniu do korzyści. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zonegran u kobiety w wieku rozrodczym należy rozważyć wykonanie testu ciążowego. Kobiety planujące ciążę powinny skonsultować się ze swoim lekarzem specjalistą w celu ponownego zweryfikowania konieczności stosowania produktu leczniczego Zonegran i rozważenia innych opcji leczenia przed poczęciem dziecka i przed odstawieniem środków antykoncepcyjnych. Kobietom w wieku rozrodczym stosującym produkt leczniczy Zonegran należy doradzić, aby niezwłocznie skontaktowały się z lekarzem, jeśli znajdą w ciąży lub przypuszczają, że mogą być w ciąży. Lekarze prowadzący leczenie produktem Zonegran powinni zapewnić, że pacjentki są w pełni poinformowane o potrzebie stosowania odpowiedniej skutecznej antykoncepcji i przeprowadzić ocenę kliniczną trafności doboru doustnego środka antykoncepcyjnego lub dawek składników doustnego środka antykoncepcyjnego z uwzględnieniem stanu klinicznego danej pacjentki.

Masa ciała

Zonegran może powodować utratę masy ciała. Jeżeli u pacjentów otrzymujących lek dochodzi do zmniejszenia masy ciała lub występuje niedowaga, można rozważyć stosowanie dodatków żywieniowych bądź zwiększenie ilości spożywanych pokarmów. Jeżeli dojdzie do znacznej, niepożądanego utraty masy ciała, należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu Zonegran. Utrata masy ciała ma potencjalnie większe znaczenie u dzieci (patrz punkt 4.4 Dzieci i młodzież).

Dzieci i młodzież

Wymienione powyżej ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się również do dzieci i młodzieży. Ostrzeżenia i środki ostrożności wymienione poniżej mają większe znaczenie dla dzieci i młodzieży.

Udar cieplny i odwodnienie

Zapobieganie przegrzaniu i odwodnieniu u dzieci

Produkt Zonegran może spowodować, że dziecko mniej się poci i się przegrzewa, co bez odpowiedniego leczenia może doprowadzić do uszkodzenia mózgu i śmierci. Największe ryzyko dla dzieci występuje w trakcie upałów.

Podczas stosowania leku Zonegran:

- należy unikać przegrzania dziecka, zwłaszcza w czasie upałów
- nie wolno dziecku wykonywać intensywnych ćwiczeń fizycznych, zwłaszcza w trakcie upałów
- dziecko musi pić duże ilości zimnej wody
- nie wolno podawać dziecku następujących produktów leczniczych: inhibitorów anhidrazy węglanowej (takich jak topiramata i acetazolamid) oraz cholinolitycznych produktów leczniczych (takich jak klomipramina, hydroksyzyna, difenhydramina, haloperydol, imipramina i oksybutynina).

JEŚLI WYSTĄPI KTÓREKOLWIEK Z PONIŻSZYCH ZDARZEŃ, DZIECKO WYMAGA NATYCHMIASTOWEJ POMOCY MEDYCZNEJ:

Skóra dziecka jest bardzo gorąca, przy czym dziecko poci się bardzo nieznacznie lub w ogóle, lub u dziecka występują objawy splątania lub ma skurcze mięśni, albo przyspieszone bicie serca oraz przyspieszony oddech.

- Należy przenieść dziecko w chłodne, zacienione miejsce.
- Należy schładzać skórę dziecka wodą.
- Należy podać dziecku do picia zimną wodę.

Przypadki zmniejszonej potliwości oraz zwiększonej temperatury ciała zgłaszano głównie u dzieci i młodzieży. W niektórych przypadkach rozpoznano udar cieplny wymagający hospitalizacji. Zgłaszano przypadki udaru cieplnego wymagającego hospitalizacji i prowadzącego do zgonu. Większość zgłoszeń wystąpiła w okresach ciepłej pogody. Lekarze powinni omówić z pacjentami oraz ich opiekunami potencjalnie poważny charakter udaru cieplnego, sytuacje, w których może on wystąpić, jak również działania, które należy podjąć w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych i podmiotowych. Należy pouczyć pacjentów lub ich opiekunów, aby zwracali uwagę na właściwe nawodnienie dziecka i unikali jego narażenia na zbyt wysokie temperatury oraz forsowny wysiłek fizyczny, w zależności od kondycji pacjenta. Lekarze przepisujący lek powinni zwrócić uwagę pacjenta oraz jego rodziców/opiekunów na ostrzeżenie w ulotce dla pacjenta dotyczące zapobiegania udarowi cieplnemu i przegrzaniu u dzieci. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych odwodnienia, skąpego pocenia się lub podwyższonej temperatury ciała, należy rozważyć przerwanie stosowania produktu Zonegran.

Produktu Zonegran nie należy stosować u dzieci jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zwiększającymi ryzyko zaburzeń homeostazy cieplnej, np. z inhibitorami anhidrazy węglanowej i produktami leczniczymi o działaniu cholinolitycznym.

Masa ciała

Utrata masy ciała, prowadząca do pogorszenia stanu ogólnego oraz zaprzestania przyjmowania przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, była związana z występowaniem przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). Nie zaleca się stosowania produktu Zonegran u dzieci i młodzieży z niedowagą (definicja zgodna z dostosowanymi do wieku kategoriami wskaźnika masy ciała BMI wg WHO) lub zmniejszonym łaknieniem.

Częstość występowania zmniejszonej masy ciała jest taka sama we wszystkich grupach wiekowych (patrz punkt 4.8); jednak ze względu na potencjalnie poważny charakter utraty masy ciała u dzieci, należy monitorować masę ciała w tej grupie pacjentów. Jeżeli masa ciała pacjenta nie rośnie zgodnie z krzywymi wzrostu, należy rozważyć stosowanie dodatków żywieniowych lub zwiększenie ilości przyjmowanych pokarmów, w przeciwnym razie należy zaprzestać stosowania produktu Zonegran.

Istnieją ograniczone dane pochodzące z badań klinicznych z udziałem pacjentów o masie ciała poniżej 20 kg. Z tego względu, należy zachować ostrożność stosując lek u dzieci w wieku 6 lat i starszych, o masie ciała poniżej 20 kg. Nie wiadomo, jaki jest długoterminowy wpływ utraty masy ciała na wzrost i rozwój u dzieci.

Kwasica metaboliczna

Ryzyko kwasicy metabolicznej w następstwie stosowania zonisamidu wydaje się większe i poważniejsze w przypadku dzieci i młodzieży. W tej grupie pacjentów należy zatem regularnie badać stężenie wodorowęglanów w surowicy (pełna treść ostrzeżenia, patrz punkt 4.4 Kwasica metaboliczna; częstość występowania niskiego stężenia wodorowęglanów, patrz punkt 4.8). Nie wiadomo, jaki jest długoterminowy wpływ niskiego stężenia wodorowęglanów na wzrost i rozwój.

U dzieci nie należy stosować produktu Zonegran jednocześnie z innymi inhibitorami anhidrazy węglanowej, np. topiramatem lub acetazolamidem (patrz punkt 4.5).

Kamienie nerkowe

U dzieci i młodzieży występowały kamienie nerkowe (pełna treść ostrzeżenia, patrz punkt 4.4 Kamienie nerkowe).

U niektórych pacjentów, zwłaszcza z predyspozycją do kamicy nerkowej, może występować zwiększone ryzyko powstawania kamieni nerkowych z towarzyszącymi temu objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, np. kolką nerkową, bólem w okolicy nerek lub w okolicy lędźwiowej. Kamica nerkowa może prowadzić do przewlekłego uszkodzenia nerek. Czynniki ryzyka kamicy nerkowej obejmują tworzenie kamieni w przeszłości oraz kamice nerkową i hiperkalciurię w wywiadzie rodzinnym. Żaden z tych czynników ryzyka nie przesądza o powstaniu kamieni w trakcie leczenia zonisamidem.

Zwiększenie ilości przyjmowanych płynów i oddawanego moczu może zmniejszać prawdopodobieństwo tworzenia kamieni, szczególnie u osób z grupy zwiększonego ryzyka. Lekarz zdecyduje, czy należy wykonać badanie ultrasonograficzne nerek. W razie wykrycia kamieni nerkowych, należy przerwać stosowanie produktu Zonegran.

Zaburzenia czynności wątroby

U dzieci i młodzieży występowały podwyższone wartości parametrów wątrobowych, takich jak aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST), gamma – glutamylotransferazy (GST) oraz bilirubiny, jednak bez określonego wzorca dla wartości obserwowanych powyżej górnej granicy normy. Tym niemniej, w razie podejrzenia zdarzeń wątrobowych, należy ocenić czynność wątroby i rozważyć przerwanie stosowania produktu Zonegran.

Procesy poznawcze

Zaburzenia procesów poznawczych u pacjentów chorujących na padaczkę są związane z pierwotną patologią i (lub) stosowanym leczeniem przeciwpadaczkowym. W badaniu zonisamidu kontrolowanym grupą placebo, przeprowadzonym w grupie dzieci i młodzieży, odsetek pacjentów z upośledzeniem procesów poznawczych był większy w grupie otrzymującej zonisamid, niż w grupie placebo.

Substancje pomocnicze

Kapsułki twarde Zonegran 100 mg zawierają żółty barwnik (żółcień pomarańczową FCF, E110) oraz czerwony barwnik (czerwień allura AC, E129), które mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ produktu Zonegran na enzymy cytochromu P-450

W badaniach *in vitro* z użyciem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazano brak hamowania lub niewielkie (<25%) hamowanie aktywności izoenzymów cytochromu P-450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4), gdy stężenie zonisamidu było co najmniej dwukrotnie większe niż

istotne klinicznie stężenie niezwiązanego leku w surowicy. Tak więc można przyjąć, że Zonegran nie wpływa na parametry farmakokinetyczne innych produktów leczniczych za pośrednictwem cytochromu P-450, co wykazano w warunkach *in vivo* dla karbamazepiny, fenytoiny, etynyloestradiolu i dezypraminy.

Możliwy wpływ produktu Zonegran na działanie innych produktów leczniczych

Produkty lecznicze przeciwpadaczkowe

U pacjentów z padaczką podawanie produktu Zonegran prowadzące do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym nie powodowało istotnego klinicznie oddziaływania farmakokinetycznego na karbamazepinę, lamotryginę, fenytoinę ani walproinian sodu.

Doustne środki antykoncepcyjne

W badaniach klinicznych z udziałem zdrowych ochotników podawanie produktu Zonegran prowadzące do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym nie wpływało na stężenie w surowicy etynyloestradiolu ani noretysteronu, wchodzących w skład złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

Inhibitory anhidrazy węglanowej

Należy zachować ostrożność stosując u dorosłych pacjentów produkt Zonegran równocześnie z inhibitorami anhidrazy węglanowej, takimi jak topiramatem oraz acetazolamid, ponieważ dostępne niepełne dane nie pozwalają wykluczyć interakcji farmakodynamicznych (patrz punkt 4.4).

Produktu Zonegran nie należy stosować u dzieci jednocześnie z innymi inhibitorami anhidrazy węglanowej, np. topiramatem lub acetazolamidem (patrz punkt 4.4 Dzieci i młodzież).

Substrat glikoproteiny P (P-gp)

W badaniu *in vitro* wykazano, że zonisamid jest słabym inhibitorem P-gp (produkt genu MDR1); wartość stężenia hamującego IC₅₀ wynosi 267 µmol/l. Zatem zonisamid może teoretycznie wpływać na farmakokinetykę substancji będących substratami P-gp. Należy zachować ostrożność rozpoczynając lub kończąc leczenie zonisamidem, jak również podczas zmiany dawkowania zonisamidu u pacjentów otrzymujących także inne produkty lecznicze, które są substratami P-gp (np. digoksyna, chinidyna).

Możliwy wpływ produktów leczniczych na produkt Zonegran

W badaniach klinicznych nie stwierdzono, by leczenie skojarzone z lamotryginą wpływało na parametry farmakokinetyczne zonisamidu. Ponieważ jednoczesne stosowanie produktu Zonegran i innych produktów leczniczych indukujących kamieć moczową może zwiększać ryzyko powstania kamieni nerkowych, należy unikać jednoczesnego podawania tego typu produktów leczniczych.

Zonisamid jest częściowo metabolizowany przez enzym CYP3A4 (rozkład redukcyjny) oraz dodatkowo przez N-acetylotransferazy i przez sprzężanie z kwasem glukuronowym. Dlatego substancje, które mogą indukować lub hamować aktywność tych enzymów mogą wpływać na właściwości farmakokinetyczne zonisamidu w sposób opisany poniżej.

- Indukcja enzymatyczna. U pacjentów z padaczką, otrzymujących produkty indukujące izoenzym CYP3A4, np. fenytoinę, karbamazepinę i fenobarbital, ekspozycja na zonisamid jest mniejsza. Nie wydaje się, by ten efekt był istotny klinicznie w przypadku dołączenia produktu Zonegran do stosowanego już schematu leczenia. Niemniej jednak, stężenie zonisamidu może ulec zmianie, jeżeli do schematu leczenia dodaje się, odstawia lub modyfikuje dawkę leków przeciwpadaczkowych, lub innych leków powodujących indukcję izoenzymu CYP3A4. Może być konieczne dostosowanie dawkowania produktu Zonegran. Ryfampicyna jest silnym induktorem izoenzymu CYP3A4. Jeżeli zachodzi konieczność terapii skojarzonej, należy prowadzić ściśle monitorowanie stanu pacjenta i, w razie potrzeby, dostosować dawkę produktu Zonegran oraz innych substratów izoenzymu CYP3A4.

- Inhibicja izoenzymu CYP3A4: Na podstawie danych klinicznych uważa się, że znane swoiste lub nieswoiste inhibitory izoenzymu CYP3A4 nie wywierają istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetyczne parametry ekspozycji na zonisamid. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu ketokonazolu (400 mg/dobę) ani cymetydyny (1200 mg/dobę) po osiągnięciu stężenia w stanie stacjonarnym na parametry farmakokinetyczne zonisamidu podawanego w dawce pojedynczej u zdrowych ochotników. Tak więc w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Zonegran i inhibitorów izoenzymu CYP3A4 zwykle nie ma konieczności modyfikacji dawkowania produktu Zonegran.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Zonegran i do jednego miesiąca po okresie leczenia.

Nie wolno stosować produktu leczniczego Zonegran u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji, chyba że jest to ewidentnie konieczne i tylko wtedy, gdy uważa się, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym leczone zonisamidem powinny otrzymać specjalistyczną poradę lekarską. Kobieta powinna być w pełni poinformowana i rozumieć możliwy wpływ produktu leczniczego Zonegran na płód. Przed rozpoczęciem leczenia należy omówić z pacjentką to ryzyko w odniesieniu do korzyści. U kobiety w wieku rozrodczym należy rozważyć wykonanie testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia zonisamidem. Kobiety planujące ciążę powinny skonsultować się ze swoim lekarzem specjalistą w celu ponownego zweryfikowania konieczności stosowania produktu leczniczego Zonegran i rozważenia innych opcji leczenia przed poczęciem dziecka i przed odstawieniem środków antykoncepcyjnych.

Tak jak w przypadku wszystkich leków przeciwpadaczkowych, należy unikać nagłego przerywania leczenia zonisamidem, ponieważ może to prowadzić do wystąpienia napadów drgawkowych z odstawienia, które mogą mieć poważne konsekwencje dla kobiety i nienarodzonego dziecka. U dzieci matek leczonych przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi ryzyko wystąpienia wad wrodzonych jest 2 do 3 razy większe niż w populacji ogólnej. Najczęściej zgłaszano rozszczep podniebienia, wady rozwojowe układu sercowo-naczyniowego oraz wady cewy nerwowej. Skojarzone leczenie przeciwpadaczkowe może się wiązać z większym ryzykiem wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych niż monoterapia.

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Zonegran u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). U ludzi ryzyko poważnych wad wrodzonych i zaburzeń neurorozwojowych nie jest znane.

Dane z badania rejestrowego sugerują zwiększenie odsetka dzieci o niskiej urodzeniowej masie ciała, urodzonych przedwcześnie lub dzieci małych, jak na swój wiek ciążowy. Ten wzrost wynosi od około 5% do 8% w przypadku dzieci o niskiej urodzeniowej masie ciała, od około 8% do 10% w przypadku dzieci urodzonych przedwcześnie oraz od około 7% do 12% w przypadku dzieci małych jak na swój wiek ciążowy, przy czym wszystkie wartości odnoszą się do danych dla dzieci matek leczonych lamotryginą w ramach monoterapii.

Nie wolno stosować produktu leczniczego Zonegran w okresie ciąży, chyba że jest to ewidentnie konieczne i tylko wtedy, gdy uważa się, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu. Jeżeli produkt Zonegran przepisany jest do przyjmowania w okresie ciąży, pacjentki należy szczegółowo

powinno być poinformować o jego potencjalnym szkodliwym wpływie na płód. Pacjentkom należy wówczas zalecić stosowanie minimalnych skutecznych dawek i ściśle monitorować stan chorych.

Karmienie piersią

Zonisamid przenika do mleka ludzkiego; jego stężenie w mleku jest podobne do stężenia w osoczu matki. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać podawanie produktu Zonegran. Ze względu na długi okres retencji zonisamidu w organizmie karmienie piersią można podjąć na nowo nie wcześniej niż po upływie jednego miesiąca po zakończeniu leczenia zonisamidem.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych, dotyczących wpływu zonisamidu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały zmiany parametrów płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponieważ jednak niektórzy pacjenci mogą odczuwać senność lub trudności z koncentracją, szczególnie w początkowej fazie leczenia bądź po zwiększeniu dawki, pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności podczas czynności wymagających skupienia uwagi, np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zonegran podawano ponad 1200 pacjentom uczestniczącym w badaniach klinicznych, z czego ponad 400 otrzymywało Zonegran przez co najmniej 1 rok. Ponadto zgromadzono liczne dane po wprowadzeniu leku do obrotu w Japonii od 1989 roku i w USA od 2000 roku.

Należy pamiętać, że produkt Zonegran to pochodna benzizoksazolu, która zawiera grupę sulfonamidową. Ciężkie działania niepożądane o podłożu immunologicznym, związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających grupę sulfonamidową, obejmują wysypkę, reakcje alergiczne i ciężkie zaburzenia hematologiczne, w tym niedokrwistość aplastyczną. W bardzo rzadkich przypadkach reakcje te mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.4).

W kontrolowanych badaniach dotyczących terapii wspomagającej, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: nadmierna senność, zawroty głowy i jądłowstręt. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w randomizowanym badaniu z grupą kontrolną, porównującym skuteczność monoterapii zonisamidem z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu, były: zmniejszenie stężenia wodorowęglanów, zmniejszenie łaknienia oraz zmniejszenie masy ciała. Częstość występowania znacznie zmniejszonego stężenia wodorowęglanów w surowicy (stężenie poniżej 17 mEq/l i obniżone o więcej niż 5 mEq/l) wynosiła 3,8%. Częstość występowania znacznego zmniejszenia masy ciała, o co najmniej 20%, wynosiła 0,7%.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Zonegran na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstości występowania podano zgodnie z następującym schematem:

Bardzo często	≥ 1/10
Często	≥ 1/100 do < 1/10
Niezbyt często	≥ 1/1 000 do < 1/100
Rzadko	≥ 1/10 000 do < 1/1 000

Bardzo rzadko < 1/10 000
 Nieznana nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Tabela 4 Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Zonegran zgłaszane w trakcie badań klinicznych dotyczących leczenia wspomagającego i po wprowadzeniu leku do obrotu

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie płuc Zakażenia układu moczowego	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Podbiegnięcia krwawe		Agranulocytoza Niedokrwistość aplastyczna Leukocytoza Leukopenia Powiększenie węzłów chłonnych Pancytopenia Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość		Zespół nadwrażliwości polekowej Wysypka polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt		Hipokaliemia	Kwasica metaboliczna Nerkowa kwasica cewkowa
Zaburzenia psychiczne	Pobudzenie Drażliwość Stany splątania Depresja	Labilność nastroju Zaburzenia lękowe Bezsennałość Zaburzenia psychotyczne	Złość Agresja Myśli samobójcze Próby samobójcze	Omamy
Zaburzenia układu nerwowego	Ataksja Zawroty głowy Zaburzenia pamięci Senność	Spowolnienie umysłowe (bradyfrenia) Zaburzenia uwagi Oczopląs Parestezje Zaburzenia mowy Drżenia mięśniowe	Drgawki	Niepamięć Śpiączka Duże napady padaczkowe Zespół miasteniczny Złośliwy zespół neuroleptyczny Stan padaczkowy
Zaburzenia oka	Podwójne widzenie			Jaskra zamykającego się kąta Ból oka Krótkowzroczność Niewyraźne widzenie Zmniejszenie ostrości widzenia

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Duszność Aspiracyjne zapalenie płuc Zaburzenia oddechowe Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha Zaparcia Biegunka Niestrawność Nudności	Wymioty	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zapalenie pęcherzyka żółciowego Kamica żółciowa	Uszkodzenie komórek wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd Łysienie		Brak pocenia Rumień wielopostaciowy Zespół Stevensa Johnsona Martwica toksyczno-rozplywna naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Kamica nerkowa	Kamień w drogach moczowych	Wodonercze Niewydolność nerek Nieprawidłowe wyniki badań moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie Objawy grypopodobne Gorączka Obrzęk obwodowy		
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów	Zmniejszenie masy ciała		Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				Udar cieplny

Poza opisanymi działaniami niepożądanymi w grupie osób otrzymujących Zonegran wystąpiły sporadyczne przypadki nagłych niewyjaśnionych zgonów pacjentów chorych na padaczkę (*Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients*, SUDEP).

Tabela 5 Działania niepożądane zgłaszane w randomizowanym badaniu z grupą kontrolną, porównującym skuteczność monoterapii zonisamidem z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA†)	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zakażenia układu moczowego Zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia Trombocytopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia	Hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne		Pobudzenie Depresja Bezsenność Labilność nastroju Lęk	Stany splątania Ostra psychoza Agresja Myśli samobójcze Omamy
Zaburzenia układu nerwowego		Ataksja Zawroty głowy Zaburzenia pamięci Senność Spowolnienie umysłowe (bradyfrenia) Zaburzenia uwagi Parestezje	Oczopląs Zaburzenia mowy Drżenia mięśniowe Drgawki
Zaburzenia oka		Podwójne widzenie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Zaburzenia oddechowe
Zaburzenia żołądka i jelit		Zaparcia Biegunka Niestrawność Nudności Wymioty	Ból w jamie brzusznej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zapalenie pęcherzyka żółciowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Świąd Siniaki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie Gorączka Drażliwość	

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA†)	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów	Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Nieprawidłowe wyniki badania moczu

† MedDRA wersja 13.1

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Zbiorcza analiza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u 95 osób w podeszłym wieku wykazała stosunkowo większą częstość zgłoszeń obrzęku obwodowego i świądu, w porównaniu do grupy osób dorosłych.

Analiza danych po wprowadzeniu leku do obrotu wskazuje na większą częstość występowania u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (w porównaniu z populacją ogólną), następujących zdarzeń: zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i zespół nadwrażliwości polekowej (DIHS).

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo profil działań niepożądanych zonisamidu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat był zgodny z profilem określonym dla osób dorosłych. W grupie 465 pacjentów zarejestrowanych w bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży (w tym dalszych 67 pacjentów w ramach kontynuacji kontrolowanego badania klinicznego) odnotowano 7 zgonów (1,5%, 14,6/1000 pacjento-lat): 2 przypadki *status epilepticus*, spośród których jeden był związany ze znaczną utratą masy ciała (10% w ciągu 3 miesięcy) u pacjenta z wcześniejszą niedowagą oraz związanym z tym zaprzestaniem przyjmowania leków; 1 przypadek urazu głowy/krwiaka oraz 4 zgony pacjentów z historią czynnościowych deficytów neurologicznych o różnym podłożu (2 przypadki posocznicy/niewydolności narządowej spowodowanej zapaleniem płuc, 1 przypadek nagłej nieoczekiwanej śmierci w padaczce (SUDEP) oraz 1 w wyniku urazu głowy). Ogółem, u 70,4% dzieci i młodzieży otrzymujących zonisamid w kontrolowanym badaniu lub w ramach kontynuacji badania, prowadzonej metodą otwartą, przynajmniej raz wystąpiło stężenie wodorowęglanów poniżej 22 mmol/l, wymagające leczenia. Okres utrzymywania się obniżonego stężenia wodorowęglanów był również długi (mediana wynosiła 188 dni).

Analiza zbiorcza danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących od 420 dzieci i młodzieży (183 w wieku od 6 do 11 lat oraz 237 w wieku od 12 do 16 lat, średni czas ekspozycji około 12 miesięcy) wykazała stosunkowo wyższą częstość zgłoszeń zapalenia płuc, odwodnienia, zmniejszonego pocenia się, nieprawidłowych wyników badań czynnościowych wątroby, zapalenia ucha środkowego, zapalenia gardła, zapalenia zatok, infekcji górnych dróg oddechowych, kaszlu, krwawienia z nosa, nieżyty nosa, bólu w jamie brzusznej, wymiotów, wysypki i egzemy oraz gorączki, w porównaniu do populacji dorosłych (głównie u dzieci w wieku poniżej 12 lat) oraz niską częstość występowania niepamięci, podwyższonego stężenia kreatyniny we krwi, powiększenia węzłów chłonnych oraz trombocytopenii. Częstość występowania zmniejszenia masy ciała o 10% lub więcej wynosiła 10,7% (patrz punkt 4.4). W niektórych przypadkach zmniejszenia masy ciała występowało opóźnienie w przejściu do kolejnego stadium w skali Tannera oraz w dojrzewaniu kości.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Odnotowano przypadki omyłkowego lub zamierzonego przedawkowania u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży. W niektórych przypadkach przedawkowanie przebiegało bezobjawowo, szczególnie jeśli niezwłocznie wywołano wymioty oraz wykonano płukanie żołądka. W innych przypadkach, po przedawkowaniu występowały objawy, takie jak senność, nudności, zapalenie błony śluzowej żołądka, oczopląs, drgawki kloniczne mięśni, śpiączka, bradykardia, zmniejszona wydolność nerek, niedociśnienie tętnicze i depresja oddechowa. Bardzo duże stężenie zonisamidu w osoczu (100,1 µg/ml) odnotowano po około 31 godzinach od przedawkowania przez pacjenta produktu Zonegran oraz klonazepamem; pacjent zapadł w śpiączkę i wystąpiła depresja oddechowa, jednak po pięciu dniach odzyskał przytomność i nie stwierdzono u niego trwałych następstw.

Leczenie

Nie są dostępne swoiste antidota w razie przedawkowania produktu Zonegran. W przypadku podejrzenia niedawnego przedawkowania może być wskazane opróżnienie żołądka przez płukanie lub wywołanie wymiotów, po właściwym zabezpieczeniu drożności dróg oddechowych. Zaleca się leczenie wspomagające oraz częste monitorowanie parametrów życiowych i dokładną obserwację. Ze względu na długi okres półtrwania w fazie eliminacji, działanie zonisamidu może się utrzymywać przez długi czas. Chociaż nie przeprowadzono formalnych badań hemodializy po przedawkowaniu, to jednak hemodializa zmniejszyła stężenie zonisamidu w osoczu u pacjenta z zaburzeniami czynności nerek i można rozważyć jej zastosowanie w razie przedawkowania, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX15

Zonisamid jest pochodną benzizoksazolu. Jest to lek o działaniu przeciwpadaczkowym wykazujący słabą aktywność anhidrazy węglanowej w warunkach *in vitro*. Struktura chemiczna leku nie wykazuje podobieństwa do struktury innych leków przeciwpadaczkowych.

Mechanizm działania

Mechanizm działania nie został w pełni wyjaśniony, niemniej jednak uważa się, że zonisamid działa na zależne od potencjału elektrycznego kanały sodowe oraz wapniowe, powodując przerwanie wyładowań neuronalnych i ograniczając rozprzestrzenianie wyładowań napadowych oraz przerywając następczą aktywność padaczkową. Zonisamid wykazuje również działanie modulacyjne na proces hamowania neuronalnego w układzie GABA-ergicznym.

Działanie farmakodynamiczne

Aktywność przeciwdrgawkową zonisamidu oceniano w różnorodnych układach doświadczalnych z zastosowaniem wielu gatunków zwierząt, u których występowały napady indukowane lub wrodzone.

Wyniki tych badań wskazują, że zonisamid charakteryzuje się szerokim spektrum przeciwpadaczkowym. Zonisamid zapobiega wystąpieniu napadów po zastosowaniu wstrząsu elektrycznego o maksymalnej energii, hamuje szerzenie się napadów, w tym rozprzestrzenianie się napadów z kory mózgowej do struktur podkorowych, oraz hamuje aktywność ognisk padaczkowych. W przeciwieństwie do fenytoiny i karbamazepiny zonisamid wykazuje bardziej wybiórcze działanie wobec ognisk napadowych w korze mózgowej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Monoterapia napadów częściowych przechodzących lub nieprzechodzących w napady uogólnione

Skuteczność zonisamidu stosowanego w monoterapii wykazano w badaniu równoważności terapii (*non-inferiority*) z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu, przeprowadzonym metodą grup równoległych, z podwójnie ślepą próbą, z udziałem 583 osób dorosłych z nowo rozpoznanymi napadami częściowymi z wtórnymi napadami uogólnionymi lub bez wtórnego uogólnienia napadów toniczno-klonicznych. Uczestników badania losowo przydzielano do grup otrzymujących karbamazepinę i zonisamid, przez okres nie dłuższy niż 24 miesiące, w zależności od odpowiedzi na leczenie. Uczestnikom badania zwiększano dawkowanie do docelowej dawki początkowej 600 mg karbamazepiny lub 300 mg zonisamidu. Uczestnikom, u których wystąpił napad, dawkę zwiększano do kolejnej dawki docelowej wynoszącej 800 mg karbamazepiny lub 400 mg zonisamidu. Jeśli napad się powtórzył, dawkę zwiększano do maksymalnej dawki docelowej 1200 mg karbamazepiny lub 500 mg zonisamidu. Badanym, u których napady nie wystąpiły w ciągu 26 tygodni stosowania dawki docelowej, nadal podawano lek w tej dawce przez kolejne 26 tygodni.

W tabeli poniżej przedstawiono główne wyniki badania:

Tabela 6 Wyniki badania skuteczności monoterapii Study 310

	Zonisamid	Karbamazepina		
n (populacja ITT)	281	300		
6-miesięczny okres bez napadów			Diff	CI _{95%}
Populacja PP *	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% ; 3,1%
Populacja ITT	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% ; 1,4%
≤4 napady w ciągu 3-miesięcznego okresu poprzedzającego badanie	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% ; 3,7%
>4 napady w ciągu 3-miesięcznego okresu poprzedzającego badanie	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% ; 5,6%
12-miesięczny okres bez napadów				
Populacja PP	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2% ; 1,5%
Populacja ITT	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1% ; 0,7%
≤4 napady w ciągu 3-miesięcznego okresu poprzedzającego badanie	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% ; 1,3%
>4 napady w ciągu 3-miesięcznego okresu poprzedzającego badanie	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% ; 17,4%

	Zonisamid	Karbamazepina		
n (populacja ITT)	281	300		
Rodzaj napadów (6-miesięczny okres bez napadów - populacja PP)				
Wszystkie częściowe	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% ; 0,0%
Częściowe proste	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% ; 14,7%
Częściowe złożone	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% ; -5,9%
Wszystkie uogólnione toniczno-kloniczne	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% ; 6,0%
Wtórnie uogólnione toniczno-kloniczne	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% ; 7,1%
Uogólnione toniczno-kloniczne	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% ; 10,5%

PP – populacja wyodrębniona zgodnie z protokołem badań (*ang. per protocol*); ITT – populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*ang. Intent to Treat*)

*Pierwszorzędowy punkt końcowy

Leczenie wspomagające napadów częściowych przechodzących lub nieprzechodzących w napady uogólnione u dorosłych

Skuteczność produktu Zonegran u dorosłych wykazano w 4 badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby przez okres do 24 tygodni, z dawkowaniem raz lub dwa razy na dobę. Wyniki badań wskazują, że średnie zmniejszenie częstości napadów częściowych zależy od wielkości dawki — podtrzymanie skuteczności uzyskuje się po zastosowaniu dawek 300-500 mg na dobę.

Dzieci i młodzież

Leczenie wspomagające napadów częściowych przechodzących lub nieprzechodzących w napady uogólnione u dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i starszych)

U dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i starszych) skuteczność zonisamidu wykazano w podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu obejmującym 207 pacjentów, u których czas trwania leczenia wynosił do 24 tygodni. W trakcie 12-tygodniowego okresu stosowania stabilnej dawki, u 50% pacjentów leczonych zonisamidem oraz u 31% pacjentów otrzymujących placebo, uzyskano redukcję częstości napadów o 50% lub więcej, w porównaniu do wartości wyjściowych.

Szczególne kwestie bezpieczeństwa, które ujawniły się w badaniach u dzieci i młodzieży, to: zmniejszenie łaknienia i masy ciała, zmniejszone stężenie wodorowęglanów, zwiększone ryzyko powstania kamieni nerkowych oraz odwodnienie. Wszystkie wymienione działania, a szczególnie zmniejszenie masy ciała, mogą mieć szkodliwy wpływ na wzrost i rozwój oraz mogą prowadzić do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia. Ogółem, dane dotyczące długoterminowego wpływu na wzrost i rozwój, są ograniczone.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym zonisamid ulega wchłanianiu niemal całkowicie. W większości przypadków maksymalne stężenie w surowicy lub osoczu występuje w ciągu 2-5 godzin od podania. Uważa się, że efekt pierwszego przejścia nie ma znaczenia dla metabolizmu leku. Ocenia się, że biodostępność bezwzględna wynosi około 100%. Wprawdzie pokarmy nie wpływają na biodostępność zonisamidu

podawanego doustnie, jednak mogą opóźnić osiągnięcie maksymalnego stężenia w osoczu lub surowicy.

Wartości AUC i C_{max} zonisamidu zwiększały się prawie liniowo po podaniu pojedynczej dawki w zakresie 100-800 mg i po podaniu wielokrotnym dawek w zakresie 100-400 mg raz na dobę. Wzrost tych wartości w stanie stacjonarnym było nieco większy od spodziewanego na podstawie dawki, prawdopodobnie na skutek wysycenia erytrocytów poprzez wiązanie się z nimi zonisamidu. Stan stacjonarny jest osiągany w ciągu 13 dni. Po podaniu dawki pojedynczej kumulacja była nieznacznie większa niż się spodziewano.

Dystrybucja

Zonisamid wiąże się w 40-50% z białkami ludzkiego osocza. W badaniach *in vitro* wykazano, że na proces wiązania nie wpływa obecność różnych produktów leczniczych o działaniu przeciwpadaczkowym (np. fenytoiny, fenobarbitalu, karbamazepiny oraz walproinianu sodu). Pozorna objętość dystrybucji u dorosłych wynosi około 1,1-1,7 l/kg mc., co wskazuje na rozległy proces dystrybucji zonisamidu w tkankach. Stosunek erytrocyty:osocze wynosi około 15 w przypadku małych stężeń i około 3 w przypadku większych stężeń.

Metabolizm

Zonisamid jest metabolizowany głównie na drodze redukcyjnego rozkładu pierścienia benzoksazolowego macierzystego leku, przez enzym CYP3A4, z wytworzeniem 2-sulfamoiiloacetylofenolu (SMAP), a także przez N-acetylację. Poza tym lek macierzysty i SMAP mogą podlegać glukuronizacji. Metabolity, niewykrywalne w osoczu, są pozbawione aktywności przeciwdrgawkowej. Brak dowodów świadczących o autoindukcji metabolizmu przez zonisamid.

Eliminacja

Pozorny klirens zonisamidu w stanie stacjonarnym po podaniu doustnym wynosi około 0,70 l/h, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 60 godzin, w przypadku braku substancji indukujących izoenzymu CYP3A4. Okres półtrwania w fazie eliminacji jest niezależny od dawki i nie ulega modyfikacji w przypadku wielokrotnego dawkowania. Wahania stężeń w surowicy lub osoczu w ciągu okresu dawkowania są niewielkie (<30%). Wydalanie metabolitów zonisamidu i niezmienionego leku zachodzi głównie z moczem. Klirens nerkowy niezmienionego zonisamidu jest stosunkowo niski, i wynosi około 3,5 ml/min; około 15-30% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej.

Liniowość lub nielineowość

Ekspozycja na zonisamid zwiększa się w czasie, aż do ustalenia się stanu stacjonarnego po około 8 tygodniach. Na podstawie porównania stężenia produktu leczniczego po przyjęciu takich samych dawek wydaje się, że u osób o większej masie ciała występowały mniejsze stężenia stacjonarne w surowicy, jednak nasilenie tego efektu jest prawdopodobnie stosunkowo niewielkie. Wiek (≥ 12 lat) oraz płeć, po uwzględnieniu masy ciała, nie wpływają w widoczny sposób na działanie zonisamidu u pacjentów z padaczką, w okresie stosowania stałej dawki leku. Nie ma potrzeby dostosowania dawki w przypadku stosowania innych leków przeciwpadaczkowych, w tym induktorów CYP3A4.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Zonisamid obniża średnią, 28-dniową częstość występowania napadów. Zmniejszenie częstości jest proporcjonalne (w sposób logarytmiczno-liniowy) do średniego stężenia zonisamidu.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek występowała dodatnia korelacja klirensu kreatyniny i klirensu nerkowego zonisamidu podawanego w pojedynczych dawkach. U osób z klirensiem kreatyniny <20 ml/min wartość AUC dla zonisamidu była wyższa o 35% (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono wyczerpujących badań właściwości farmakokinetycznych zonisamidu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Osoby w podeszłym wieku. Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic parametrów farmakokinetycznych między pacjentami młodymi (21-40 lat) i pacjentami w podeszłym wieku (65-75 lat).

Dzieci i młodzież (5-18 lat). Ograniczone dane wskazują, że parametry farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży, w których dawkowanie w stanie stacjonarnym wynosi 1, 7 lub 12 mg/kg mc., w dawkach podzielonych, są podobne jak u osób dorosłych (po uwzględnieniu masy ciała).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na psach, po ekspozycji podobnej jak stosowana w warunkach klinicznych, stwierdzono zmiany morfologiczne wątroby (powiększenie, zmianę zabarwienia na ciemnobrązowe, powiększenie hepatocytów umiarkowanego stopnia z obecnością ciałek blaszkowatych ułożonych koncentrycznie w cytoplazmie oraz wakuolizację cytoplazmy), świadczące o zwiększeniu metabolizmu. W badaniach klinicznych nie obserwowano podobnych zmian.

Nie stwierdzono działania genotoksycznego ani rakotwórczego zonisamidu.

Zonisamid podawany w okresie organogenezy w dawkach, które w osoczu samic osiągały stężenie mniejsze lub równe stężeniu terapeutycznemu u ludzi, powodował zaburzenia rozwojowe u myszy, szczurów i psów oraz obumieranie zarodków u małą.

W badaniu toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych u młodych szczurów, dla wartości ekspozycji podobnej do ekspozycji uzyskiwanej u dzieci otrzymujących maksymalną, zalecaną dawkę, obserwowano zmniejszenie masy ciała, zmiany histopatologiczne nerek oraz parametrów kliniczno-patologicznych, a także zmiany w zachowaniu. Zmiany histopatologiczne nerek oraz parametrów kliniczno-patologicznych uznano za związane z inhibicją anhidrazy węglanowej przez zonisamid. W warunkach takiego dawkowania zmiany te ustępowały w okresie zdrowienia. Po większych dawkach (ekspozycja ogólnoustrojowa 2 do 3 razy wyższa w porównaniu do ekspozycji terapeutycznej) efekty histopatologiczne w obrębie nerek były bardziej nasilone i tylko częściowo przemijające. Większość działań niepożądanych stwierdzanych u młodych szczurów była podobna do tych, które obserwowano w badaniu toksyczności dawek wielokrotnych zonisamidu u dorosłych szczurów, jednak obecność mas szklanych w kłębuszkach nerkowych oraz przejściowy rozrost komórek obserwowano wyłącznie u młodych szczurów. W warunkach wyższego dawkowania u młodych szczurów wykazano spowolnienie wzrostu, obniżenie zdolności uczenia się oraz parametrów rozwojowych. Efekty te uznano za prawdopodobnie związane ze zmniejszeniem masy ciała i nasileniem działań farmakologicznych zonisamidu podawanego w maksymalnej tolerowanej dawce.

U szczurów obserwowano zmniejszenie liczby ciałek żółtych oraz miejsc implantacji po ekspozycji odpowiadającej maksymalnej dawce terapeutycznej u ludzi; nieregularne cykle rujowe i zmniejszenie liczby żywych płodów występowały po ekspozycji trzykrotnie wyższej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna

Olej roślinny uwodorniony (sojowy)

Sodu laurylosiarczan

Skład otoczki kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Czerwień Allura AC (E129)

Żółcień pomarańczowa FCF (E110)

Szelak

Glikol propylenowy

Potasu wodorotlenek

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PCV/PVDC/aluminium, opakowania zawierające 28, 56, 84, 98 i 196 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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 WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	10/03/2005
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:	21/12/2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dołączona do opakowania produktu leczniczego musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

☐ Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zonegran 25 mg, kapsułki, twarde
zonisamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 25 mg zonisamidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Olej roślinny uwodorniony (sojowy)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 kapsułek twardech
28 kapsułek twardech
56 kapsułek twardech
84 kapsułki twarde

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO
ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zonegran 25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zonegran 25 mg kapsułki, twarde
zonisamid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amdipharm

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zonegran 50 mg, kapsułki, twarde
zonisamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg zonisamidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Olej roślinny uwodorniony (sojowy)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 kapsułek twardych
28 kapsułek twardych
56 kapsułek twardych
84 kapsułki twarde

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO
ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zonegran 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zonegran 50 mg, kapsułki, twarde
zonisamid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amdipharm

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zonegran 100 mg, kapsułki, twarde
zonisamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg zonisamidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również olej roślinny uwodorniony (sojowy), żółcień pomarańczową FCF (E110) oraz czerwień Allura AC (E129). Dodatkowe informacje przedstawiono w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 kapsułek twardych
56 kapsułek twardych
84 kapsułki twarde
98 kapsułek twardych
196 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO
ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zonegran 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zonegran 100 mg, kapsułki, twarde
zonisamid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amdipharm

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Zonegran 25 mg, 50 mg oraz 100 mg kapsułki, twarde zonisamid

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zonegran i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Zonegran
3. Jak przyjmować lek Zonegran
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zonegran
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zonegran i w jakim celu się go stosuje.

Zonegran zawiera substancję czynną zonisamid i stosowany jest jako lek przeciwpadaczkowy.

Zonegran jest stosowany w leczeniu drgawek wyzwalanych w jednej części mózgu (napady częściowe), które mogą (lub nie) przechodzić w napady wyzwalane w całym mózgu (napady wtórnie uogólnione).

Zonegran można stosować:

- jako jedyny lek w leczeniu drgawek u dorosłych.
- z innymi lekami przeciwpadaczkowymi w leczeniu drgawek u dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Zonegran

Kiedy nie przyjmować leku Zonegran:

- jeśli pacjent ma uczulenie na zonisamid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma uczulenie na sulfonamidy, do których należą antybiotyki sulfonamidowe, diuretyki tiazydowe oraz leki przeciwcukrzycowe zawierające sulfonylomocznik;
- jeśli pacjent ma uczulenie na orzeszki ziemne lub soję, nie może stosować tego produktu leczniczego.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Zonegran należy do grupy leków określaných jako sulfonamidy, które mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne, ciężkie wysypki skórne i zaburzenia składu krwi; w bardzo rzadkich przypadkach reakcje te mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4. Możliwe działania niepożądane).

Stosowanie leku Zonegran wiąże się występowaniem ciężkich wysypek, w tym zespołu Stevensa-Johnsona.

Stosowanie leku Zonegran może doprowadzić do dużego stężenia amoniaku we krwi, co może prowadzić do zmiany czynności mózgu, zwłaszcza jeśli pacjent przyjmuje także inne leki, które mogą zwiększyć stężenie amoniaku (na przykład kwas walproinowy), ma zaburzenie genetyczne powodujące akumulację zbyt dużej ilości amoniaku w organizmie (zaburzenie cyklu mocznikowego) lub ma problemy z wątrobą. Jeśli pacjent będzie odczuwać nietypową senność lub splątanie, należy natychmiast powiadomić lekarza.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Zonegran należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeżeli:

- pacjent ma mniej niż 12 lat, ponieważ u dzieci występuje zwiększone ryzyko *zmniejszenia pocenia się, udaru cieplnego, zapalenia płuc oraz problemów z wątrobą*. Nie zaleca się stosowania leku Zonegran u dzieci w wieku poniżej 6 lat;
- pacjent jest w podeszłym wieku; może być konieczne dostosowanie dawki leku Zonegran, a podczas jego stosowania u osób tych mogą częściej występować reakcje alergiczne, ciężkie wysypki skórne, obrzęki stóp i nóg oraz świąd (patrz punkt 4, Możliwe działania niepożądane);
- pacjent ma problemy z wątrobą, gdyż może być konieczne dostosowanie dawki leku Zonegran;
- pacjent ma choroby oczu, takie jak jaskra;
- pacjenta ma problemy z nerkami, gdyż może być konieczne dostosowanie dawki leku Zonegran;
- pacjent w przeszłości cierpiał na kamicę nerkową, gdyż istnieje zwiększone ryzyko powstawania nowych kamieni nerkowych. **Aby zmniejszyć ryzyko kamicy nerkowej, należy pić odpowiednio dużo wody;**
- pacjent przebywa stale lub tymczasowo w gorącym klimacie. Zonegran może zmniejszać ilość wydzielanego potu, co może powodować zwiększenie temperatury ciała. **Aby zmniejszyć ryzyko przegrzania, należy pić odpowiednio dużo wody i przebywać w chłodzie;**
- pacjent ma niedowagę lub bardzo schudł, gdyż lek Zonegran może powodować dalsze zmniejszenie masy ciała. Może to wymagać obserwacji stanu pacjenta, dlatego należy o tym poinformować lekarza,
- pacjentka jest w ciąży lub może zająć w ciążę (więcej informacji w punkcie „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność”).

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy powiadomić lekarza przed rozpoczęciem przyjmowania leku Zonegran.

Dzieci i młodzież

Należy porozmawiać z lekarzem o następujących zagrożeniach:

Zapobieganie przegrzaniu i odwodnieniu u dzieci

Lek Zonegran może u dzieci ograniczyć pocenie się i spowodować przegrzanie, które, nieleczone, może doprowadzić do uszkodzenia mózgu i śmierci dziecka. Największe zagrożenie dla dzieci występuje zwłaszcza w trakcie upałów.

Gdy dziecko przyjmuje lek Zonegran:

- należy unikać przegrzania dziecka, zwłaszcza w czasie upałów
- dziecko musi unikać intensywnych ćwiczeń fizycznych, zwłaszcza w trakcie upałów
- należy podawać dziecku duże ilości zimnej wody do picia
- nie wolno podawać dziecku następujących leków: inhibitorów anhidrazy węglanowej (takich jak topiramata i acetazolamid) oraz cholinolitycznych produktów leczniczych (takich jak klomipramina, hydroksyzyna, difenhydramina, haloperydol, imipramina i oksybutynina).

Jeśli skóra dziecka jest bardzo gorąca, a przy tym dziecko słabo się poci lub nie poci się wcale lub występują u niego objawy splątania i ma skurcze mięśni, lub u dziecka występuje przyspieszone bicie serca oraz przyspieszony oddech:

- należy przenieść dziecko w chłodne, zacienione miejsce
- należy schładzać skórę dziecka chłodną (nie zimną) wodą
- należy podać dziecku do picia zimną wodę
- zwrócić się o natychmiastową pomoc medyczną.

- masa ciała: należy co miesiąc ważyć dziecko i jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, jeżeli dziecko nie przybiera wystarczająco na wadze. Nie zaleca się stosowania leku Zonegran u dzieci z niedowagą lub małym apetytem; lek należy stosować ostrożnie u dzieci o masie ciała mniejszej niż 20 kg.
- podwyższona kwasowość krwi oraz kamienie nerkowe: ryzyko można zmniejszyć, dopilnowując aby dziecko przyjmowało odpowiednie ilości wody i nie stosowało jednocześnie jakichkolwiek innych leków, które mogą powodować powstawanie kamieni nerkowych (patrz Lek Zonegran a inne leki). Lekarz prowadzący będzie monitorował stężenie wodorowęglanów we krwi dziecka oraz stan nerek (patrz również punkt 4).

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 6 lat, ponieważ nie wiadomo, czy w tej grupie wiekowej potencjalne korzyści przewyższają ryzyko.

Lek Zonegran a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które są wydawane bez recepty.

- Należy zachować ostrożność stosując lek Zonegran u dorosłych przyjmujących leki powodujące powstawanie kamieni nerkowych, takie jak topiramata lub acetazolamid. Nie zaleca się stosowania takiego połączenia u dzieci.
- Lek Zonegran może powodować wzrost stężenia we krwi leków, takich jak digoksyna i chinidyna, i w związku z tym konieczne może być zmniejszenie dawki tych leków.
- Inne leki, takie jak fenytoina, karbamazepina, fenobarbital oraz ryfampicyna, mogą obniżać stężenie leku Zonegran we krwi i w związku z tym konieczne może być dostosowanie dawki leku Zonegran.

Stosowanie leku Zonegran z jedzeniem i pićm

Zonegran można przyjmować niezależnie od posiłków.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, musi stosować odpowiednią metodę zapobiegania ciąży podczas przyjmowania leku Zonegran oraz przez jeden miesiąc po zakończeniu leczenia.

Jeśli pacjentka planuje ciążę, przed zaprzestaniem stosowania antykoncepcji i zanim zajdzie w ciążę powinna porozmawiać z lekarzem o możliwości zmiany leczenia na inne odpowiednie. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży, powinna natychmiast powiedzieć o tym swojemu lekarzowi. Nie należy przerywać leczenia bez omówienia tego ze swoim lekarzem.

Stosowanie leku Zonegran podczas ciąży jest dopuszczalne wyłącznie za zgodą lekarza. W badaniach wykazano zwiększone ryzyko wad wrodzonych u dzieci kobiet stosujących leki przeciwpadaczkowe. Ryzyko wystąpienia wad wrodzonych lub zaburzeń neurorozwojowych (problemów z rozwojem mózgu) u dziecka, którego matka w czasie ciąży stosowała lek Zonegran, jest nieznane. W pewnym badaniu wykazano, że dzieci matek, które stosowały zonisamid będąc w ciąży, były mniejsze niż oczekiwano dla ich wieku po urodzeniu, niż dzieci matek leczonych samą tylko lamotryginą (w monoterapii). Należy koniecznie uzyskać pełne informacje na temat zagrożeń i korzyści związanych z leczeniem padaczki w okresie ciąży zonisamidem.

Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania leku Zonegran i przez jeden miesiąc po zakończeniu leczenia.

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu zonisamidu na płodność u ludzi. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały zmiany parametrów płodności.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Zonegran może wpływać na koncentrację, szybkość reakcji i odpowiedzi na bodźce, może także powodować uczucie senności, szczególnie na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki. Jeśli lek Zonegran powoduje u pacjenta wymienione objawy, należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Zonegran

Lek Zonegran zawiera żółcień pomarańczową FCF (E110) oraz czerwień Allura AC (E129)

Kapsułki twarde Zonegran 100 mg zawierają żółty (żółcień pomarańczową FCF, E110) oraz czerwony barwnik (czerwień Allura AC, E129), które mogą powodować reakcje alergiczne.

Lek Zonegran zawiera olej sojowy. Nie stosować w razie stwierdzonej nadwrażliwości na orzeszki ziemne albo soję.

3. Jak przyjmować lek Zonegran

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawka zalecana do stosowania u dorosłych

W przypadku stosowania leku Zonegran jako jedyne leku

- Dawka początkowa to 100 mg, przyjmowana raz na dobę.
- Dawka może być zwiększana co 1-2 tygodnie, maksymalnie o 100 mg.
- Zalecana dawka wynosi 300 mg raz na dobę.

W przypadku stosowania leku Zonegran z innymi lekami przeciwpadaczkowymi

- Dawka początkowa to 50 mg na dobę, przyjmowana w dwóch równych dawkach podzielonych po 25 mg.
- Dawka może być zwiększana co 1-2 tygodnie, maksymalnie o 100 mg.
- Zalecana dawka dobową wynosi od 300 mg do 500 mg.

- U niektórych osób skuteczne są mniejsze dawki. Jeżeli pacjent odczuwa działania niepożądane, jest w podeszłym wieku lub ma chore nerki lub wątrobę, dawka może być zwiększana w dłuższych odstępach czasu.

Stosowanie u dzieci (w wieku od 6 do 11 lat) i młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) o masie ciała przynajmniej 20 kg:

- Dawka początkowa to 1 mg na kilogram masy ciała, przyjmowana raz na dobę.
- Dawkę tę można zwiększać o 1 mg na kilogram masy ciała, w odstępie jednego do dwóch tygodni.
- Zalecana dawka dobową to 6 do 8 mg na kilogram u dziecka o masie ciała do 55 kg lub 300 do 500 mg u dziecka o masie powyżej 55 kg (stosuje się mniejszą dawkę), przyjmowana raz na dobę.

Przykład: dziecko o masie ciała 25 kg powinno otrzymywać dawkę 25 mg raz na dobę w pierwszym tygodniu; następnie należy zwiększyć dawkę dobową o 25 mg na początku każdego kolejnego tygodnia, do uzyskania dawki dobowej pomiędzy 150 a 200 mg.

Jeżeli pacjent ma wrażenie, że działanie leku Zonegran jest za silne lub za słabe, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Kapsułki leku Zonegran należy połykać w całości popijając wodą.
- Nie rozgryzać kapsułek.
- Lek Zonegran przyjmować raz lub dwa razy na dobę, zgodnie z zaleceniami lekarza.
- Jeżeli lek Zonegran zażywa się dwa razy na dobę, połowę dawki dobowej należy przyjąć rano, a połowę wieczorem.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Zonegran

Jeżeli pacjent zażył większą ilość leku Zonegran niż powinien, należy bezzwłocznie poinformować opiekuna (członka rodziny bądź przyjaciela), lekarza prowadzącego lub farmaceutę, zgłosić się na oddział ratunkowy bądź na izbę przyjęć najbliższego szpitala, zabierając ze sobą produkt Zonegran. Pacjent może stać się senny i stracić przytomność. Pacjent może również mieć nudności, ból brzucha, drgania mięśni, ruchy gałki ocznej, czuć się słabo, mieć obniżone tętno, duszność i obniżoną czynność nerek. Nie należy podejmować prób prowadzenia pojazdów.

Pominięcie przyjęcia leku Zonegran

- Jeżeli pacjent zapomni zażyć dawkę leku, nie powinien się martwić, tylko zażyć kolejną dawkę o zwykłej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Zonegran

- Lek Zonegran jest przeznaczony do długotrwałego stosowania. Nie należy zmniejszać dawki ani przerywać leczenia, chyba że zalecił to lekarz.
- Jeśli lekarz zaleci przerwanie stosowania leku Zonegran, dawka będzie zmniejszana stopniowo, aby zmniejszyć ryzyko dalszych napadów.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Zonegran należy do grupy leków określanych jako sulfonamidy, które mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne, ciężkie wysypki skórne i zaburzenia składu krwi; w bardzo rzadkich przypadkach te reakcje mogą prowadzić do zgonu.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeżeli u pacjenta:

- występują trudności w oddychaniu, obrzęk twarzy, warg lub języka bądź silna reakcja skórna; ponieważ te objawy mogą wskazywać na ciężką reakcję alergiczną;
- występują objawy przegrzania – wysoka temperatura ciała przy niewielkim poceniu się lub braku pocenia, przyspieszone bicie serca oraz przyspieszony oddech, skurcze mięśni oraz uczucie splątania;
- występują myśli o samouszkodzeniu lub samobójstwie. U niewielkiej liczby osób otrzymujących leki przeciwpadaczkowe, np. ZONEGRAN, występowały myśli o samouszkodzeniu lub samobójstwie;
- występuje ból mięśni lub uczucie osłabienia; ponieważ te objawy mogą wskazywać na rozpad komórek mięśniowych, który może prowadzić do zaburzenia czynności nerek;
- wystąpi nagły ból pleców lub żołądka, ból lub krwawienie podczas oddawania moczu, ponieważ te objawy mogą wskazywać na obecność kamieni nerkowych;
- wystąpią zaburzenia widzenia, takie jak ból oka lub niewyraźne widzenie podczas przyjmowania ZONEGRANU.

Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta:

- na skórze wystąpi niewyjaśniona wysypka, ponieważ ten objaw może poprzedzać ciężką wysypkę lub złuszczenie się naskórka;
- wystąpi nietypowe zmęczenie, gorączka, ból gardła, powiększenie węzłów chłonnych lub skłonność do powstawania siniaków, ponieważ te objawy mogą świadczyć o zaburzeniach krwi;
- wystąpią objawy podwyższonego stężenia wodorowęglanów we krwi – bóle głowy, senność, duszność i utrata apetytu; konieczne może być obserwowanie lub leczenie tych objawów.

Lekarz może zdecydować o przerwaniu stosowania leku ZONEGRAN.

Działania niepożądane jakie wywołuje lek ZONEGRAN są najczęściej łagodne, występują w pierwszym miesiącu leczenia i zwykle zanikają w jego trakcie. U dzieci w wieku 6-17 lat działania niepożądane były takie same, jak działania opisane poniżej, z wyjątkiem: zapalenia płuc, odwodnienia, zmniejszonego pocenia (częste) oraz nieprawidłowej aktywności enzymów wątrobowych (niezbyt częste).

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10):

- pobudzenie, drażliwość, dezorientacja, depresja;
- nieprawidłowa koordynacja mięśniowa, zawroty głowy, zaburzenia pamięci, senność, podwójne widzenie;
- utrata apetytu, obniżenie stężenia wodorowęglanów we krwi (wodorowęglany zapobiegają zbyt kwaśnemu odczynowi krwi).

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10):

- zaburzenia snu, dziwaczne lub niecodzienne myśli, uczucie lęku lub silne emocje;
- spowolnienie myśli, trudności w koncentracji, zaburzenia mowy, zaburzenia czucia skórniego (uczucie mrowienia i drętwienia), drżenia mięśni, mimowolne ruchy gałek ocznych;
- kamica nerkowa;
- wysypki skórne, świąd, reakcje alergiczne, gorączka, zmęczenie, objawy grypopodobne, wypadanie włosów;
- podbiegnięcia krwawe (niewielkie wylewy krwi pod skórę z uszkodzonych skórnych naczyń krwionośnych);
- zmniejszenie masy ciała, nudności, niestrawność, ból żołądka, biegunka, zaparcia;
- obrzęk stóp i nóg.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100):

- gniew, agresja, myśli samobójcze, próby samobójcze;
- wymioty;
- zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa;
- kamica układu moczowego;
- zakażenie / zapalenie płuc i zakażenia dróg moczowych;

- zmniejszenie stężenia potasu we krwi, drgawki/napady padaczkowe.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10 000):

- omamy, utrata pamięci, śpiączka, złośliwy zespół neuroleptyczny (niemożność poruszania się, pocenie się, gorączka, nietrzymanie kału i moczu), stan padaczkowy (powtarzające lub przedłużające się napady padaczkowe);
- zaburzenia oddychania, duszność, zapalenie płuc;
- zapalenie trzustki (silny ból brzucha lub pleców);
- choroby wątroby, niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (kreatynina jest produktem przemiany materii w prawidłowych warunkach wydalany przez nerki);
- ciężkie wysypki lub złuszczenie się naskórka (wysypce może towarzyszyć złe samopoczucie lub gorączka);
- rozpad mięśni (pacjent może odczuwać ból lub osłabienie mięśni), który może prowadzić do chorób nerek;
- obrzęk węzłów chłonnych, zaburzenia składu krwi (zmniejszenie liczby komórek krwi, które może wzmacniać ryzyko zakażenia, powodować błąd skóry, uczucie zmęczenia, gorączkę i łatwe powstawanie siniaków);
- zmniejszenie pocenia się, przegrzanie organizmu;
- jaskra, związana z zatrzymaniem płynu w oku co powoduje zwiększenie ciśnienia wewnątrz oka.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zonegran

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po napisie: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie stosować tego leku, jeżeli zauważy się jakiegokolwiek uszkodzenie kapsułek, blistra lub pudełka tekturowego albo jakiegokolwiek oznaki rozkładu leku. Należy zwrócić opakowanie farmaceutyczne.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zonegran

Substancją czynną leku Zonegran jest zonisamid.

Kapsułki twarde Zonegran 25 mg zawierają 25 mg zonisamidu, kapsułki twarde Zonegran 50 mg zawierają 50 mg zonisamidu, kapsułki twarde Zonegran 100 mg zawierają 100 mg zonisamidu.

- Pozostałe składniki kapsułek: celuloza mikrokrystaliczna, olej roślinny uwodorniony (sojowy) i sodu laurylosiarczan.

- Skład otoczki kapsułki: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), szelak, glikol propylenowy, potasu wodorotlenek, żelaza tlenek czarny (E172). Ponadto otoczka kapsułek 100 mg zawiera barwniki - żółcień pomarańczową FCF (E110) i czerwień Allura (E129).

Ważne informacje o składnikach leku: żółcień pomarańczowej FCF (E110), czerwieni Allura AC (E129) oraz oleju roślinnym uwodornionym (sojowym), patrz punkt 2.

Jak wygląda lek Zonegran i co zawiera opakowanie

- Zonegran 25 mg kapsułki twarde mają biały nieprzejrzysty korpus i białe nieprzejrzyste wieczko z nadrukowanym czarnym napisem „ZONEGRAN 25”.
- Zonegran 50 mg kapsułki twarde mają biały, nieprzejrzysty korpus i szare nieprzejrzyste wieczko z nadrukowanym czarnym napisem „ZONEGRAN 50”.
- Zonegran 100 mg kapsułki twarde mają biały nieprzejrzysty korpus i czerwone nieprzejrzyste wieczko z nadrukowanym czarnym napisem „ZONEGRAN 100”.

Zonegran w kapsułkach jest pakowany w blistry dostarczane w opakowaniach zawierających:

- 25 mg: 14, 28, 56 i 84 kapsułek,
- 50 mg: 14, 28, 56 i 84 kapsułek,
- 100 mg: 28, 56, 84, 98 i 196 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

SKYEPHARMA PRODUCTION S.A.S.

Zone Industrielle Chesnes Ouest,
55 rue du Montmurier,
SAINT QUENTIN FALLAVIER,
38070, FRANCJA

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

CENTRE SPECIALITES
PHARMACEUTIQUES
Tél: 01.47.04.80.46

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Amdipharm Limited
Tel: +39 02 600 630 37

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

Amdipharm Limited
+44 (0) 208 588 9131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Aneks IV

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji zonisamid, wnioski naukowe są następujące:

„Stosowanie w ciąży” zonisamidu stanowi istotne ryzyko. Zonisamidu nie wolno stosować w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji, chyba że jest to bezwzględnie konieczne i tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści zostaną uznane za uzasadniające ryzyko dla płodu. Dane kliniczne dotyczące ryzyka wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych i zaburzeń neurorozwojowych związanych ze stosowaniem zonisamidu w czasie ciąży są bardzo ograniczone i ryzyko to pozostaje nieznane. Aktualne druki informacyjne wskazują, że ryzyko stosowania zonisamidu podczas ciąży u ludzi jest nieznane, jednak nie odnosi się konkretnie do ryzyka wrodzonych wad rozwojowych i zaburzeń neurorozwojowych. Uważa się, że druki informacyjne powinny jasno przekazywać aktualną dostępną wiedzę naukową dotyczącą tych potencjalnych zagrożeń, aby zapewnić pracownikom służby zdrowia i pacjentkom odpowiednie informacje o tym, co aktualnie wiadomo na temat zagrożeń związanych ze stosowaniem leku podczas ciąży. Ponadto, środki ograniczania ryzyka związane ze stosowaniem leku u kobiet w wieku rozrodczym i kobiet w ciąży, przedstawione w drukach informacyjnych, wymagają zmiany. Biorąc pod uwagę konieczność stosowania przez kobiety w wieku rozrodczym skutecznej antykoncepcji przez cały okres leczenia oraz niepewność co do ryzyka dla płodu, związanego ze stosowaniem leku w czasie ciąży, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć wykonanie u pacjentki testu ciążowego w celu wykluczenia ciąży, tak jak jest to zalecane w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych. Dodatkowo, w drukach informacyjnych należy wyraźnie zaznaczyć, że ponowna ocena leczenia przeciwpadaczkowego powinna mieć miejsce przed poczęciem dziecka i przed zaprzestaniem stosowania antykoncepcji. Jednocześnie w drukach informacyjnych powinna być jasno wyrażona konieczność pilnej oceny pacjentki przez lekarza prowadzącego w razie podejrzenia lub potwierdzenia ciąży. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających zonisamid powinny zostać odpowiednio zmienione.

CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi sformułowanymi przez komitet PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących zonisamidu CHMP uznał, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) zonisamid pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.