

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zonegran 25 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 25 mg zonisamidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tvrdá kapsula obsahuje 0,75 mg hydrogenovaného rastlinného oleja (zo sójových bôbov).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Biele matné telo a biele matné viečko s vytlačeným čiernym nápisom "ZONEGRAN 25".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zonegran je indikovaný ako:

- monoterapia v liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých s novodiagnostikovanou epilepsiou (pozri časť 5.1);
- prídavná liečba pri liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a viac.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie – dospelí

Zvyšovanie a udržiavanie dávky

Zonegran sa môže užívať ako monoterapia alebo sa môže pridať k existujúcej liečbe u dospelých. Dávka sa má titrovať na základe klinického účinku. Odporúčané zvýšenia a udržiavacie dávky sú uvedené v tabuľke 1. Niektorí pacienti, najmä tí, ktorí neužívajú induktory CYP3A4, môžu reagovať na nižšie dávky.

Vysadenie

Ak sa má liečba Zonegranom ukončiť, jeho vysadzovanie musí byť postupné (pozri časť 4.4). V klinických štúdiách s dospelými pacientmi sa dávka znižovala o 100 mg v týždňových intervaloch so súbežnou úpravou dávok iného antiepileptika (ak to bolo potrebné).

Tabuľka 1 Dospelí – odporúčané zvýšenia dávky a udržiavací režim

Liečebný režim	Titračná fáza			Zvyčajná udržiavacia dávka
	1. + 2. týždeň	3. + 4. týždeň	5. + 6. týždeň	
Monoterapia – Novodiagnostikovaní dospelí pacienti	100 mg/deň (jedenkrát denne)	200 mg/deň (jedenkrát denne)	300 mg/deň (jedenkrát denne)	300 mg denne (jedenkrát denne). Ak je potrebná vyššia dávka: zvyšujte v dvojtýždňových intervaloch v prírastkoch o 100 mg až do maximálnej dávky 500 mg.
Prídavná liečba - s induktormi CYP3A4 (pozri časť 4.5)	1. týždeň 50 mg/deň (v dvoch rozdelených dávkach)	2. týždeň 100 mg/deň (v dvoch rozdelených dávkach)	3. až 5. týždeň Zvyšujte v týždňových intervaloch v prírastkoch o 100 mg	300 až 500 mg denne (jedenkrát denne alebo v dvoch rozdelených dávkach).
- bez induktorov CYP3A4; alebo s poruchou funkcie obličiek alebo pečene	1. + 2. týždeň 50 mg/deň (v dvoch rozdelených dávkach)	3. + 4. týždeň 100 mg/deň (v dvoch rozdelených dávkach)	5. až 10. týždeň Zvyšujte v dvojtýždňových intervaloch v prírastkoch až do 100 mg	300 až 500 mg denne (jedenkrát denne alebo v dvoch rozdelených dávkach). Niektorí pacienti môžu reagovať na nižšie dávky.

Všeobecné odporúčania pre dávkovanie Zonegranu v osobitných populáciách pacientov

Pediatrická populácia (vo veku 6 rokov a viac)

Zvyšovanie a udržiavanie dávky

Zonegran sa musí pridať k existujúcej liečbe u pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a viac. Dávka sa má titrovať na základe klinického účinku. Odporúčané zvýšenia a udržiavacie dávky sú uvedené v tabuľke 2. Niektorí pacienti, najmä tí, ktorí neužívajú induktory CYP3A4, môžu reagovať na nižšie dávky.

Lekári majú upozorniť pediatrických pacientov a ich rodičov/opatrovateľov na kolónku upozornenia pacienta (v písomnej informácii pre používateľa) o prevencii úpalu (pozri časť 4.4: Pediatrická populácia).

Tabuľka 2 Pediatrická populácia (vo veku 6 rokov a viac) – odporúčané zvýšenia dávky a udržiavací režim

Liečebný režim	Titračná fáza		Zvyčajná udržiavacia dávka	
Prídavná liečba - s induktormi CYP3A4 (pozri časť 4.5)	1. týždeň	2. až 8. týždeň	Pacienti s hmotnosťou 20 až 55 kg ^a	Pacienti s hmotnosťou > 55 kg
	1 mg/kg/deň (raz denne)	Zvyšujte v týždňových intervaloch v prírastkoch o 1 mg/kg	6 až 8 mg/kg/deň (raz denne)	300 – 500 mg/deň (raz denne)
- bez induktorov CYP3A4	1. + 2. týždeň	Týždeň ≥ 3	6 až 8 mg/kg/deň (raz denne)	300 – 500 mg/deň (raz denne)
	1 mg/kg/deň (raz denne)	Zvyšujte v dvojtyždňových intervaloch v prírastkoch o 1 mg/kg		

Poznámka:

- a. Aby sa zaistilo udržiavanie terapeutickej dávky, je potrebné monitorovať hmotnosť dieťaťa a prehodnotiť dávku podľa zmien hmotnosti až do hmotnosti 55 kg. Režim dávkovania je 6 – 8 mg/kg/deň až na maximálnu dávku 500 mg/deň.

Bezpečnosť a účinnosť Zonegranu u detí vo veku menej ako 6 rokov a u tých pod 20 kg neboli doteraz stanovené.

K dispozícii sú obmedzené údaje z klinických štúdií u pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 20 kg. Preto deti vo veku 6 rokov a viac a s telesnou hmotnosťou menej ako 20 kg majú byť liečené s opatrnosťou.

Nie vždy je možné presne dosiahnuť vypočítanú dávku s komerčne dostupnými silami kapsúl Zonegranu. V týchto prípadoch sa odporúča, aby bola celková dávka Zonegranu zaokrúhlená nahor alebo nadol k najbližšej dostupnej dávke, ktorú možno dosiahnuť pomocou komerčne dostupných síl kapsúl Zonegranu (25 mg, 50 mg a 100 mg).

Vysadenie

Ak sa má liečba Zonegranom ukončiť, jeho vysadzovanie musí byť postupné (pozri časť 4.4). V klinických štúdiách u pediatrických pacientov sa dávka znižovala titráciou v intervaloch asi o 2 mg/kg týždenne (t.j. v súlade s harmonogramom v tabuľke 3).

Tabuľka 3 Pediatrická populácia (vo veku 6 rokov a viac) – odporúčaný harmonogram znižovania dávky titráciou

Hmotnosť	Znižujte v týždenných intervaloch o:
20 – 28 kg	25 až 50 mg/deň*
29 – 41 kg	50 až 75 mg/deň*
42 – 55 kg	100 mg/deň*
> 55 kg	100 mg/deň*

Poznámka:

- * Všetky dávky sú raz denne.

Starší pacienti

Na začiatku liečby starších pacientov sa musí postupovať opatrne, keďže sú k dispozícii len obmedzené údaje o použití Zonegranu u týchto pacientov. Lekári predpisujúci Zonegran musia vziať do úvahy aj jeho bezpečnostný profil (pozri časť 4.8).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Pri liečení pacientov s poruchou funkcie obličiek sa musí postupovať opatrne, keďže sú k dispozícii len obmedzené údaje o použití u týchto pacientov a môže byť potrebná pomalšia titrácia Zonegranu. Keďže zonisamid a jeho metabolity sa vylučujú renálnou cestou, musí sa jeho podávanie ukončiť u pacientov, u ktorých nastane akútne zlyhanie obličiek, alebo kde sa pozoruje klinicky významné trvalé zvyšovanie hladiny kreatinínu v sére.

Hodnoty renálneho klírens po podaní jednej dávky zonisamidu pozitívne korelovali s hodnotami klírens kreatinínu u jedincov s poruchou funkcie obličiek. Hodnota AUC zonisamidu v plazme sa zvýšila o 35 % u jedincov s hodnotami klírens kreatinínu < 20 ml/min.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene sa neštudovalo. Preto sa použitie u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene neodporúča. Pri liečení pacientov trpiacich miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa musí postupovať opatrne a môže byť potrebná pomalšia titrácia Zonegranu.

Spôsob podávania

Zonegran tvrdé kapsuly sú na perorálne použitie.

Vplyv stravy

Zonegran možno užiť s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na sulfónamidy.

Zonegran obsahuje hydrogenovaný rastlinný olej (zo sójových bôbov). Pacienti nesmú užívať tento liek, ak sú alergickí na arašidy alebo sóju.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nevysvetliteľná vyrážka

V súvislosti s liečbou Zonegranom sa objavujú závažné vyrážky vrátane prípadov Stevensovho-Johnsonovho syndrómu.

U pacientov, u ktorých sa vyvinie inak nevysvetliteľná vyrážka, sa musí zvážiť ukončenie podávania Zonegranu. Všetci pacienti, u ktorých sa vyvinú vyrážky počas užívania Zonegranu, musia byť pod dôkladným dohľadom, a zvláštna pozornosť sa musí venovať pacientom súčasne užívajúcim antiepileptiká, ktoré môžu samostatne vyvolať vznik kožných vyrážok.

Záchvaty z vysadenia

V súlade so súčasnou klinickou praxou musí byť vysadenie Zonegranu u pacientov trpiacich epilepsiou dosiahnuté postupným znižovaním dávky, aby sa obmedzila možnosť vzniku záchvatov pri

vysadení lieku. Neexistujú dostatočné údaje o vysadení súčasne podávaných antiepileptík s cieľom dosiahnutia monoterapie Zonegranom v situácii, keď sa dosiahla kontrola záchvatov po pridávaní Zonegranu. Preto sa vysadenie súčasne podávaných antiepileptík musí vykonať opatrne.

Sulfónamidové reakcie

Zonegran je derivát benzizoxazolu, ktorý obsahuje sulfónamidovú funkčnú skupinu. Závažné nežiaduce reakcie na imunitnom podklade, ktoré sú spojené s liekmi s obsahom sulfónamidovej funkčnej skupiny, zahŕňajú vyrážky, alergické reakcie a závažnejšie hematologické poruchy, vrátane aplastickej anémie, ktorá veľmi zriedkavo môže byť smrteľná.

Boli hlásené prípady agranulocytózy, trombocytopénie, leukopénie, aplastickej anémie, pancytopenie a leukocytózy. Nie sú k dispozícii dostatočné informácie na stanovenie vzťahu, ak nejaký existuje, medzi dávkou a trvaním liečby a týmito udalosťami.

Akútna krátkozrakosť a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

U dospelých a pediatrických pacientov liečených zonisamidom bol hlásený syndróm pozostávajúci z akútnej krátkozrakosti spojenej so sekundárnym glaukómom s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej ostrosti videnia a / alebo očnej bolesti. Oftalmologické nálezy môžu zahŕňať krátkozrakosť, zúženie prednej komory, prekrvenie (začervenanie) oka a zvýšený vnútroočný tlak. Tento syndróm môže súvisieť so supraciliárnym výpotkom, ktorý vedie k prednému vysunutiu šošovky a dúhovky so sekundárnym glaukómom s uzavretým uhlom. Príznaky sa môžu objaviť v priebehu niekoľkých hodín až týždňov po začatí liečby. Liečba zahŕňa vysadenie zonisamidu tak rýchlo, ako je to len možné podľa úsudku ošetrojúceho lekára a vhodné opatrenia na zníženie vnútroočného tlaku. Neliečený zvýšený vnútroočný tlak akejkoľvek etiológie môže viesť k závažným následkom vrátane trvalej straty zraku. Pri liečbe zonisamidom je potrebná opatrnosť u pacientov s očným ochorením v anamnéze.

Samovražedné myšlienky a správanie

U pacientov liečených antiepileptikami v niekoľkých indikáciách boli hlásené samovražedné myšlienky a správanie. Meta-analýza randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdií s antiepileptikami preukázala tiež mierne zvýšené riziko samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika pre Zonegran.

Preto musia byť pacienti sledovaní vzhľadom na prejavy samovražedných myšlienok a správania a musí sa zvážiť vhodná liečba. Pacienti (a opatrovatelia pacientov) musia byť poučení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia prejavy samovražedných myšlienok alebo správania.

Obličkové kamene

U niektorých pacientov, najmä u tých s predispozíciou k nefrolitiáze, môže byť zvýšené riziko tvorby obličkových kameňov a s tým spojených prejavov a príznakov, ako sú obličková kolika, bolesť obličiek alebo bolesť v boku. Nefrolitiáza môže viesť k chronickému poškodeniu obličiek. Rizikové faktory nefrolitiázy zahŕňajú predchádzajúcu tvorbu kameňov, rodinnú anamnézu nefrolitiázy a hyperkalciúrie. Žiadny z týchto rizikových faktorov nemôže s istotou predurčovať tvorbu kameňov počas liečby zonisamidom. Okrem toho môžu mať zvýšené riziko pacienti užívajúci inú liečbu súvisiacu s nefrolitiázou. Zvýšený príjem tekutín a vylučovanie moču môžu pomôcť znížiť riziko tvorby kameňov, obzvlášť u pacientov s predispozičnými rizikovými faktormi.

Metabolická acidóza

S liečbou Zonegranom sa spája hyperchloremická non-anion gap acidóza (tzn. zníženie hladiny sérových bikarbonátov pod normálne referenčné rozpätie pri absencii chronickej respiračnej alkalózy).

Táto metabolická acidóza je spôsobená renálnym úbytkom bikarbonátov v dôsledku inhibičného účinku zonisamidu na karboanhydrázu. Takáto nerovnováha elektrolytov bola pozorovaná pri užívaní Zonegranu v placebom kontrolovaných klinických štúdiách a v post-marketingovom období. Metabolická acidóza vyvolaná zonisamidom sa zvyčajne vyskytuje v priebehu počiatočnej liečby, hoci sa môže objaviť kedykoľvek v priebehu liečby. Pokles hladiny bikarbonátov je zvyčajne mierny až stredný (priemerný pokles je asi 3,5 mEq/l pri denných dávkach 300 mg u dospelých), zriedkavo sa u pacientov môže objaviť aj závažnejší úbytok. Ochorenia alebo terapie, ktoré predstavujú predispozíciu na vznik acidózy (ako sú ochorenia obličiek, závažné respiračné poruchy, status epilepticus, hnačka, chirurgické zákroky, ketogénna diéta alebo lieky) môžu prispievať k účinku zonisamidu na znižovanie hladiny bikarbonátov.

Riziko metabolickej acidózy spôsobenej zonisamidom sa ukazuje byť častejšie a závažnejšie u mladších pacientov. U pacientov liečených zonisamidom, u ktorých prítomné okolnosti môžu zvýšiť riziko acidózy, alebo u ktorých existuje zvýšené riziko nežiaducich následkov metabolickej acidózy a u pacientov s príznakmi poukazujúcimi na metabolickú acidózu, je potrebné urobiť zodpovedajúce vyšetrenia a monitorovať hladinu sérového bikarbonátu. Pokiaľ dôjde k rozvinutiu metabolickej acidózy a jej pretrvávaniu, je potrebné uvažovať o znížení dávky alebo ukončení liečby Zonegranom (postupným ukončením alebo znižovaním terapeutického dávkou), nakoľko sa môže vyvinúť osteopénia. Pokiaľ sa u pacienta napriek pretrvávajúcej metabolickej acidóze rozhodne o pokračovaní v liečbe Zonegranom, je potrebné uvažovať o alkalizujúcej liečbe.

Metabolická acidóza môže viesť k hyperamonémii, pričom počas liečby zonisamidom boli zaznamenané prípady s rozvojom encefalopatie, ako aj bez nej. Riziko hyperamonémie môže byť vyššie u pacientov, ktorí súbežne užívajú iné lieky zvyšujúce riziko hyperamonémie (napr. valproát), alebo ktorí majú základnú poruchu cyklu močoviny alebo zníženú hepatickú mitochondriálnu funkciu. U pacientov, u ktorých je počas liečby zonisamidom pozorovaná letargia alebo zmeny mentálneho stavu bez zjavej príčiny, sa odporúča overiť možný rozvoj hyperamonemickej encefalopatie a vyšetriť hodnoty amoniaku v tele.

Zonegran sa musí používať opatrne u dospelých pacientov, ktorí sú zároveň liečení inhibítormi karboanhydrázy, ako je topiramát alebo acetazolamid, keďže nie sú k dispozícii dostatočné údaje na vylúčenie farmakodynamickej interakcie (pozri tiež časť 4.4 Pediatrická populácia a časť 4.5).

Úpal

Prípady zníženého potenia a zvýšenej telesnej teploty boli hlásené hlavne u pediatrických pacientov (celé upozornenie pozri časť 4.4 Pediatrická populácia). Je nutné postupovať opatrne u dospelých v prípade, keď sa Zonegran predpisuje súčasne s inými liekmi, ktoré pacientov predisponujú na poruchy spojené s teplotou; tieto zahŕňajú inhibítory karboanhydrázy a lieky s anticholinergickou aktivitou (pozri tiež časť 4.4 Pediatrická populácia).

Pankreatitída

U pacientov užívajúcich Zonegran, u ktorých sa vyvinú klinické prejavy a príznaky pankreatitídy, sa odporúča sledovať hladiny pankreatickej lipázy a amylázy. Ak je pankreatitída evidentná, v prípade absencie inej zrejmej príčiny, odporúča sa zvážiť vysadenie Zonegranu a zahájiť príslušnú liečbu.

Rabdomyolýza

U pacientov užívajúcich Zonegran, u ktorých sa vyvinie ťažká svalová bolesť a/alebo slabosť buď v prítomnosti alebo pri absencii horúčky, sa odporúča, aby sa stanovili markery svalového poškodenia vrátane hladín sérovej kreatíninfosfokinázy a aldolázy. Ak sú hladiny zvýšené v prípade absencie inej zrejmej príčiny, ako trauma alebo epileptické záchvaty grand mal, odporúča sa zvážiť vysadenie Zonegranu a zahájiť príslušnú liečbu.

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby Zonegranom a po dobu jeden mesiac po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6). Ženy vo fertilnom veku nepoužívajúce účinnú antikoncepciu nesmú užívať Zonegran, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné a iba v prípade, ak potenciálny prínos odôvodňuje riziko, ktorému je vystavený plod. Ženám vo fertilnom veku liečeným zonisamidom má byť poskytnuté odborné lekárske poradenstvo. Žena má byť plne informovaná a má rozumieť možným účinkom Zonegranu na plod a tieto riziká musia byť s pacientkou prekonzultované v súvislosti s prínosmi pred začatím liečby. Pred začatím liečby Zonegranom u ženy vo fertilnom veku sa má zvážiť vyšetrenie tehotenským testom. Ženy, ktoré plánujú otehotnieť, musia navštíviť svojich odborných lekárov, aby prehodnotili liečbu Zonegranom a zvážili iné možnosti liečby pred počatím a pred vysadením antikoncepcie. Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené, aby ihneď kontaktovali svojho lekára, ak otehotnejú alebo si myslia, že môžu byť tehotné a užívajú Zonegran. Lekári liečiaci pacientov Zonegranom sa musia pokúsiť zabezpečiť, aby pacientky boli plne informované o potrebe používať primeranú účinnú antikoncepciu, a musia uplatniť klinický úsudok pri hodnotení toho, či sú perorálna antikoncepcia (PA) alebo dávky jednotlivých zložiek PA adekvátne na základe individuálneho klinického stavu pacientky.

Telesná hmotnosť

Zonegran môže spôsobovať stratu hmotnosti. Ak pacient stráca hmotnosť alebo má podváhu počas tejto liečby, je možné zvážiť doplnkovú výživu alebo zvýšený príjem potravy. Ak sa objaví značná nežiaduca strata hmotnosti, musí sa zvážiť ukončenie podávania Zonegranu. Strata hmotnosti je potenciálne závažnejšia u detí (pozri časť 4.4 Pediatrická populácia).

Pediatrická populácia

Upozornenia a opatrenia uvedené vyššie platia aj pre dospievajúcich a pediatrických pacientov. Upozornenia a opatrenia uvedené nižšie sú významnejšie pre pediatrických a dospievajúcich pacientov.

Úpal a dehydratácia

Prevenca prehriatia a dehydratácie u detí

Zonegran môže u detí spôsobiť znížené potenie a prehriatie, ktorých neliečenie môže viesť k poškodeniu mozgu a k úmrtiu. Deti sú najviac ohrozené najmä v horúcom počasí.

Ak dieťa užíva Zonegran:

- Dieťa má ostať chladné, najmä v horúcom počasí
- Dieťa sa má vyhnúť ťažkému cvičeniu, najmä ak je horúce počasie
- Dieťa má piť veľa studenej vody
- Dieťa nesmie užívať akékoľvek z nasledujúcich liekov:

inhibítory karboanhydrázy (ako topiramát a acetazolamid) a anticholinergiká (ako kломipramín, hydroxyzín, difenhydramín, haloperidol, imipramín, oxybutynín).

AK DÔJDE K NIEKTOREJ Z NASLEDUJÚCICH SITUÁCIÍ, DIEŤA POTREBUJE OKAMŽITÚ LEKÁRSKU POMOC:

Ak je pokožka veľmi horúca a potí sa málo alebo vôbec, alebo sa dieťa stáva zmätené alebo má svalové kŕče, alebo sa zrýchľuje srdcový tep alebo dýchanie dieťaťa.

- Zoberte dieťa na chladné, tienené miesto
- Udržujte pokožku dieťaťa chladnú vodou
- Dajte dieťaťu piť studenú vodu

Prípady zníženého potenia a zvýšenej telesnej teploty boli hlásené hlavne u pediatrických pacientov. V niektorých prípadoch bol diagnostikovaný úpal vyžadujúci liečbu v nemocnici. Bol hlásený úpal

vyžadujúci liečbu v nemocnici a vedúci k úmrtiu. Väčšina hlásení sa objavila v obdobiach teplého počasia. Lekári majú prebrať s pacientmi a ich opatrovateľmi potenciálnu závažnosť úpalu, situácie, v ktorých sa môže vyskytnúť, ako aj konanie v prípade akýchkoľvek prejavov alebo príznakov. Pacienti alebo ich opatrovatelia musia byť upozornení na to, aby dbali na udržiavanie hydratácie a predchádzali vystaveniu nadmerne vysokým teplotám a namáhavému fyzickému cvičeniu v závislosti od ich stavu. Predpisujúci lekári majú upozorniť pediatrických pacientov a ich rodičov/opatrovateľov na radu uvedenú v písomnej informácii pre používateľa o prevencii úpalu a prehriatia u detí. V prípade prejavov alebo príznakov dehydratácie, oligohydrózy alebo zvýšenej telesnej teploty je potrebné zvážiť ukončenie liečby Zonegranom.

Zonegran sa nemá používať u pediatrických pacientov súčasne s inými liekmi, ktoré pacientov predisponujú na poruchy spojené s teplom; tieto zahŕňajú inhibítory karboanhydrázy a lieky s anticholinergickou aktivitou.

Telesná hmotnosť

Strata hmotnosti vedúca k zhoršeniu celkového stavu a zlyhaniu užívania antiepileptickej terapie bola spojená s fatálnymi následkami (pozri časť 4.8). Zonegran sa neodporúča u pediatrických pacientov, ktorí trpia podváhou (definícia na základe kategórii BMI upravených podľa veku, stanovených WHO) alebo majú zníženú chuť do jedla.

Výskyt zníženia telesnej hmotnosti je zhodný vo všetkých vekových skupinách (pozri časť 4.8), avšak vzhľadom na potenciálnu závažnosť straty hmotnosti u detí je potrebné monitorovať hmotnosť v tejto populácii. Ak pacient nepriberá na hmotnosti v súlade s rastovými grafmi, je potrebné zvážiť doplnkovú výživu alebo zvýšený príjem stravy, v inom prípade sa má Zonegran vysadiť.

K dispozícii sú obmedzené údaje z klinických štúdií u pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 20 kg. Preto deti vo veku 6 rokov a viac a s telesnou hmotnosťou menej ako 20 kg majú byť liečené s opatrnosťou. Dlhodobý účinok úbytku hmotnosti v pediatrickej populácii na rast a vývoj nie je známy.

Metabolická acidóza

Riziko metabolickej acidózy spôsobenej zonisamidom sa zdá byť častejšie a závažnejšie u pediatrických a dospelých pacientov. V tejto populácii je potrebné urobiť zodpovedajúce vyšetrenia a monitorovať hladinu sérového bikarbonátu (celé upozornenie pozri časť 4.4 – Metabolická acidóza, výskyt nízkej hladiny bikarbonátov pozri časť 4.8). Dlhodobý účinok nízkych hladín bikarbonátov na rast a vývoj nie je známy.

Zonegran sa nemá používať u pediatrických pacientov súčasne s inými inhibítormi karboanhydrázy, ako je topiramát a acetazolamid (pozri časť 4.5).

Obličkové kamene

Obličkové kamene sa objavili u pediatrických pacientov (celé upozornenie pozri časť 4.4 Obličkové kamene).

U niektorých pacientov, najmä u tých s predispozíciou k nefrolitiáze, môže byť zvýšené riziko tvorby obličkových kameňov a s tým spojených prejavov a príznakov, ako sú obličková kolika, bolesť obličiek alebo bolesť v boku. Nefrolitiáza môže viesť k chronickému poškodeniu obličiek. Rizikové faktory nefrolitiázy zahŕňajú predchádzajúcu tvorbu kameňov, rodinnú anamnézu nefrolitiázy a hyperkalciúrie. Žiadny z týchto rizikových faktorov nemôže s istotou predurčovať tvorbu kameňov počas liečby zonisamidom.

Zvýšený príjem tekutín a vylučovanie moču môžu pomôcť znížiť riziko tvorby kameňov, najmä u pacientov s predispozičnými rizikovými faktormi. Ultrasonografické vyšetrenie obličiek sa má vykonať na základe rozhodnutia lekára. V prípade zistenia obličkových kameňov je potrebné Zonegran vysadiť.

Pečeňová dysfunkcia

Zvýšené hladiny hepatobiliárnych parametrov, ako je alanínaminotransferáza (ALT), aspartátaminotransferáza (AST), gama-glutamyltransferáza (GGT) a bilirubín sa objavili

u pediatrických a dospelievajúcich pacientov bez akéhokoľvek konzistentného vzoru pri pozorovaní hodnôt nad hornou hranicou normálnych hodnôt. Predsa len, ak existuje podozrenie na pečennú prírodu, má sa zhodnotiť funkcia pečene a zväžiť vysadenie Zonegranu.

Kognitívne funkcie

Kognitívna porucha u pacientov postihnutých epilepsiou bola spojená so základnou patológiou a/alebo s podávaním antiepileptickej liečby. V placebom kontrolovanej štúdii zonisamidu vedenej u pediatrických a dospelievajúcich pacientov bol podiel pacientov s kognitívnou poruchou číselne vyšší v skupine so zonisamidom v porovnaní so skupinou s placebom.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv Zonegranu na enzýmy cytochrómu P450

In vitro štúdie s ľudskými pečennými mikrozómami pri hladinách zonisamidu približne dvojnásobných alebo vyšších ako klinicky zodpovedajúce voľné sérové koncentrácie, nevykazujú žiadnu alebo len nízku (< 25 %) inhibíciu izoenzýmov 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 alebo 3A4 cytochrómu P450. Preto sa neočakáva, že Zonegran bude ovplyvňovať farmakokinetiku iných liekov prostredníctvom mechanizmov sprostredkovaných cytochrómom P450 tak, ako to bolo dokázané pre karbamazepín, fenytoín, etinylestradiol a dezipramín *in vivo*.

Schopnosť Zonegranu ovplyvniť iné lieky

Antiepileptiká

U pacientov trpiacich epilepsiou nevedlo dávkovanie Zonegranu v rovnovážnom stave ku klinicky významným farmakokinetickým účinkom na karbamazepín, lamotrigín, fenytoín alebo valproát sodný.

Perorálna antikoncepcia

V klinických štúdiách so zdravými jedincami neovplyvnilo dávkovanie Zonegranu v rovnovážnom stave sérové koncentrácie etinylestradiolu alebo noretisterónu v kombinovanej perorálnej antikoncepcii.

Inhibítory karboanhydrázy

Zonegran sa má používať s opatnosťou u dospelých pacientov liečených súbežne inhibítormi karboanhydrázy, ako je topiramát a acetazolamid, keďže nie sú k dispozícii dostatočné údaje na vylúčenie možných farmakodynamických interakcií (pozri časť 4.4).

Zonegran sa nemá používať u pediatrických pacientov súčasne s inými inhibítormi karboanhydrázy, ako je topiramát a acetazolamid (pozri časť 4.4 Pediatrická populácia).

P-gp substrát

In vitro štúdia ukázala, že zonisamid je slabý inhibitor P-gp (MDR1) s IC₅₀ hodnotou 267 µmol/l a existuje teoretická možnosť, že zonisamid ovplyvňuje farmakokinetiku látok, ktoré sú substrátmi P-gp. Pri začatí alebo ukončení liečby zonisamidom alebo zmene dávky zonisamidu sa odporúča postupovať opatrne u pacientov užívajúcich lieky, ktoré sú substrátmi P-gp (napr. digoxín, chinidín).

Potenciálne liekové interakcie ovplyvňujúce Zonegran

V klinických štúdiách nemalo súčasné podávanie lamotrigínu žiadne zjavné účinky na farmakokinetiku zonisamidu. Kombinácia Zonegranu s inými liekmi, ktorá môže viesť ku vzniku urolitiázy, môže zvýšiť riziko vzniku obličkových kameňov, preto sa má vyhnúť súčasnému používaniu takýchto liekov.

Zonisamid sa sčasti metabolizuje CYP3A4 (redukčné odbúravanie) a tiež N-acetyltransferázami a konjugáciou s kyselinou glukurónovou; preto látky so schopnosťou indukovať alebo inhibovať tieto enzýmy môžu ovplyvňovať farmakokinetiku zonisamidu:

- Indukcia enzýmov: Expozícia zonisamidu je nižšia u pacientov trpiacich epilepsiou, ktorí užívajú induktory CYP3A4, ako sú fenytoín, karbamazepín a fenobarbital. Nie je pravdepodobné, že tieto účinky majú klinický význam, ak sa Zonegran pridá k existujúcej liečbe; avšak, zmeny v koncentráciách zonisamidu sa môžu objaviť, ak sa zároveň vysadia, nasadia alebo upravajú dávky CYP3A4-indukujúcich antiepileptických alebo iných liekov a môže byť potrebná úprava dávok Zonegranu. Rifampicín je silným induktorom CYP3A4. Ak je súčasné používanie nevyhnutné, pacient musí byť dôkladne sledovaný a dávka Zonegranu a iných CYP3A4 substrátov podľa potreby upravená.
- Inhibícia CYP3A4: Podľa klinických údajov nevykazujú známe špecifické a nešpecifické inhibitory CYP3A4 klinicky zodpovedajúci účinok na farmakokinetické parametre expozície zonisamidu. Dávkovanie buď ketokonazolu (400 mg/deň) alebo cimetidínu (1 200 mg/deň) nemalo v rovnovážnom stave žiadne klinické účinky na farmakokinetiku zonisamidu po podaní jednej dávky zdravým jedincom. Preto nemusí byť pri súčasnom podávaní so známymi inhibítormi CYP3A4 úprava dávkovania Zonegranu potrebná.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby Zonegranom a až do jedného mesiaca po skončení liečby.

Ženy vo fertilnom veku nepoužívajúce účinnú antikoncepciu nesmú užívať Zonegran, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné a iba v prípade, ak potenciálny prínos odôvodňuje riziko, ktorému je vystavený plod. Ženám vo fertilnom veku, ktoré sa liečia zonisamidom, musí byť poskytnutá odborná rada. Žena má byť plne informovaná a má rozumieť možným účinkom Zonegranu na plod a tieto riziká sa majú pred začatím liečby prediskutovať s pacientkou vo vzťahu k prínosu liečby. Pred začatím liečby zonisamidom sa má zväziť vyšetrenie testom na graviditu u žien vo fertilnom veku. Ženy, ktoré plánujú otehotnieť, musia navštíviť svojich odborných lekárov, aby prehodnotili liečbu zonisamidom a zvažili iné možnosti liečby pred počatím a pred vysadením antikoncepcie.

Rovnako ako pri všetkých antiepileptikách, liečba zonisamidom sa nesmie prerušovať náhle, aby nedošlo k náhlým záchvatom, ktoré by mohli u ženy a nenarodeného dieťaťa spôsobiť závažné následky. Riziko vzniku vrodenej chyby sa zvyšuje 2 až 3 krát u potomstva matiek liečených antiepileptikom. Najčastejšie hlásené sú rázštep pery, kardiovaskulárne malformácie a poškodenie nervovej trubice. S liečbou viacerými antiepileptikami v porovnaní s monoterapiou môže súvisieť vyššie riziko vzniku vrodených malformácií.

Gravidita

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití Zonegranu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). U ľudí nie je známe potenciálne riziko závažných vrodených malformácií a porúch neurovývinu.

Údaje zo štúdie zameranej na registráciu nasvedčujú o náraste podielu detí narodených s nízkou pôrodnou hmotnosťou (low birth weight, LBW), predčasne narodených alebo hypotrofických novorodencov (small for gestational age, SGA). Tento nárast je približne 5 až 8 % pri LBW, približne 8 až 10 % pri predčasne narodených novorodencoch a približne 7 až 12 % pri SGA, pričom vo všetkých prípadoch bol porovnávaný s matkami liečenými lamotrigínom vo forme monoterapie.

Zonegran sa nesmie užívať počas tehotenstva, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné a iba v prípade, ak potenciálny prínos predstavuje opodstatnenie rizika, ktorému je vystavený plod. V

prípadne predpísania Zonegranu v tehotenstve musia byť pacientky plne informované o možnom poškodení plodu a odporúča sa podávanie minimálnej účinnej dávky spolu s dôkladným sledovaním.

Dojčenie

Zonisamid sa vylučuje do ľudského mlieka; koncentrácia v materskom mlieku je podobná koncentrácii v plazme matky. Musí sa urobiť rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu Zonegranom. Kvôli dlhému retenčnému času zonisamidu v tele sa dojčenie nesmie obnoviť do jedného mesiaca po ukončení liečby Zonegranom.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinkoch zonisamidu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách preukázali zmeny v parametroch fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neboli vykonané žiadne štúdie o účinku na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Berúc však do úvahy, že niektorí pacienti môžu pociťť ospalosť alebo ťažkosti s koncentráciou, obzvlášť na začiatku liečby alebo po zvýšení dávky, musia byť pacienti poučení, aby počas vykonávania aktivít vyžadujúcich si vysoký stupeň bdlosti, napr. vedenie vozidiel alebo obsluha strojov, postupovali opatrne.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Zonegran bol v klinických štúdiách podaný viac ako 1 200 pacientom, viac ako 400 z nich užívalo Zonegran najmenej 1 rok. Okrem toho existujú od roku 1989 bohaté post-marketingové skúsenosti so zonisamidom v Japonsku a od roku 2 000 v USA.

Má sa zobrať na vedomie, že Zonegran je derivátom benzizoxazolu, ktorý obsahuje sulfónamidovú skupinu. Závažné, imunitne vzniknuté nežiaduce účinky spojené s liekmi obsahujúcimi sulfónamidovú skupinu zahŕňajú vyrážku, alergickú reakciu a závažné hematologické poruchy vrátane aplastickej anémie, ktorá veľmi zriedkavo môže byť smrteľná (pozri časť 4.4).

Najčastejšie nežiaduce reakcie v kontrolovaných štúdiách prídavnej liečby boli somnolencia, závraty a anorexia. Najčastejšie nežiaduce reakcie v randomizovanej, kontrolovanej štúdii s monoterapiou porovnávajúcej zonisamid s karbamazepínom v liekovej forme s predĺženým uvoľňovaním boli znížená hladina bikarbonátu, znížená chuť do jedla a znížená hmotnosť. Incidencia výrazne abnormálne nízkej sérovej hladiny bikarbonátu (zníženie na menej ako 17 mEq/l a o viac ako 5 mEq/l) bola 3,8 %. Incidencia výrazného zníženia hmotnosti o 20 % alebo viac bola 0,7 %.

Súhrn nežiaducich reakcií uvedených v tabuľke

Nežiaduce reakcie súvisiace so Zonegranom získané z klinických štúdií a post-marketingového sledovania sú usporiadané v nižšie uvedenej tabuľke. Frekvencie výskytu sú zoradené podľa nasledujúcej schémy:

veľmi časté	$\geq 1/10$
časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
menej časté	$\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$
zriedkavé	$\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$
veľmi zriedkavé	$< 1/10\,000$
neznáme	z dostupných údajov

Tabuľka 4 Nežiaduce reakcie súvisiace so Zonegranom získané z klinických štúdií s prídavnou liečbou a post-marketingového sledovania

Trieda orgánových systémov (Názvoslovie MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Veľmi zriedkavé
Infekcie a nákazy			Pneumónia Infekcia močových ciest	
Poruchy krvi a lymfatického systému		Ekchymóza		Agranulocytóza Aplastická anémia Leukocytóza Leukopénia Lymfadenopatia Pancytopenia Trombocytopenia
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť		Liekom vyvolaný hypersenzitívny syndróm Lieková vyrážka s eozinofiliou a systémové príznaky
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		Hypokaliémia	Metabolická acidóza Renálna tubulárna acidóza
Psychické poruchy	Vzrušenie Dráždivosť Stav zmätenosti Depresia	Citová labilita Úzkosť Nespavosť Psychotické poruchy	Hnev Agresivita Samovražedné myšlienky Pokus o samovraždu	Halucinácie
Poruchy nervového systému	Ataxia Závraty Zhoršenie pamäti Somnolencia	Bradyfrénia Porucha pozornosti Nystagmus Parestézie Porucha reči Tremor	Kŕče	Amnézia Kóma Grand mal záchvaty Myastenický syndróm Neuroleptický malígny syndróm Status epilepticus
Poruchy oka	Diplopia			Glaukóm s uzavretým uhlom Bolesť oka Krátkozrakosť Rozmazané videnie Znížená ostrosť videnia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				Dyspnoe Aspiračná pneumónia Poruchy dýchacej sústavy Hypersenzitívna pneumonitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Abdominálna bolesť Zápcha Hnačka Dyspepsia Nauzea	Vracanie	Pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest			Cholecystitída Cholelitiáza	Hepatocelulárne poškodenie

Trieda orgánových systémov (Názvoslovie MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážky Svrbenie Alopécia		Anhydróza Multiformný erytém Stevensov-Johnsonov syndróm Toxická epidermálna nekrolýza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močovej sústavy		Nefrolitiáza	Močový kamienok	Hydronefróza Obličkové zlyhanie Anomália moču
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava Ochorenie podobné chrípke Pyrexia Periférny edém		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Znížená hladina bikarbonátu	Znížená hmotnosť		Zvýšená hladina kreatinínfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina kreatinínu v krvi Zvýšená hladina močoviny v krvi Abnormálne pečeneové funkčné testy
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu				Úpal

Okrem toho sa pozorovali jednotlivé prípady náhleho nevysvetleného úmrtia u pacientov s epilepsiou (*Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients*, SUDEP) užívajúcich Zonégran.

Tabuľka 5 Nežiaduce reakcie v randomizovanej, kontrolovanej štúdii s monoterapiou, porovnávajúcej zonisamid s karbamazepínom v liekovej forme s predĺženým uvoľňovaním

Trieda orgánových systémov (Názvoslovie MedDRA†)	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy			Infekcia močových ciest Pneumónia
Poruchy krvi a lymfatického systému			Leukopénia Trombocytopénia
Poruchy metabolizmu a výživy		Znížená chuť do jedla	Hypokaliémia
Psychické poruchy		Agitácia Depresia Nespavosť Zmeny nálady Úzkosť	Stav zmätenosti Akútna psychóza Agresivita Samovražedné myšlienky Halucinácie

Trieda orgánových systémov (Názvoslovie MedDRA†)	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy nervového systému		Ataxia Závrat Porucha pamäti Somnolencia Bradyfrénia Porucha pozornosti Parestézie	Nystagmus Porucha reči Tremor Kŕče
Poruchy oka		Diplopia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Respiračná porucha
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Zápcha Hnačka Dyspepsia Nauzea Vracanie	Abdominálna bolesť
Poruchy pečene a žlčových ciest			Akútna cholecystitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka	Pruritus Ekchymóza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava Pyrexia Podráždenosť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Znížená hladina bikarbonátu	Znížená hmotnosť Zvýšená hladina kreatinínfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina alanínaminotransferázy Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	

† MedDRA verzia 13.1

Dodatočné informácie pre osobitné skupiny pacientov:

Starší pacienti

Združená analýza údajov o bezpečnosti u 95 starších osôb preukázala relatívne vyššiu frekvenciu hlásenia periférneho edému a pruritu v porovnaní s dospelou populáciou.

Zhodnotenie postmarketingových údajov naznačuje, že pacienti vo veku 65 rokov alebo starší hlásili vyššiu frekvenciu nasledovných príhod ako celková populácia: Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a liekmi indukovaný syndróm precitlivenosti (DIHS – Drug Induced Hypersensitivity syndrome).

Pediatrická populácia

Profil nežiaducich reakcií zonisamidu u pediatrických pacientov vo veku 6 až 17 rokov v placebom kontrolovaných klinických štúdiách bol zhodný s tým u dospelých. Medzi 465 osobami v pediatrickej bezpečnostnej databáze (vrátane ďalších 67 osôb z rozšírenej fázy kontrolovanej klinickej štúdie) bolo 7 úmrtí (1,5 %; 14,6/1000 osobo-rokov): 2 prípady status epilepticus, z ktorých jeden mal súvislosť so závažnou stratou hmotnosti (10 % počas 3 mesiacov) u osoby s podváhou a následným zlyhaním užívania liekov; 1 prípad poranenia hlavy/hematómu a 4 úmrtia u osôb s pre-existujúcimi funkčnými neurologickými deficitmi rôznych príčin (2 prípady sepsy vyvolanej pneumóniou/orgánového zlyhania, 1 SUDEP a 1 poranenie hlavy). Celkovo 70,4 % pediatrických pacientov, ktorí dostávali zonisamid v kontrolovanej štúdii alebo jej otvorenom predĺžení, mali aspoň raz pri meraní počas liečby hladinu bikarbonátov nižšiu ako 22 mmol/l. Obdobie nameraných nízkych hladín bikarbonátov bolo tiež dlhé (medián 188 dní).

Združená analýza údajov o bezpečnosti 420 pediatrických pacientov (183 osôb vo veku 6 až 11 rokov, a 237 osôb vo veku 12 až 16 rokov s priemerným trvaním expozície približne 12 mesiacov) ukázala relatívne vyššiu frekvenciu hlásenia pneumónie, dehydratácie, zníženého potenia, abnormálnych pečňových testov, zápalu stredného ucha, faryngitídy, sinusitídy a infekcie horných dýchacích ciest, kašľa, epistaxy a rinítidy, bolesti brucha, vracania, vyrážky a ekzému, a horúčky v porovnaní s dospelou populáciou (najmä u osôb vo veku menej ako 12 rokov) a nízky výskyt amnézie, zvýšeného kreatinínu, lymfadenopatie a trombocytopenie. Výskyt poklesu telesnej hmotnosti o 10 % a viac bol 10,7 % (pozri časť 4.4). V niektorých prípadoch poklesu telesnej hmotnosti došlo k oneskoreniu prechodu do ďalšieho štádia podľa Tannera a kostnej maturácie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Objavili sa prípady náhodného a zámerného predávkovania u dospelých a pediatrických pacientov. V niektorých prípadoch bolo predávkovanie bezpríznakové, obzvlášť tam, kde bolo bezprostredne vyvolané vracanie alebo bol prevedený výplach. V iných prípadoch bolo predávkovanie nasledované príznakmi ako somnolencia, nauzea, gastritída, nystagmus, myoklonus, kóma, bradykardia, znížená funkcia obličiek, hypotenzia a útlm dýchania. Veľmi vysoká koncentrácia zonisamidu 100,1 µg/ml v plazme bola zaznamenaná približne 31 hodín potom, ako pacient užil nadmernú dávku Zonogranu a klonazepamu; pacient upadol do kómy a mal útlm dýchania, ale o päť dní bol opäť pri vedomí bez ďalších následkov.

Liečba

Nie sú k dispozícii žiadne antidotá pre prípad predávkovania Zonogranom. Po podozrení na nedávne predávkovanie sa môže indikovať vyprázdnenie žalúdka výplachom žalúdka alebo indukciou vracania za zvyčajných opatrení na ochranu dýchacích ciest. Indikuje sa všeobecná podporná starostlivosť vrátane častého sledovania vitálnych znakov a dôkladného pozorovania. Zonisamid má dlhý eliminačný polčas, preto môžu jeho účinky pretrvávajúť. Hoci hemodialýza nebola formálne študovaná ako liečba pri predávkovaní, znižuje koncentrácie zonisamidu v plazme pacientov so zníženou funkciou obličiek a možno ju považovať za liečbu predávkovania, ak je to klinicky indikované.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX15

Zonisamid je derivát benzizoxazolu. Je to antiepileptický liek so slabou karboanhydrázovou aktivitou *in vitro*. Nie je chemicky príbuzný s inými antiepileptikami.

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku zonisamidu nie je ešte plne objasnený, ale zdá sa, že pôsobí sodíkové a vápnikové kanály citlivé na napätie a tak narúša synchronizovanú neuronálnu aktivitu, redukuje šírenie epileptických výbojov a ruší následnú epileptickú aktivitu. Zonisamid má tiež modulačnú aktivitu na neuronálnu inhibíciu sprostredkovanú GABA.

Farmakodynamické účinky

Antikonvulzívna aktivita zonisamidu sa hodnotila na rôznych modeloch u niekoľkých druhov s vyvolanými alebo prirodzenými záchvatmi a zdá sa, že zonisamid pôsobí v týchto modeloch ako široko spektrálne antiepileptikum. Zonisamid zabraňuje maximálnym elektrošokovým záchvatom a obmedzuje šírenie záchvatov, vrátane šírenia záchvatov z kôry do podkôrových štruktúr a potláča epileptogénnu ložiskovú aktivitu. Na rozdiel od fenytoínu a karbamazepínu však zonisamid pôsobí prednostne na záchvaty pochádzajúce z kôry.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Monoterapia parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej

Účinnosť zonisamidu v monoterapii bola preukázaná v dvojito zaslepenej štúdii neinferiority s paralelnými skupinami, v ktorej sa porovnával s karbamazepínom v liekovej forme s predĺženým uvoľňovaním (prolonged release – PR) u 583 dospelých jedincov s novodiagnostikovanými parciálnymi záchvatmi so sekundárnou generalizáciou tonicko-klonických záchvatov alebo bez nej. Jedinci boli randomizovaní na užívanie liečby karbamazepínom a zonisamidom v trvaní až do 24 mesiacov v závislosti od odpovede. Jedinci boli titrovaní po úvodnú cieľovú dávku 600 mg karbamazepínu alebo 300 mg zonisamidu. Jedinci, u ktorých sa objavil záchvat, boli titrovaní do nasledujúcej cieľovej dávky, t.j. 800 mg karbamazepínu alebo 400 mg zonisamidu. Jedinci, u ktorých sa objavil ďalší záchvat, boli titrovaní do maximálnej cieľovej dávky 1 200 mg karbamazepínu alebo 500 mg zonisamidu. Jedinci, ktorí nemali záchvaty počas 26 týždňov pri cieľovej dávkovej hladine, pokračovali s touto dávkou ďalších 26 týždňov.

Hlavné výsledky tejto štúdie sú uvedené v tejto tabuľke:

Tabuľka 6 Výsledky účinnosti pre štúdiu 310 s monoterapiou

	Zonisamid	Karbamazepín		
n (ITT populácia)	281	300		
Šesť mesiacov bez záchvatov			Diff	IS _{95%}
PP-populácia*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 % ; 3,1 %
ITT-populácia	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 % ; 1,4 %
≤ 4 záchvaty počas 3-mesačného východiskového obdobia	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 % ; 3,7 %
> 4 záchvaty počas 3-mesačného východiskového obdobia	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 % ; 5,6 %
Dvanásť mesiacov bez záchvatov				
PP-populácia	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	- 17,2 % ; 1,5 %
ITT-populácia	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	- 16,1 % ; 0,7 %
≤ 4 záchvaty počas 3-mesačného východiskového obdobia	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 % ; 1,3 %
> 4 záchvaty počas 3-mesačného východiskového obdobia	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 % ; 17,4 %

	Zonisamid	Karbamazepín		
n (ITT populácia)	281	300		
Podtyp záchvatov (PP populácia 6 mesiacov bez záchvatu)				
Všetky parciálne	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 % ; 0,0 %
Simplexné parciálne	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 % ; 14,7 %
Komplexné parciálne	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 % ; -5,9 %
Všetky generalizované tonicko-klonické	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 % ; 6,0 %
Sekundárne tonicko-klonické	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 % ; 7,1 %
Generalizované tonicko-klonické	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 % ; 10,5 %

PP = populácia podľa protokolu (Per Protocol Population); ITT = populácia so zámerom liečiť (Intent to Treat)

*primárny koncový ukazovateľ

Prídavná liečba pri liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých

U dospelých bola účinnosť Zonegranu preukázaná v 4 dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách s trvaním do 24 týždňov a dávkovaním buď jeden alebo dvakrát denne. Tieto štúdie dokazujú, že medián znižovania frekvencie parciálnych záchvatov súvisí s dávkou Zonegranu s ustálenou účinnosťou pri dávkach 300-500 mg za deň.

Pediatrická populácia

Prídavná liečba pri liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospievajúcich a pediatrických pacientov (vo veku 6 rokov a viac).

U pediatrických pacientov (vo veku 6 rokov a viac) bola účinnosť zonisamidu preukázaná v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii, ktorá zahŕňala 207 osôb a mala trvanie liečby do 24 týždňov. 50% alebo väčšie zníženie frekvencie záchvatov z pôvodných hodnôt bolo pozorované počas 12-týždňového obdobia stabilnej dávky u 50 % zonisamidom liečených osôb a u 31 % pacientov s placebom.

Špecifické bezpečnostné problémy, ktoré sa vyskytli v pediatrických štúdiách, boli: znížená chuť do jedla a strata hmotnosti, znížené hladiny bikarbonátov, zvýšené riziko obličkových kameňov a dehydratácia. Všetky tieto účinky a hlavne strata hmotnosti môžu mať škodlivé účinky na rast a vývoj a môžu viesť k celkovému zhoršeniu zdravia. Celkovo existujú len obmedzené údaje o účinkoch na dlhodobý rast a vývoj.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Zonisamid sa po perorálnom podaní absorbuje takmer úplne, zvyčajne dosahuje najvyššie koncentrácie v sére alebo plazme do 2 až 5 hodín po podaní dávky. "First-pass" metabolizmus sa považuje za zanedbateľný. Absolútna biodostupnosť sa odhaduje na približne 100 %. Perorálna biodostupnosť nie ovplyvnená potravou, aj keď sa dosiahnutie najvyššej koncentrácie v plazme alebo sére môže oneskoriť.

Hodnoty AUC a C_{max} zonisamidu vzrástli po podaní jednej dávky takmer lineárne v rozpätí dávok 100 – 800 mg a po podaní viacerých dávok v rozpätí dávok 100 – 400 mg raz za deň. Nárast za rovnovážneho stavu bol mierne vyšší ako sa na základe dávky očakávalo, pravdepodobne kvôli saturateľnej väzbe zonisamidu na erytrocyty. Rovnovážny stav sa dosiahol počas 13 dní. Nepatrne vyššia akumulácia ako sa očakávalo nastala pri jednorazovej dávke.

Distribúcia

Zonisamid sa zo 40 – 50 % viaže na proteíny ľudskej plazmy a *in vitro* štúdie ukazujú, že táto väzba nie je ovplyvnená prítomnosťou rôznych antiepileptických liekov (napr. fenytoín, fenobarbital, karbamazepín a valproát sodný). Zdanlivý distribučný objem je približne 1,1 – 1,7 l/kg u dospelých, čo naznačuje, že zonisamid sa značne distribuuje do tkanív. Pomer erytrocyty/plazma je asi 15 pri nízkych koncentráciách a asi 3 pri vyšších koncentráciách.

Biotransformácia

Zonisamid sa metabolizuje CYP3A4 hlavne redukčným štiepením benzizoxazolového kruhu pôvodného lieku za tvorby 2-sulfamoylacetylfenolu (SMAF) a tiež N-acetyláciou. Pôvodný liek a SMAF môžu dodatočne podliehať glukuronidácii. Metabolity, ktorých prítomnosť nebolo možné v plazme zistiť, nemajú antikonvulzívnu aktivitu. Neexistujú dôkazy o tom, že zonisamid indukuje svoj vlastný metabolizmus.

Eliminácia

Zdanlivý klírens zonisamidu v rovnovážnom stave po perorálnom podaní je asi 0,70 l/hod a terminálny eliminačný polčas je asi 60 hodín v neprítomnosti induktorov CYP3A4. Eliminačný polčas nezávisel na dávke a nebol ovplyvnený opakovaným podávaním. Fluktuácia hodnôt koncentrácií v sére a plazme je počas dávkovacieho intervalu nízka (< 30 %). Hlavnou cestou vylučovania metabolitov zonisamidu a nezmeneného lieku je moč. Renálny klírens nezmeneného zonisamidu je pomerne nízky (približne 3,5 ml/min); asi 15 – 30 % dávky sa vylučuje v nezmenenej forme.

Linearita/nelinearita

Expozícia zonisamidu sa zvyšuje s časom, kým sa približne do 8 týždňov nedosiahne rovnovážny stav. Pri porovnaní rovnakých hladín dávok sa zdá, že jedinci s vyššou celkovou telesnou hmotnosťou dosahujú v rovnovážnom stave nižšie koncentrácie v sére, ale tento efekt sa zdá byť pomerne mierny. Vek (≥ 12 rokov) a pohlavie nemajú po úprave vplyvu telesnej hmotnosti žiadne zjavné účinky na expozíciu zonisamidu u pacientov s epilepsiou počas dávkovania v rovnovážnom stave. Úprava dávky nie je potrebná so žiadnym z antiepileptík vrátane induktorov CYP3A4.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Zonisamid znižuje 28-dňové priemerné frekvencie záchvatov a zníženie je proporcionálne (log-lineárne) s priemernou koncentráciou zonisamidu.

Zvláštne skupiny pacientov

U pacientov s poruchou funkcie obličiek pozitívne korelovali hodnoty renálneho klírens jednorazovej dávky zonisamidu s klírens kreatinínu. Hodnota AUC zonisamidu v plazme sa zvýšila o 35 % u jedincov s klírens kreatinínu < 20 ml/min (pozri tiež časť 4.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene: Farmakokinetika zonisamidu u pacientov s poruchou funkcie pečene nebola dostatočne študovaná.

Staršie osoby: Vo farmakokinetike neboli medzi mladými (vo veku 21 – 40 rokov) a staršími osobami (65 – 75 rokov) pozorované klinicky významné rozdiely.

Deti a adolescenti (5 – 18 rokov): Obmedzené údaje naznačujú, že farmakokinetika u detí a adolescentov dávkovaných na rovnovážny stav s 1, 7 a 12 mg/kg denne v rozdelených dávkach, je po úprave na telesnú hmotnosť podobná farmakokinetike pozorovanej u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Výsledky, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u psov pri hladinách expozície podobných klinickému použitiu, boli zmeny pečene (zväčšenie, zmena farby na tmavohnedú, mierne zväčšenie hepatocytov s koncentrickými lamelárnymi telieskami v cytoplazme a cytoplazmatická vakuolizácia) súvisiace so zvýšeným metabolizmom.

Zonisamid nebol genotoxický a nemá žiadny karcinogénny potenciál.

Zonisamid spôsoboval vývojové anomálie u myší, potkanov a psov a bol embryoletný pre opice, keď sa podával v období organogenézy pri dávkovaní Zonisamidu a plazmatických hladinách u matky podobných alebo nižších ako sú terapeutické hladiny u ľudí.

V štúdiu perorálnej toxicity opakovanej dávky u mladých potkanov, pri hladinách expozície, ktoré boli podobné ako u pediatrických pacientov pri maximálnej odporúčanej dávke, boli pozorované zníženie telesnej hmotnosti, zmeny v parametroch renálnej histopatológie a klinickej patológie a zmeny správania. Zmeny v parametroch renálnej histopatológie a klinickej patológie boli považované za súvisiace s inhibíciou karboanhydrázy zonisamidom. Účinky pri tejto hladine dávky boli reverzibilné počas obdobia rekonvalescencie. Pri vyššej hladine dávky (2 – 3-násobná systémová expozícia v porovnaní s terapeutickou expozíciou) boli účinky na renálnu histopatológiu závažnejšie a iba čiastočne reverzibilné. Väčšina nežiaducich účinkov pozorovaných u mladých potkanov boli podobné tým, ktoré boli pozorované v štúdiách toxicity opakovanej dávky zonisamidu u dospelých potkanov, ale renálne tubulárne hyalínové kvapôčky a prechodná hyperplázia boli pozorované len v štúdiu u mladých potkanov. Pri tejto vyššej hladine dávky mladé potkany preukázali pokles rastu, učenia a vývojových parametrov. Tieto účinky boli považované za pravdepodobne súvisiace so znížením telesnej hmotnosti a s prehnanými účinkami zonisamidu v maximálne tolerovanej dávke.

U potkanov bolo pozorované zníženie počtu corpora lutea (žltých teliesok) pri hladinách expozície ekvivalentných maximálnej terapeutickú dávku u ľudí; nepravidelné cykly a znížený počet živých plodov boli pozorované pri hladinách expozície trikrát vyšších.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Mikrokryštalická celulóza

Hydrogenovaný rastlinný olej (zo sójových bôbov)

Laurylsulfát sodný

Obaly kapsuly

Želatína

Oxid titaničitý (E171)

Šelak

Propylénglykol

Hydroxid draselný

Čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/hliníkové blistre, balenia so 14, 28, 56 a 84 tvrdými kapsulami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Amdipharm Limited
Unit 17, Northwood House,
Northwood Crescent, Northwood,
Dublin 9, D09 V504,
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:	10/03/2005
Dátum posledného predĺženia registrácie:	21/12/2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZOV LIEKU

Zonegran 50 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 50 mg zonisamidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tvrdá kapsula obsahuje 1,5 mg hydrogenovaného rastlinného oleja (zo sójových bôbov).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Biele matné telo a sivé matné viečko s vytlačeným čiernym nápisom "ZONEGRAN 50".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zonegran je indikovaný ako:

- monoterapia v liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých s novodiagnostikovanou epilepsiou (pozri časť 5.1);
- prídavná liečba pri liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a viac.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie – dospelí

Zvyšovanie a udržiavanie dávky

Zonegran sa môže užívať ako monoterapia alebo sa môže pridať k existujúcej liečbe u dospelých. Dávka sa má titrovať na základe klinického účinku. Odporúčané zvýšenia a udržiavacie dávky sú uvedené v tabuľke 1. Niektorí pacienti, najmä tí, ktorí neužívajú induktory CYP3A4, môžu reagovať na nižšie dávky.

Vysadenie

Ak sa má liečba Zonegranom ukončiť, jeho vysadzovanie musí byť postupné (pozri časť 4.4). V klinických štúdiách s dospelými pacientmi sa dávka znižovala o 100 mg v týždňových intervaloch so súbežnou úpravou dávok iného antiepileptika (ak to bolo potrebné).

Tabuľka 1 Dospelí – odporúčané zvýšenia dávky a udržiavací režim

Liečebný režim	Titračná fáza			Zvyčajná udržiavacia dávka
	1. + 2. týždeň	3. + 4. týždeň	5. + 6. týždeň	
Monoterapia – Novodiagnostikovaní dospelí pacienti	100 mg/deň (jedenkrát denne)	200 mg/deň (jedenkrát denne)	300 mg/deň (jedenkrát denne)	300 mg denne (jedenkrát denne). Ak je potrebná vyššia dávka: zvyšujte v dvojtýždňových intervaloch v prírastkoch o 100 mg až do maximálnej dávky 500 mg.
Prídavná liečba - s induktormi CYP3A4 (pozri časť 4.5)	1. týždeň 50 mg/deň (v dvoch rozdelených dávkach)	2. týždeň 100 mg/deň (v dvoch rozdelených dávkach)	3. až 5. týždeň Zvyšujte v týždňových intervaloch v prírastkoch o 100 mg	300 až 500 mg denne (jedenkrát denne alebo v dvoch rozdelených dávkach).
- bez induktorov CYP3A4; alebo s poruchou funkcie obličiek alebo pečene	1. + 2. týždeň 50 mg/deň (v dvoch rozdelených dávkach)	3. + 4. týždeň 100 mg/deň (v dvoch rozdelených dávkach)	5. až 10. týždeň Zvyšujte v dvojtýždňových intervaloch v prírastkoch až do 100 mg	300 až 500 mg denne (jedenkrát denne alebo v dvoch rozdelených dávkach). Niektorí pacienti môžu reagovať na nižšie dávky.

Všeobecné odporúčania pre dávkovanie Zonegranu v osobitných populáciách pacientov

Pediatrická populácia (vo veku 6 rokov a viac)

Zvyšovanie a udržiavanie dávky

Zonegran sa musí pridať k existujúcej liečbe u pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a viac. Dávka sa má titrovať na základe klinického účinku. Odporúčané zvýšenia a udržiavacie dávky sú uvedené v tabuľke 2. Niektorí pacienti, najmä tí, ktorí neužívajú induktory CYP3A4, môžu reagovať na nižšie dávky.

Lekári majú upozorniť pediatrických pacientov a ich rodičov/opatrovateľov na kolónku upozornenia pacienta (v písomnej informácii pre používateľa) o prevencii úpalu (pozri časť 4.4: Pediatrická populácia).

Tabuľka 2 Pediatrická populácia (vo veku 6 rokov a viac) – odporúčané zvýšenia dávky a udržiavací režim

Liečebný režim	Titračná fáza		Zvyčajná udržiavacia dávka	
	1. týždeň	2. až 8. týždeň	Pacienti s hmotnosťou 20 až 55 kg ^a	Pacienti s hmotnosťou > 55 kg
Prídavná liečba - s induktormi CYP3A4 (pozri časť 4.5)	1 mg/kg/deň (raz denne)	Zvyšujte v týždňových intervaloch v prírastkoch o 1 mg/kg	6 až 8 mg/kg/deň (raz denne)	300 – 500 mg/deň (raz denne)
- bez induktorov CYP3A4	1. + 2. týždeň	Týždeň ≥ 3	6 až 8 mg/kg/deň (raz denne)	300 – 500 mg/deň (raz denne)
	1 mg/kg/deň (raz denne)	Zvyšujte v dvojtyždňových intervaloch v prírastkoch o 1 mg/kg		

Poznámka:

- a. Aby sa zaistilo udržiavanie terapeutickej dávky, je potrebné monitorovať hmotnosť dieťaťa a prehodnotiť dávku podľa zmien hmotnosti až do hmotnosti 55 kg. Režim dávkovania je 6 - 8 mg/kg/deň až na maximálnu dávku 500 mg/deň.

Bezpečnosť a účinnosť Zonegranu u detí vo veku menej ako 6 rokov a u tých pod 20 kg neboli doteraz stanovené.

K dispozícii sú obmedzené údaje z klinických štúdií u pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 20 kg. Preto deti vo veku 6 rokov a viac a s telesnou hmotnosťou menej ako 20 kg majú byť liečené s opatrnosťou.

Nie vždy je možné presne dosiahnuť vypočítanú dávku s komerčne dostupnými silami kapsúl Zonegranu. V týchto prípadoch sa odporúča, aby bola celková dávka Zonegranu zaokrúhlená nahor alebo nadol k najbližšej dostupnej dávke, ktorú možno dosiahnuť pomocou komerčne dostupných síl kapsúl Zonegranu (25 mg, 50 mg a 100 mg).

Vysadenie

Ak sa má liečba Zonegranom ukončiť, jeho vysadzovanie musí byť postupné (pozri časť 4.4). V klinických štúdiách u pediatrických pacientov sa dávka znižovala titráciou v intervaloch asi o 2 mg/kg týždenne (t.j. v súlade s harmonogramom v tabuľke 3).

Tabuľka 3 Pediatrická populácia (vo veku 6 rokov a viac) – odporúčaný harmonogram znižovania dávky titráciou

Hmotnosť	Znižujte v týždenných intervaloch o:
20 – 28 kg	25 až 50 mg/deň*
29 – 41 kg	50 až 75 mg/deň*
42 – 55 kg	100 mg/deň*
>55 kg	100 mg/deň*

Poznámka:

- * Všetky dávky sú raz denne.

Starší pacienti

Na začiatku liečby starších pacientov sa musí postupovať opatrne, keďže sú k dispozícii len obmedzené údaje o použití Zonegranu u týchto pacientov. Lekári predpisujúci Zonegran musia vziať do úvahy aj jeho bezpečnostný profil (pozri časť 4.8).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Pri liečení pacientov s poruchou funkcie obličiek sa musí postupovať opatrne, keďže sú k dispozícii len obmedzené údaje o použití u týchto pacientov a môže byť potrebná pomalšia titrácia Zonegranu. Keďže zonisamid a jeho metabolity sa vylučujú renálnou cestou, musí sa jeho podávanie ukončiť u pacientov, u ktorých nastane akútne zlyhanie obličiek, alebo kde sa pozoruje klinicky významné trvalé zvyšovanie hladiny kreatinínu v sére.

Hodnoty renálneho klírens po podaní jednej dávky zonisamidu pozitívne korelovali s hodnotami klírens kreatinínu u jedincov s poruchou funkcie obličiek. Hodnota AUC zonisamidu v plazme sa zvýšila o 35 % u jedincov s hodnotami klírens kreatinínu < 20 ml/min.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene sa neštudovalo. Preto sa použitie u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene neodporúča. Pri liečení pacientov trpiacich miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa musí postupovať opatrne a môže byť potrebná pomalšia titrácia Zonegranu.

Spôsob podávania

Zonegran tvrdé kapsuly sú na perorálne použitie.

Vplyv stravy

Zonegran možno užiť s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na sulfónamidy.

Zonegran obsahuje hydrogenovaný rastlinný olej (zo sójových bôbov). Pacienti nesmú užívať tento liek, ak sú alergickí na arašidy alebo sóju.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nevysvetliteľná vyrážka

V súvislosti s liečbou Zonegranom sa objavujú závažné vyrážky vrátane prípadov Stevensovho-Johnsonovho syndrómu.

U pacientov, u ktorých sa vyvinie inak nevysvetliteľná vyrážka, sa musí zvážiť ukončenie podávania Zonegranu. Všetci pacienti, u ktorých sa vyvinú vyrážky počas užívania Zonegranu, musia byť pod dôkladným dohľadom, a zvláštna pozornosť sa musí venovať pacientom súčasne užívajúcim antiepileptiká, ktoré môžu samostatne vyvolať vznik kožných vyrážok.

Záchvaty z vysadenia

V súlade so súčasnou klinickou praxou musí byť vysadenie Zonegranu u pacientov trpiacich epilepsiou dosiahnuté postupným znižovaním dávky, aby sa obmedzila možnosť vzniku záchvatov pri

vysadení lieku. Neexistujú dostatočné údaje o vysadení súčasne podávaných antiepileptík s cieľom dosiahnutia monoterapie Zonegranom v situácii, keď sa dosiahla kontrola záchvatov po pridávaní Zonegranu. Preto sa vysadenie súčasne podávaných antiepileptík musí vykonať opatrne.

Sulfónamidové reakcie

Zonegran je derivát benzizoxazolu, ktorý obsahuje sulfónamidovú funkčnú skupinu. Závažné nežiaduce reakcie na imunitnom podklade, ktoré sú spojené s liekmi s obsahom sulfónamidovej funkčnej skupiny, zahŕňajú vyrážky, alergické reakcie a závažnejšie hematologické poruchy, vrátane aplastickej anémie, ktorá veľmi zriedkavo môže byť smrteľná.

Boli hlásené prípady agranulocytózy, trombocytopénie, leukopénie, aplastickej anémie, pancytopenie a leukocytózy. Nie sú k dispozícii dostatočné informácie na stanovenie vzťahu, ak nejaký existuje, medzi dávkou a trvaním liečby a týmito udalosťami.

Akútna krátkozrakosť a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

U dospelých a pediatrických pacientov liečených zonisamidom bol hlásený syndróm pozostávajúci z akútnej krátkozrakosti spojenej so sekundárnym glaukómom s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej ostrosti videnia a / alebo očnej bolesti. Oftalmologické nálezy môžu zahŕňať krátkozrakosť, zúženie prednej komory, prekrvenie (začervenanie) oka a zvýšený vnútroočný tlak. Tento syndróm môže súvisieť so supraciliárnym výpotkom, ktorý vedie k prednému vysunutiu šošovky a dúhovky so sekundárnym glaukómom s uzavretým uhlom. Príznaky sa môžu objaviť v priebehu niekoľkých hodín až týždňov po začatí liečby. Liečba zahŕňa vysadenie zonisamidu tak rýchlo, ako je to len možné podľa úsudku ošetrojúceho lekára a vhodné opatrenia na zníženie vnútroočného tlaku. Neliečený zvýšený vnútroočný tlak akejkoľvek etiológie môže viesť k závažným následkom vrátane trvalej straty zraku. Pri liečbe zonisamidom je potrebná opatrnosť u pacientov s očným ochorením v anamnéze.

Samovražedné myšlienky a správanie

U pacientov liečených antiepileptikami v niekoľkých indikáciách boli hlásené samovražedné myšlienky a správanie. Meta-analýza randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdií s antiepileptikami preukázala tiež mierne zvýšené riziko samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika pre Zonegran.

Preto musia byť pacienti sledovaní vzhľadom na prejavy samovražedných myšlienok a správania a musí sa zvážiť vhodná liečba. Pacienti (a opatrovatelia pacientov) musia byť poučení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia prejavy samovražedných myšlienok alebo správania.

Obličkové kamene

U niektorých pacientov, najmä u tých s predispozíciou k nefrolitiáze, môže byť zvýšené riziko tvorby obličkových kameňov a s tým spojených prejavov a príznakov, ako sú obličková kolika, bolesť obličiek alebo bolesť v boku. Nefrolitiáza môže viesť k chronickému poškodeniu obličiek. Rizikové faktory nefrolitiázy zahŕňajú predchádzajúcu tvorbu kameňov, rodinnú anamnézu nefrolitiázy a hyperkalciúrie. Žiadny z týchto rizikových faktorov nemôže s istotou predurčovať tvorbu kameňov počas liečby zonisamidom. Okrem toho môžu mať zvýšené riziko pacienti užívajúci inú liečbu súvisiacu s nefrolitiázou. Zvýšený príjem tekutín a vylučovanie moču môžu pomôcť znížiť riziko tvorby kameňov, obzvlášť u pacientov s predispozičnými rizikovými faktormi.

Metabolická acidóza

S liečbou Zonegranom sa spája hyperchloremická non-anion gap acidóza (tzn. zníženie hladiny sérových bikarbonátov pod normálne referenčné rozpätie pri absencii chronickej respiračnej alkalózy).

Táto metabolická acidóza je spôsobená renálnym úbytkom bikarbonátov v dôsledku inhibičného účinku zonisamidu na karboanhydrázu. Takáto nerovnováha elektrolytov bola pozorovaná pri užívaní Zonegranu v placebom kontrolovaných klinických štúdiách a v post-marketingovom období. Metabolická acidóza vyvolaná zonisamidom sa zvyčajne vyskytuje v priebehu počiatočnej liečby, hoci sa môže objaviť kedykoľvek v priebehu liečby. Pokles hladiny bikarbonátov je zvyčajne mierny až stredný (priemerný pokles je asi 3,5 mEq/l pri denných dávkach 300 mg u dospelých), zriedkavo sa u pacientov môže objaviť aj závažnejší úbytok. Ochorenia alebo terapie, ktoré predstavujú predispozíciu na vznik acidózy (ako sú ochorenia obličiek, závažné respiračné poruchy, status epilepticus, hnačka, chirurgické zákroky, ketogénna diéta alebo lieky) môžu prispievať k účinku zonisamidu na znižovanie hladiny bikarbonátov.

Riziko metabolickej acidózy spôsobenej zonisamidom sa ukazuje byť častejšie a závažnejšie u mladších pacientov. U pacientov liečených zonisamidom, u ktorých prítomné okolnosti môžu zvýšiť riziko acidózy, alebo u ktorých existuje zvýšené riziko nežiaducich následkov metabolickej acidózy a u pacientov s príznakmi poukazujúcimi na metabolickú acidózu, je potrebné urobiť zodpovedajúce vyšetrenia a monitorovať hladinu sérového bikarbonátu. Pokiaľ dôjde k rozvinutiu metabolickej acidózy a jej pretrvávaniu, je potrebné uvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby Zonegranom (postupným ukončením alebo znižovaním terapeutической dávky), nakoľko sa môže vyvinúť osteopénia. Pokiaľ sa u pacienta napriek pretrvávajúcej metabolickej acidóze rozhodne o pokračovaní v liečbe Zonegranom, je potrebné uvažovať o alkalizujúcej liečbe.

Metabolická acidóza môže viesť k hyperamonémii, pričom počas liečby zonisamidom boli zaznamenané prípady s rozvojom encefalopatie, ako aj bez nej. Riziko hyperamonémie môže byť vyššie u pacientov, ktorí súbežne užívajú iné lieky zvyšujúce riziko hyperamonémie (napr. valproát), alebo ktorí majú základnú poruchu cyklu močoviny alebo zníženú hepatickú mitochondriálnu funkciu. U pacientov, u ktorých je počas liečby zonisamidom pozorovaná letargia alebo zmeny mentálneho stavu bez zjavnej príčiny, sa odporúča overiť možný rozvoj hyperamonemickej encefalopatie a vyšetriť hodnoty amoniaku v tele.

Zonegran sa musí používať opatrne u dospelých pacientov, ktorí sú zároveň liečení inhibítormi karboanhydrázy, ako je topiramát alebo acetazolamid, keďže nie sú k dispozícii dostatočné údaje na vylúčenie farmakodynamickej interakcie (pozri tiež časť 4.4 Pediatrická populácia a časť 4.5).

Úpal

Prípady zníženého potenia a zvýšenej telesnej teploty boli hlásené hlavne u pediatrických pacientov (celé upozornenie pozri časť 4.4 Pediatrická populácia). Je nutné postupovať opatrne u dospelých v prípade, keď sa Zonegran predpisuje súčasne s inými liekmi, ktoré pacientov predisponujú na poruchy spojené s teplotou; tieto zahŕňajú inhibítory karboanhydrázy a lieky s anticholinergickou aktivitou (pozri tiež časť 4.4 Pediatrická populácia).

Pankreatitída

U pacientov užívajúcich Zonegran, u ktorých sa vyvinú klinické prejavy a príznaky pankreatitídy, sa odporúča sledovať hladiny pankreatickej lipázy a amylázy. Ak je pankreatitída evidentná, v prípade absencie inej zrejmej príčiny, odporúča sa zvážiť vysadenie Zonegranu a zahájiť príslušnú liečbu.

Rabdomyolýza

U pacientov užívajúcich Zonegran, u ktorých sa vyvinie ťažká svalová bolesť a/alebo slabosť buď v prítomnosti alebo pri absencii horúčky, sa odporúča, aby sa stanovili markery svalového poškodenia vrátane hladín sérovej kreatíninfosfokinázy a aldolázy. Ak sú hladiny zvýšené v prípade absencie inej zrejmej príčiny, ako trauma alebo epileptické záchvaty grand mal, odporúča sa zvážiť vysadenie Zonegranu a zahájiť príslušnú liečbu.

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby Zonegranom a po dobu jeden mesiac po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6). Ženy vo fertilnom veku nepoužívajúce účinnú antikoncepciu nesmú užívať Zonegran, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné a iba v prípade, ak potenciálny prínos odôvodňuje riziko, ktorému je vystavený plod. Ženám vo fertilnom veku liečeným zonisamidom má byť poskytnuté odborné lekárske poradenstvo. Žena má byť plne informovaná a má rozumieť možným účinkom Zonegranu na plod a tieto riziká musia byť s pacientkou prekonzultované v súvislosti s prínosmi pred začatím liečby. Pred začatím liečby Zonegranom u ženy vo fertilnom veku sa má zvážiť vyšetrenie tehotenským testom. Ženy, ktoré plánujú otehotnieť, musia navštíviť svojich odborných lekárov, aby prehodnotili liečbu Zonegranom a zvážili iné možnosti liečby pred počatím a pred vysadením antikoncepcie. Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené, aby ihneď kontaktovali svojho lekára, ak otehotnejú alebo si myslia, že môžu byť tehotné a užívajú Zonegran. Lekári liečiaci pacientov Zonegranom sa musia pokúsiť zabezpečiť, aby pacientky boli plne informované o potrebe používať primeranú účinnú antikoncepciu, a musia uplatniť klinický úsudok pri hodnotení toho, či sú perorálna antikoncepcia (PA) alebo dávky jednotlivých zložiek PA adekvátne na základe individuálneho klinického stavu pacientky.

Telesná hmotnosť

Zonegran môže spôsobovať stratu hmotnosti. Ak pacient stráca hmotnosť alebo má podváhu počas tejto liečby, je možné zvážiť doplnkovú výživu alebo zvýšený príjem potravy. Ak sa objaví značná nežiaduca strata hmotnosti, musí sa zvážiť ukončenie podávania Zonegranu. Strata hmotnosti je potenciálne závažnejšia u detí (pozri časť 4.4 Pediatrická populácia).

Pediatrická populácia

Upozornenia a opatrenia uvedené vyššie platia aj pre dospievajúcich a pediatrických pacientov. Upozornenia a opatrenia uvedené nižšie sú významnejšie pre pediatrických a dospievajúcich pacientov.

Úpal a dehydratácia

Prevenca prehriatia a dehydratácie u detí

Zonegran môže u detí spôsobiť znížené potenie a prehriatie, ktorých neliečenie môže viesť k poškodeniu mozgu a k úmrtiu. Deti sú najviac ohrozené najmä v horúcom počasí.

Ak dieťa užíva Zonegran:

- Dieťa má ostať chladné, najmä v horúcom počasí
- Dieťa sa má vyhnúť ťažkému cvičeniu, najmä ak je horúce počasie
- Dieťa má piť veľa studenej vody
- Dieťa nesmie užívať akékoľvek z nasledujúcich liekov:

inhibítory karboanhydrázy (ako topiramát a acetazolamid) a anticholinergiká (ako klomipramín, hydroxyzín, difenhydramín, haloperidol, imipramín, oxybutynín).

AK DÔJDE K NIEKTOREJ Z NASLEDUJÚCICH SITUÁCIÍ, DIEŤA POTREBUJE OKAMŽITÚ LEKÁRSKU POMOC:

Ak je pokožka veľmi horúca a potí sa málo alebo vôbec, alebo sa dieťa stáva zmätené alebo má svalové kŕče, alebo sa zrýchľuje srdcový tep alebo dýchanie dieťaťa.

- Zoberte dieťa na chladné, tienené miesto
- Udržujte pokožku dieťaťa chladnú vodou
- Dajte dieťaťu piť studenú vodu

Prípady zníženého potenia a zvýšenej telesnej teploty boli hlásené hlavne u pediatrických pacientov. V niektorých prípadoch bol diagnostikovaný úpal vyžadujúci liečbu v nemocnici. Bol hlásený úpal

vyžadujúci liečbu v nemocnici a vedúci k úmrtiu. Väčšina hlásení sa objavila v obdobiach teplého počasia. Lekári majú prebrať s pacientmi a ich opatrovateľmi potenciálnu závažnosť úpalu, situácie, v ktorých sa môže vyskytnúť, ako aj konanie v prípade akýchkoľvek prejavov alebo príznakov. Pacienti alebo ich opatrovatelia musia byť upozornení na to, aby dbali na udržiavanie hydratácie a predchádzali vystaveniu nadmerne vysokým teplotám a namáhavému fyzickému cvičeniu v závislosti od ich stavu. Predpisujúci lekári majú upozorniť pediatrických pacientov a ich rodičov/opatrovateľov na radu uvedenú v písomnej informácii pre používateľa o prevencii úpalu a prehriatia u detí. V prípade prejavov alebo príznakov dehydratácie, oligohydrózy alebo zvýšenej telesnej teploty je potrebné zvážiť ukončenie liečby Zonegranom.

Zonegran sa nemá používať u pediatrických pacientov súčasne s inými liekmi, ktoré pacientov predisponujú na poruchy spojené s teplom; tieto zahŕňajú inhibítory karboanhydrázy a lieky s anticholinergickou aktivitou.

Telesná hmotnosť

Strata hmotnosti vedúca k zhoršeniu celkového stavu a zlyhaniu užívania antiepileptickej terapie bola spojená s fatálnymi následkami (pozri časť 4.8). Zonegran sa neodporúča u pediatrických pacientov, ktorí trpia podváhou (definícia na základe kategórii BMI upravených podľa veku, stanovených WHO) alebo majú zníženú chuť do jedla.

Výskyt zníženia telesnej hmotnosti je zhodný vo všetkých vekových skupinách (pozri časť 4.8), avšak vzhľadom na potenciálnu závažnosť straty hmotnosti u detí je potrebné monitorovať hmotnosť v tejto populácii. Ak pacient nepriberá na hmotnosti v súlade s rastovými grafmi, je potrebné zvážiť doplnkovú výživu alebo zvýšený príjem stravy, v inom prípade sa má Zonegran vysadiť.

K dispozícii sú obmedzené údaje z klinických štúdií u pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 20 kg. Preto deti vo veku 6 rokov a viac a s telesnou hmotnosťou menej ako 20 kg majú byť liečené s opatrnosťou. Dlhodobý účinok úbytku hmotnosti v pediatrickej populácii na rast a vývoj nie je známy.

Metabolická acidóza

Riziko metabolickej acidózy spôsobenej zonisamidom sa zdá byť častejšie a závažnejšie u pediatrických a dospievajúcich pacientov. V tejto populácii je potrebné urobiť zodpovedajúce vyšetrenia a monitorovať hladinu sérového bikarbonátu (celé upozornenie pozri časť 4.4 – Metabolická acidóza, výskyt nízkej hladiny bikarbonátov pozri časť 4.8). Dlhodobý účinok nízkych hladín bikarbonátov na rast a vývoj nie je známy.

Zonegran sa nemá používať u pediatrických pacientov súčasne s inými inhibítormi karboanhydrázy, ako je topiramát a acetazolamid (pozri časť 4.5).

Obličkové kamene

Obličkové kamene sa objavili u pediatrických pacientov (celé upozornenie pozri časť 4.4 Obličkové kamene).

U niektorých pacientov, najmä u tých s predispozíciou k nefrolitiáze, môže byť zvýšené riziko tvorby obličkových kameňov a s tým spojených prejavov a príznakov, ako sú obličková kolika, bolesť obličiek alebo bolesť v boku. Nefrolitiáza môže viesť k chronickému poškodeniu obličiek. Rizikové faktory nefrolitiázy zahŕňajú predchádzajúcu tvorbu kameňov, rodinnú anamnézu nefrolitiázy a hyperkalciúrie. Žiadny z týchto rizikových faktorov nemôže s istotou predurčovať tvorbu kameňov počas liečby zonisamidom.

Zvýšený príjem tekutín a vylučovanie moču môžu pomôcť znížiť riziko tvorby kameňov, najmä u pacientov s predispozičnými rizikovými faktormi. Ultrasonografické vyšetrenie obličiek sa má vykonať na základe rozhodnutia lekára. V prípade zistenia obličkových kameňov je potrebné Zonegran vysadiť.

Pečeňová dysfunkcia

Zvýšené hladiny hepatobiliárnych parametrov, ako je alanínaminotransferáza (ALT), aspartátaminotransferáza (AST), gama-glutamyltransferáza (GGT) a bilirubín sa objavili

u pediatrických a dospievajúcich pacientov bez akéhokoľvek konzistentného vzoru pri pozorovaní hodnôt nad hornou hranicou normálnych hodnôt. Predsa len, ak existuje podozrenie na pečennú prírodu, má sa zhodnotiť funkcia pečene a zväžiť vysadenie Zonegranu.

Kognitívne funkcie

Kognitívna porucha u pacientov postihnutých epilepsiou bola spojená so základnou patológiou a/alebo s podávaním antiepileptickej liečby. V placebom kontrolovanej štúdii zonisamidu vedenej u pediatrických a dospievajúcich pacientov bol podiel pacientov s kognitívnou poruchou číselne vyšší v skupine so zonisamidom v porovnaní so skupinou s placebom.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv Zonegranu na enzýmy cytochrómu P450

In vitro štúdie s ľudskými pečennými mikrozómami pri hladinách zonisamidu približne dvojnásobných alebo vyšších ako klinicky zodpovedajúce voľné sérové koncentrácie, nevykazujú žiadnu alebo len nízku (< 25 %) inhibíciu izoenzýmov 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 alebo 3A4 cytochrómu P450. Preto sa neočakáva, že Zonegran bude ovplyvňovať farmakokinetiku iných liekov prostredníctvom mechanizmov sprostredkovaných cytochrómom P450 tak, ako to bolo dokázané pre karbamazepín, fenytoín, etinylestradiol a dezipramín *in vivo*.

Schopnosť Zonegranu ovplyvniť iné lieky

Antiepileptiká

U pacientov trpiacich epilepsiou nevedlo dávkovanie Zonegranu v rovnovážnom stave ku klinicky významným farmakokinetickým účinkom na karbamazepín, lamotrigín, fenytoín alebo valproát sodný.

Perorálna antikoncepcia

V klinických štúdiách so zdravými jedincami neovplyvnilo dávkovanie Zonegranu v rovnovážnom stave sérové koncentrácie etinylestradiolu alebo noretisterónu v kombinovanej perorálnej antikoncepcii.

Inhibítory karboanhydrázy

Zonegran sa má používať s opatnosťou u dospelých pacientov liečených súbežne inhibítormi karboanhydrázy, ako je topiramát a acetazolamid, keďže nie sú k dispozícii dostatočné údaje na vylúčenie možných farmakodynamických interakcií (pozri časť 4.4).

Zonegran sa nemá používať u pediatrických pacientov súčasne s inými inhibítormi karboanhydrázy, ako je topiramát a acetazolamid (pozri časť 4.4 Pediatrická populácia).

P-gp substrát

In vitro štúdia ukázala, že zonisamid je slabý inhibitor P-gp (MDR1) s IC₅₀ hodnotou 267 µmol/l a existuje teoretická možnosť, že zonisamid ovplyvňuje farmakokinetiku látok, ktoré sú substrátmi P-gp. Pri začatí alebo ukončení liečby zonisamidom alebo zmene dávky zonisamidu sa odporúča postupovať opatrne u pacientov užívajúcich lieky, ktoré sú substrátmi P-gp (napr. digoxín, chinidín).

Potenciálne liekové interakcie ovplyvňujúce Zonegran

V klinických štúdiách nemalo súčasné podávanie lamotrigínu žiadne zjavné účinky na farmakokinetiku zonisamidu. Kombinácia Zonegranu s inými liekmi, ktorá môže viesť ku vzniku urolitiázy, môže zvýšiť riziko vzniku obličkových kameňov, preto sa má vyhnúť súčasnému používaniu takýchto liekov.

Zonisamid sa sčasti metabolizuje CYP3A4 (redukčné odbúravanie) a tiež N-acetyltransferázami a konjugáciou s kyselinou glukurónovou; preto látky so schopnosťou indukovať alebo inhibovať tieto enzýmy môžu ovplyvňovať farmakokinetiku zonisamidu:

- Indukcia enzýmov: Expozícia zonisamidu je nižšia u pacientov trpiacich epilepsiou, ktorí užívajú induktory CYP3A4, ako sú fenytoín, karbamazepín a fenobarbital. Nie je pravdepodobné, že tieto účinky majú klinický význam, ak sa Zonegran pridá k existujúcej liečbe; avšak, zmeny v koncentráciách zonisamidu sa môžu objaviť, ak sa zároveň vysadia, nasadia alebo upravajú dávky CYP3A4-indukujúcich antiepileptických alebo iných liekov a môže byť potrebná úprava dávok Zonegranu. Rifampicín je silným induktorom CYP3A4. Ak je súčasné používanie nevyhnutné, pacient musí byť dôkladne sledovaný a dávka Zonegranu a iných CYP3A4 substrátov podľa potreby upravená.
- Inhibícia CYP3A4: Podľa klinických údajov nevykazujú známe špecifické a nešpecifické inhibitory CYP3A4 klinicky zodpovedajúci účinok na farmakokinetické parametre expozície zonisamidu. Dávkovanie buď ketokonazolu (400 mg/deň) alebo cimetidínu (1 200 mg/deň) nemalo v rovnovážnom stave žiadne klinické účinky na farmakokinetiku zonisamidu po podaní jednej dávky zdravým jedincom. Preto nemusí byť pri súčasnom podávaní so známymi inhibítormi CYP3A4 úprava dávkovania Zonegranu potrebná.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby Zonegranom a až do jedného mesiaca po skončení liečby.

Ženy vo fertilnom veku nepoužívajúce účinnú antikoncepciu nesmú užívať Zonegran, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné a iba v prípade, ak potenciálny prínos odôvodňuje riziko, ktorému je vystavený plod. Ženám vo fertilnom veku, ktoré sa liečia zonisamidom, musí byť poskytnutá odborná rada. Žena má byť plne informovaná a má rozumieť možným účinkom Zonegranu na plod a tieto riziká sa majú pred začatím liečby prediskutovať s pacientkou vo vzťahu k prínosu liečby. Pred začatím liečby zonisamidom sa má zvážiť vyšetrenie testom na graviditu u žien vo fertilnom veku. Ženy, ktoré plánujú otehotnieť, musia navštíviť svojich odborných lekárov, aby prehodnotili liečbu zonisamidom a zvažili iné možnosti liečby pred počatím a pred vysadením antikoncepcie.

Rovnako ako pri všetkých antiepileptikách, liečba zonisamidom sa nesmie prerušovať náhle, aby nedošlo k náhlým záchvatom, ktoré by mohli u ženy a nenarodeného dieťaťa spôsobiť závažné následky. Riziko vzniku vrodenej chyby sa zvyšuje 2 až 3 krát u potomstva matiek liečených antiepileptikom. Najčastejšie hlásené sú rázštep pery, kardiovaskulárne malformácie a poškodenie nervovej trubice. S liečbou viacerými antiepileptikami v porovnaní s monoterapiou môže súvisieť vyššie riziko vzniku vrodených malformácií.

Gravidita

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití Zonegranu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). U ľudí nie je známe potenciálne riziko závažných vrodených malformácií a porúch neurovývinu.

Údaje zo štúdie zameranej na registráciu nasvedčujú o náraste podielu detí narodených s nízkou pôrodnou hmotnosťou (low birth weight, LBW), predčasne narodených alebo hypotrofických novorodencov (small for gestational age, SGA). Tento nárast je približne 5 až 8 % pri LBW, približne 8 až 10 % pri predčasne narodených novorodencoch a približne 7 až 12 % pri SGA, pričom vo všetkých prípadoch bol porovnávaný s matkami liečenými lamotrigínom vo forme monoterapie.

Zonegran sa nesmie užívať počas tehotenstva, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné a iba v prípade, ak potenciálny prínos predstavuje opodstatnenie rizika, ktorému je vystavený plod. V

prípadne predpísania Zonegranu v tehotenstve musia byť pacientky plne informované o možnom poškodení plodu a odporúča sa podávanie minimálnej účinnej dávky spolu s dôkladným sledovaním.

Dojčenie

Zonisamid sa vylučuje do ľudského mlieka; koncentrácia v materskom mlieku je podobná koncentrácii v plazme matky. Musí sa urobiť rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu Zonegranom. Kvôli dlhému retenčnému času zonisamidu v tele sa dojčenie nesmie obnoviť do jedného mesiaca po ukončení liečby Zonegranom.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinkoch zonisamidu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách preukázali zmeny v parametroch fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neboli vykonané žiadne štúdie o účinku na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Berúc však do úvahy, že niektorí pacienti môžu pociťť ospalosť alebo ťažkosti s koncentráciou, obzvlášť na začiatku liečby alebo po zvýšení dávky, musia byť pacienti poučení, aby počas vykonávania aktivít vyžadujúcich si vysoký stupeň bdlosti, napr. vedenie vozidiel alebo obsluha strojov, postupovali opatrne.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Zonegran bol v klinických štúdiách podaný viac ako 1 200 pacientom, viac ako 400 z nich užívalo Zonegran najmenej 1 rok. Okrem toho existujú od roku 1989 bohaté post-marketingové skúsenosti so zonisamidom v Japonsku a od roku 2 000 v USA.

Má sa zobrať na vedomie, že Zonegran je derivátom benzizoxazolu, ktorý obsahuje sulfónamidovú skupinu. Závažné, imunitne vzniknuté nežiaduce účinky spojené s liekmi obsahujúcimi sulfónamidovú skupinu zahŕňajú vyrážku, alergickú reakciu a závažné hematologické poruchy vrátane aplastickej anémie, ktorá veľmi zriedkavo môže byť smrteľná (pozri časť 4.4).

Najčastejšie nežiaduce reakcie v kontrolovaných štúdiách prídavnej liečby boli somnolencia, závraty a anorexia. Najčastejšie nežiaduce reakcie v randomizovanej, kontrolovanej štúdii s monoterapiou porovnávajúcej zonisamid s karbamazepínom v liekovej forme s predĺženým uvoľňovaním boli znížená hladina bikarbonátu, znížená chuť do jedla a znížená hmotnosť. Incidencia výrazne abnormálne nízkej sérovej hladiny bikarbonátu (zníženie na menej ako 17 mEq/l a o viac ako 5 mEq/l) bola 3,8 %. Incidencia výrazného zníženia hmotnosti o 20 % alebo viac bola 0,7 %.

Súhrn nežiaducich reakcií uvedených v tabuľke

Nežiaduce reakcie súvisiace so Zonegranom získané z klinických štúdií a post-marketingového sledovania sú usporiadané v nižšie uvedenej tabuľke. Frekvencie výskytu sú zoradené podľa nasledujúcej schémy:

veľmi časté	$\geq 1/10$
časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
menej časté	$\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$
zriedkavé	$\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$
veľmi zriedkavé	$< 1/10\,000$
neznáme	z dostupných údajov

Tabuľka 4 Nežiaduce reakcie súvisiace so Zonegranom získané z klinických štúdií s prídavnou liečbou a post-marketingového sledovania

Trieda orgánových systémov (Názvoslovie MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Veľmi zriedkavé
Infekcie a nákazy			Pneumónia Infekcia močových ciest	
Poruchy krvi a lymfatického systému		Ekchymóza		Agranulocytóza Aplastická anémia Leukocytóza Leukopénia Lymfadenopatia Pancytopenia Trombocytopenia
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť		Liekom vyvolaný hypersenzitívny syndróm Lieková vyrážka s eozinofiliou a systémové príznaky
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		Hypokaliémia	Metabolická acidóza Renálna tubulárna acidóza
Psychické poruchy	Vzrušenie Dráždivosť Stav zmätenosti Depresia	Citová labilita Úzkosť Nespavosť Psychotické poruchy	Hnev Agresivita Samovražedné myšlienky Pokus o samovraždu	Halucinácie
Poruchy nervového systému	Ataxia Závraty Zhoršenie pamäti Somnolencia	Bradyfrénia Porucha pozornosti Nystagmus Parestézie Porucha reči Tremor	Kŕče	Amnézia Kóma Grand mal záchvaty Myastenický syndróm Neuroleptický malígny syndróm Status epilepticus
Poruchy oka	Diplopia			Glaukóm s uzavretým uhlom Bolesť oka Krátkozrakosť Rozmazané videnie Znížená ostrosť videnia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				Dyspnoe Aspiračná pneumónia Poruchy dýchacej sústavy Hypersenzitívna pneumonitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Abdominálna bolesť Zápcha Hnačka Dyspepsia Nauzea	Vracanie	Pankreatitída
Poruchy pečene a žľazových ciest			Cholecystitída Cholelitiáza	Hepatocelulárne poškodenie

Trieda orgánových systémov (Názvoslovie MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážky Svrbenie Alopécia		Anhydróza Multiformný erytém Stevensov-Johnsonov syndróm Toxická epidermálna nekrolýza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močovej sústavy		Nefrolitiáza	Močový kamienok	Hydronefróza Obličkové zlyhanie Anomália moču
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava Ochorenie podobné chrípke Pyrexia Periférny edém		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Znížená hladina bikarbonátu	Znížená hmotnosť		Zvýšená hladina kreatinínfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina kreatinínu v krvi Zvýšená hladina močoviny v krvi Abnormálne pečeneové funkčné testy
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu				Úpal

Okrem toho sa pozorovali jednotlivé prípady náhleho nevysvetleného úmrtia u pacientov s epilepsiou (*Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients*, SUDEP) užívajúcich Zonégan.

Tabuľka 5 Nežiaduce reakcie v randomizovanej, kontrolovanej štúdii s monoterapiou, porovnávajúcej zonisamid s karbamazepínom v liekovej forme s predĺženým uvoľňovaním

Trieda orgánových systémov (Názvoslovie MedDRA†)	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy			Infekcia močových ciest Pneumónia
Poruchy krvi a lymfatického systému			Leukopénia Trombocytopénia
Poruchy metabolizmu a výživy		Znížená chuť do jedla	Hypokaliémia
Psychické poruchy		Agitácia Depresia Nespavosť Zmeny nálady Úzkosť	Stav zmätenosti Akútna psychóza Agresivita Samovražedné myšlienky Halucinácie

Trieda orgánových systémov (Názvoslovie MedDRA†)	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy nervového systému		Ataxia Závrat Porucha pamäti Somnolencia Bradyfrénia Porucha pozornosti Parestézie	Nystagmus Porucha reči Tremor Kŕče
Poruchy oka		Diplopia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Respiračná porucha
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Zápcha Hnačka Dyspepsia Nauzea Vracanie	Abdominálna bolesť
Poruchy pečene a žlčových ciest			Akútna cholecystitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka	Pruritus Ekchymóza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava Pyrexia Podráždenosť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Znížená hladina bikarbonátu	Znížená hmotnosť Zvýšená hladina kreatinínfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina alanínaminotransferázy Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	

† MedDRA verzia 13.1

Dodatočné informácie pre osobitné skupiny pacientov:

Starší pacienti

Združená analýza údajov o bezpečnosti u 95 starších osôb preukázala relatívne vyššiu frekvenciu hlásenia periférneho edému a pruritu v porovnaní s dospelou populáciou.

Zhodnotenie postmarketingových údajov naznačuje, že pacienti vo veku 65 rokov alebo starší hlásili vyššiu frekvenciu nasledovných príhod ako celková populácia: Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a liekmi indukovaný syndróm precitlivenosti (DIHS – Drug Induced Hypersensitivity syndrome).

Pediatrická populácia

Profil nežiaducich reakcií zonisamidu u pediatrických pacientov vo veku 6 až 17 rokov v placebom kontrolovaných klinických štúdiách bol zhodný s tým u dospelých. Medzi 465 osobami v pediatrickej bezpečnostnej databáze (vrátane ďalších 67 osôb z rozšírenej fázy kontrolovanej klinickej štúdie) bolo 7 úmrtí (1,5 %; 14,6/1000 osobo-rokov): 2 prípady status epilepticus, z ktorých jeden mal súvislosť so závažnou stratou hmotnosti (10 % počas 3 mesiacov) u osoby s podváhou a následným zlyhaním užívania liekov; 1 prípad poranenia hlavy/hematómu a 4 úmrtia u osôb s pre-existujúcimi funkčnými neurologickými deficitmi rôznych príčin (2 prípady sepsy vyvolanej pneumóniou/orgánového zlyhania, 1 SUDEP a 1 poranenie hlavy). Celkovo 70,4 % pediatrických pacientov, ktorí dostávali zonisamid v kontrolovanej štúdii alebo jej otvorenom predĺžení, mali aspoň raz pri meraní počas liečby hladinu bikarbonátov nižšiu ako 22 mmol/l. Obdobie nameraných nízkych hladín bikarbonátov bolo tiež dlhé (medián 188 dní).

Združená analýza údajov o bezpečnosti 420 pediatrických pacientov (183 osôb vo veku 6 až 11 rokov, a 237 osôb vo veku 12 až 16 rokov s priemerným trvaním expozície približne 12 mesiacov) ukázala relatívne vyššiu frekvenciu hlásenia pneumónie, dehydratácie, zníženého potenia, abnormálnych pečňových testov, zápalu stredného ucha, faryngitídy, sinusitídy a infekcie horných dýchacích ciest, kašľa, epistaxy a rinitídy, bolesti brucha, vracania, vyrážky a ekzému, a horúčky v porovnaní s dospelou populáciou (najmä u osôb vo veku menej ako 12 rokov) a nízky výskyt amnézie, zvýšeného kreatinínu, lymfadenopatie a trombocytopénie. Výskyt poklesu telesnej hmotnosti o 10 % a viac bol 10,7 % (pozri časť 4.4). V niektorých prípadoch poklesu telesnej hmotnosti došlo k oneskoreniu prechodu do ďalšieho štádia podľa Tannera a kostnej maturácie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Objavili sa prípady náhodného a zámerného predávkovania u dospelých a pediatrických pacientov. V niektorých prípadoch bolo predávkovanie bezpríznakové, obzvlášť tam, kde bolo bezprostredne vyvolané vracanie alebo bol prevedený výplach. V iných prípadoch bolo predávkovanie nasledované príznakmi ako somnolencia, nauzea, gastritída, nystagmus, myoklonus, kóma, bradykardia, znížená funkcia obličiek, hypotenzia a útlm dýchania. Veľmi vysoká koncentrácia zonisamidu 100,1 µg/ml v plazme bola zaznamenaná približne 31 hodín potom, ako pacient užil nadmernú dávku Zonegranu a klonazepamu; pacient upadol do kómy a mal útlm dýchania, ale o päť dní bol opäť pri vedomí bez ďalších následkov.

Liečba

Nie sú k dispozícii žiadne antidotá pre prípad predávkovania Zonegranom. Po podozrení na nedávne predávkovanie sa môže indikovať vyprázdenie žalúdka výplachom žalúdka alebo indukciou vracania za zvyčajných opatrení na ochranu dýchacích ciest. Indikuje sa všeobecná podporná starostlivosť vrátane častého sledovania vitálnych znakov a dôkladného pozorovania. Zonisamid má dlhý eliminačný polčas, preto môžu jeho účinky pretrvávajúť. Hoci hemodialýza nebola formálne študovaná ako liečba pri predávkovaní, znižuje koncentrácie zonisamidu v plazme pacientov so zníženou funkciou obličiek a možno ju považovať za liečbu predávkovania, ak je to klinicky indikované.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX15

Zonisamid je derivát benzizoxazolu. Je to antiepileptický liek so slabou karboanhydrázovou aktivitou *in vitro*. Nie je chemicky príbuzný s inými antiepileptikami.

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku zonisamidu nie je ešte plne objasnený, ale zdá sa, že pôsobí sodíkové a vápnikové kanály citlivé na napätie a tak narúša synchronizovanú neuronálnu aktivitu, redukuje šírenie epileptických výbojov a ruší následnú epileptickú aktivitu. Zonisamid má tiež modulačnú aktivitu na neuronálnu inhibíciu sprostredkovanú GABA.

Farmakodynamické účinky

Antikonvulzívna aktivita zonisamidu sa hodnotila na rôznych modeloch u niekoľkých druhov s vyvolanými alebo prirodzenými záchvatmi a zdá sa, že zonisamid pôsobí v týchto modeloch ako široko spektrálne antiepileptikum. Zonisamid zabraňuje maximálnym elektrošokovým záchvatom a obmedzuje šírenie záchvatov, vrátane šírenia záchvatov z kôry do podkôrových štruktúr a potláča epileptogénnu ložiskovú aktivitu. Na rozdiel od fenytoínu a karbamazepínu však zonisamid pôsobí prednostne na záchvaty pochádzajúce z kôry.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Monoterapia parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej

Účinnosť zonisamidu v monoterapii bola preukázaná v dvojito zaslepenej štúdii neinferiority s paralelnými skupinami, v ktorej sa porovnával s karbamazepínom v liekovej forme s predĺženým uvoľňovaním (prolonged release – PR) u 583 dospelých jedincov s novodiagnostikovanými parciálnymi záchvatmi so sekundárnou generalizáciou tonicko-klonických záchvatov alebo bez nej. Jedinci boli randomizovaní na užívanie liečby karbamazepínom a zonisamidom v trvaní až do 24 mesiacov v závislosti od odpovede. Jedinci boli titrovaní po úvodnú cieľovú dávku 600 mg karbamazepínu alebo 300 mg zonisamidu. Jedinci, u ktorých sa objavil záchvat, boli titrovaní do nasledujúcej cieľovej dávky, t.j. 800 mg karbamazepínu alebo 400 mg zonisamidu. Jedinci, u ktorých sa objavil ďalší záchvat, boli titrovaní do maximálnej cieľovej dávky 1 200 mg karbamazepínu alebo 500 mg zonisamidu. Jedinci, ktorí nemali záchvaty počas 26 týždňov pri cieľovej dávkovej hladine, pokračovali s touto dávkou ďalších 26 týždňov.

Hlavné výsledky tejto štúdie sú uvedené v tejto tabuľke:

Tabuľka 6 Výsledky účinnosti pre štúdiu 310 s monoterapiou

	Zonisamid	Karbamazepín		
n (ITT populácia)	281	300		
Šesť mesiacov bez záchvatov			Diff	IS _{95%}
PP-populácia*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 % ; 3,1 %
ITT-populácia	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 % ; 1,4 %
≤ 4 záchvaty počas 3-mesačného východiskového obdobia	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 % ; 3,7 %
> 4 záchvaty počas 3-mesačného východiskového obdobia	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 % ; 5,6 %
Dvanásť mesiacov bez záchvatov				
PP-populácia	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	- 17,2 % ; 1,5 %
ITT-populácia	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	- 16,1 % ; 0,7 %
≤ 4 záchvaty počas 3-mesačného východiskového obdobia	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 % ; 1,3 %
> 4 záchvaty počas 3-mesačného východiskového obdobia	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 % ; 17,4 %
Podtyp záchvatov (PP populácia 6 mesiacov bez záchvatu)				

	Zonisamid	Karbamazepín		
n (ITT populácia)	281	300		
Všetky parciálne	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 % ; 0,0 %
Simplexné parciálne	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 % ; 14,7 %
Komplexné parciálne	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 % ; -5,9 %
Všetky generalizované tonicko- klonické	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 % ; 6,0 %
Sekundárne tonicko-klonické	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 % ; 7,1 %
Generalizované tonicko-klonické	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 % ; 10,5 %

PP = populácia podľa protokolu (Per Protocol Population); ITT = populácia so zámerom liečiť (Intent to Treat)

*primárny koncový ukazovateľ

Prídavná liečba pri liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých

U dospelých bola účinnosť Zonegranu preukázaná v 4 dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách s trvaním do 24 týždňov a dávkovaním buď jeden alebo dvakrát denne. Tieto štúdie dokazujú, že medián znižovania frekvencie parciálnych záchvatov súvisí s dávkou Zonegranu s ustálenou účinnosťou pri dávkach 300-500 mg za deň.

Pediatrická populácia

Prídavná liečba pri liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospievajúcich a pediatrických pacientov (vo veku 6 rokov a viac).

U pediatrických pacientov (vo veku 6 rokov a viac) bola účinnosť zonisamidu preukázaná v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii, ktorá zahŕňala 207 osôb a mala trvanie liečby do 24 týždňov. 50% alebo väčšie zníženie frekvencie záchvatov z pôvodných hodnôt bolo pozorované počas 12-týždňového obdobia stabilnej dávky u 50 % zonisamidom liečených osôb a u 31 % pacientov s placebom.

Špecifické bezpečnostné problémy, ktoré sa vyskytli v pediatrických štúdiách, boli: znížená chuť do jedla a strata hmotnosti, znížené hladiny bikarbonátov, zvýšené riziko obličkových kameňov a dehydratácia. Všetky tieto účinky a hlavne strata hmotnosti môžu mať škodlivé účinky na rast a vývoj a môžu viesť k celkovému zhoršeniu zdravia. Celkovo existujú len obmedzené údaje o účinkoch na dlhodobý rast a vývoj.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Zonisamid sa po perorálnom podaní absorbuje takmer úplne, zvyčajne dosahuje najvyššie koncentrácie v sére alebo plazme do 2 až 5 hodín po podaní dávky. "First-pass" metabolizmus sa považuje za zanedbateľný. Absolútna biodostupnosť sa odhaduje na približne 100%. Perorálna biodostupnosť nie ovplyvnená potravou, aj keď sa dosiahnutie najvyššej koncentrácie v plazme alebo sére môže oneskoriť.

Hodnoty AUC a C_{max} zonisamidu vzrástli po podaní jednej dávky takmer lineárne v rozpätí dávok 100 – 800 mg a po podaní viacerých dávok v rozpätí dávok 100 – 400 mg raz za deň. Nárast za rovnovážneho stavu bol mierne vyšší ako sa na základe dávky očakávalo, pravdepodobne kvôli

saturovateľnej väzbe zonisamidu na erytrocyty. Rovnovážny stav sa dosiahol počas 13 dní. Nepatrne vyššia akumulácia ako sa očakávalo nastala pri jednorazovej dávke.

Distribúcia

Zonisamid sa zo 40 – 50 % viaže na proteíny ľudskej plazmy a *in vitro* štúdie ukazujú, že táto väzba nie je ovplyvnená prítomnosťou rôznych antiepileptických liekov (napr. fenytoín, fenobarbital, karbamazepín a valproát sodný). Zdanlivý distribučný objem je približne 1,1 – 1,7 l/kg u dospelých, čo naznačuje, že zonisamid sa značne distribuuje do tkanív. Pomer erytrocyty/plazma je asi 15 pri nízkych koncentráciách a asi 3 pri vyšších koncentráciách.

Biotransformácia

Zonisamid sa metabolizuje CYP3A4 hlavne redukčným štiepením benzizoxazolového kruhu pôvodného lieku za tvorby 2-sulfamoylacetylfenolu (SMAF) a tiež N-acetyláciou. Pôvodný liek a SMAF môžu dodatočne podliehať glukuronidácii. Metabolity, ktorých prítomnosť nebolo možné v plazme zistiť, nemajú antikonvulzívnu aktivitu. Neexistujú dôkazy o tom, že zonisamid indukuje svoj vlastný metabolizmus.

Eliminácia

Zdanlivý klírens zonisamidu v rovnovážnom stave po perorálnom podaní je asi 0,70 l/hod a terminálny eliminačný polčas je asi 60 hodín v neprítomnosti induktorov CYP3A4. Eliminačný polčas nezávisel na dávke a nebol ovplyvnený opakovaným podávaním. Fluktuácia hodnôt koncentrácií v sére a plazme je počas dávkovacieho intervalu nízka (< 30 %). Hlavnou cestou vylučovania metabolitov zonisamidu a nezmeneného lieku je moč. Renálny klírens nezmeneného zonisamidu je pomerne nízky (približne 3,5 ml/min); asi 15 – 30 % dávky sa vylučuje v nezmenenej forme.

Linearita/nelinearita

Expozícia zonisamidu sa zvyšuje s časom, kým sa približne do 8 týždňov nedosiahne rovnovážny stav. Pri porovnaní rovnakých hladín dávok sa zdá, že jedinci s vyššou celkovou telesnou hmotnosťou dosahujú v rovnovážnom stave nižšie koncentrácie v sére, ale tento efekt sa zdá byť pomerne mierny. Vek (≥ 12 rokov) a pohlavie nemajú po úprave vplyvu telesnej hmotnosti žiadne zjavné účinky na expozíciu zonisamidu u pacientov s epilepsiou počas dávkovania v rovnovážnom stave. Úprava dávky nie je potrebná so žiadnym z antiepileptík vrátane induktorov CYP3A4.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Zonisamid znižuje 28-dňové priemerné frekvencie záchvatov a zníženie je proporcionálne (log-lineárne) s priemernou koncentráciou zonisamidu.

Zvláštne skupiny pacientov

U pacientov s poruchou funkcie obličiek pozitívne korelovali hodnoty renálneho klírens jednorazovej dávky zonisamidu s klírens kreatinínu. Hodnota AUC zonisamidu v plazme sa zvýšila o 35 % u jedincov s klírens kreatinínu < 20 ml/min (pozri tiež časť 4.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene: Farmakokinetika zonisamidu u pacientov s poruchou funkcie pečene nebola dostatočne študovaná.

Staršie osoby: Vo farmakokinetike neboli medzi mladými (vo veku 21 – 40 rokov) a staršími osobami (65 – 75 rokov) pozorované klinicky významné rozdiely.

Deti a adolescenti (5 – 18 rokov): Obmedzené údaje naznačujú, že farmakokinetika u detí a adolescentov dávkovaných na rovnovážny stav s 1, 7 a 12 mg/kg denne v rozdelených dávkach, je po úprave na telesnú hmotnosť podobná farmakokinetike pozorovanej u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Výsledky, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u psov pri hladinách expozície podobných klinickému použitiu, boli zmeny pečene (zväčšenie, zmena farby na tmavohnedú, mierne zväčšenie hepatocytov s koncentrickými lamelárnymi telieskami v cytoplazme a cytoplazmatická vakuolizácia) súvisiace so zvýšeným metabolizmom.

Zonisamid nebol genotoxický a nemá žiadny karcinogénny potenciál.

Zonisamid spôsoboval vývojové anomálie u myší, potkanov a psov a bol embryoletálny pre opice, keď sa podával v období organogenézy pri dávkovaní Zonisamidu a plazmatických hladinách u matky podobných alebo nižších ako sú terapeutické hladiny u ľudí.

V štúdiu perorálnej toxicity opakovanej dávky u mladých potkanov, pri hladinách expozície, ktoré boli podobné ako u pediatrických pacientov pri maximálnej odporúčanej dávke, boli pozorované zníženie telesnej hmotnosti, zmeny v parametroch renálnej histopatológie a klinickej patológie a zmeny správania. Zmeny v parametroch renálnej histopatológie a klinickej patológie boli považované za súvisiace s inhibíciou karboanhydrázy zonisamidom. Účinky pri tejto hladine dávky boli reverzibilné počas obdobia rekonvalescencie. Pri vyššej hladine dávky (2 – 3-násobná systémová expozícia v porovnaní s terapeutickou expozíciou) boli účinky na renálnu histopatológiu závažnejšie a iba čiastočne reverzibilné. Väčšina nežiaducich účinkov pozorovaných u mladých potkanov boli podobné tým, ktoré boli pozorované v štúdiách toxicity opakovanej dávky zonisamidu u dospelých potkanov, ale renálne tubulárne hyalínové kvapôčky a prechodná hyperplázia boli pozorované len v štúdiu u mladých potkanov. Pri tejto vyššej hladine dávky mladé potkany preukázali pokles rastu, učenia a vývojových parametrov. Tieto účinky boli považované za pravdepodobne súvisiace so znížením telesnej hmotnosti a s prehnanými účinkami zonisamidu v maximálne tolerovanej dávke.

U potkanov bolo pozorované zníženie počtu corpora lutea (žltých teliesok) pri hladinách expozície ekvivalentných maximálnej terapeutickej dávke u ľudí; nepravidelné cykly a znížený počet živých plodov boli pozorované pri hladinách expozície trikrát vyšších.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Mikrokryštalická celulóza

Hydrogenovaný rastlinný olej (zo sójových bôbov)

Laurylsulfát sodný

Obaly kapsuly

Želatína

Oxid titaničitý (E171)

Šelak

Propylénglykol

Hydroxid draselný

Čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/hliníkové blistre, balenia so 14, 28, 56 a 84 tvrdými kapsulami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Amdipharm Limited
Unit 17, Northwood House,
Northwood Crescent, Northwood,
Dublin 9, D09 V504,
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:	10/03/2005
Dátum posledného predĺženia registrácie:	21/12/2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZOV LIEKU

Zonegran 100 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg zonisamidu.

Pomocné látky: 0,002 mg žlti oranžovej FCF (E110) a 0,147 mg červenej alúry AC (E129).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tvrdá kapsula obsahuje 3 mg hydrogenovaného rastlinného oleja (zo sójových bôbov).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Biele matné telo a červené matné viečko s vytlačeným čiernym nápisom "ZONEGRAN 100".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zonegran je indikovaný ako:

- monoterapia v liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých s novodiagnostikovanou epilepsiou (pozri časť 5.1);
- prídavná liečba pri liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a viac.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie – dospelí

Zvyšovanie a udržiavanie dávky

Zonegran sa môže užívať ako monoterapia alebo sa môže pridať k existujúcej liečbe u dospelých. Dávka sa má titrovať na základe klinického účinku. Odporúčané zvýšenia a udržiavacie dávky sú uvedené v tabuľke 1. Niektorí pacienti, najmä tí, ktorí neužívajú induktory CYP3A4, môžu reagovať na nižšie dávky.

Vysadenie

Ak sa má liečba Zonegranom ukončiť, jeho vysadzovanie musí byť postupné (pozri časť 4.4). V klinických štúdiách s dospelými pacientmi sa dávka znižovala o 100 mg v týždňových intervaloch so súbežnou úpravou dávok iného antiepileptika (ak to bolo potrebné).

Tabuľka 1 Dospelí – odporúčané zvýšenia dávky a udržiavací režim

Liečebný režim	Titračná fáza			Zvyčajná udržiavacia dávka
	1. + 2. týždeň	3. + 4. týždeň	5. + 6. týždeň	
Monoterapia – Novodiagnostikovaní dospelí pacienti	100 mg/deň (jedenkrát denne)	200 mg/deň (jedenkrát denne)	300 mg/deň (jedenkrát denne)	300 mg denne (jedenkrát denne). Ak je potrebná vyššia dávka: zvyšujte v dvojtýždňových intervaloch v prírastkoch o 100 mg až do maximálnej dávky 500 mg.
Prídavná liečba - s induktormi CYP3A4 (pozri časť 4.5)	50 mg/deň (v dvoch rozdelených dávkach)	100 mg/deň (v dvoch rozdelených dávkach)	Zvyšujte v týždňových intervaloch v prírastkoch o 100 mg	300 až 500 mg denne (jedenkrát denne alebo v dvoch rozdelených dávkach).
- bez induktorov CYP3A4; alebo s poruchou funkcie obličiek alebo pečene	50 mg/deň (v dvoch rozdelených dávkach)	100 mg/deň (v dvoch rozdelených dávkach)	Zvyšujte v dvojtýždňových intervaloch v prírastkoch až do 100 mg	300 až 500 mg denne (jedenkrát denne alebo v dvoch rozdelených dávkach). Niektorí pacienti môžu reagovať na nižšie dávky.

Všeobecné odporúčania pre dávkovanie Zonegranu v osobitných populáciách pacientov

Pediatrická populácia (vo veku 6 rokov a viac)

Zvyšovanie a udržiavanie dávky

Zonegran sa musí pridať k existujúcej liečbe u pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a viac. Dávka sa má titrovať na základe klinického účinku. Odporúčané zvýšenia a udržiavacie dávky sú uvedené v tabuľke 2. Niektorí pacienti, najmä tí, ktorí neužívajú induktory CYP3A4, môžu reagovať na nižšie dávky.

Lekári majú upozorniť pediatrických pacientov a ich rodičov/opatrovateľov na kolónku upozornenia pacienta (v písomnej informácii pre používateľa) o prevencii úpalu (pozri časť 4.4: Pediatrická populácia).

Tabuľka 2 Pediatrická populácia (vo veku 6 rokov a viac) – odporúčané zvýšenia dávky a udržiavací režim

Liečebný režim	Titračná fáza		Zvyčajná udržiavacia dávka	
	1. týždeň	2. až 8. týždeň	Pacienti s hmotnosťou 20 až 55 kg ^a	Pacienti s hmotnosťou > 55 kg
Prídavná liečba - s induktormi CYP3A4 (pozri časť 4.5)	1 mg/kg/deň (raz denne)	Zvyšujte v týždňových intervaloch v prírastkoch o 1 mg/kg	6 až 8 mg/kg/deň (raz denne)	300 – 500 mg/deň (raz denne)
- bez induktorov CYP3A4	1. + 2. týždeň	Týždeň ≥ 3	6 až 8 mg/kg/deň (raz denne)	300 – 500 mg/deň (raz denne)
	1 mg/kg/deň (raz denne)	Zvyšujte v dvojtyždňových intervaloch v prírastkoch o 1 mg/kg		

Poznámka:

- a. Aby sa zaistilo udržiavanie terapeutickej dávky, je potrebné monitorovať hmotnosť dieťaťa a prehodnotiť dávku podľa zmien hmotnosti až do hmotnosti 55 kg. Režim dávkovania je 6 - 8 mg/kg/deň až na maximálnu dávku 500 mg/deň.

Bezpečnosť a účinnosť Zonegranu u detí vo veku menej ako 6 rokov a u tých pod 20 kg neboli doteraz stanovené.

K dispozícii sú obmedzené údaje z klinických štúdií u pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 20 kg. Preto deti vo veku 6 rokov a viac a s telesnou hmotnosťou menej ako 20 kg majú byť liečené s opatrnosťou.

Nie vždy je možné presne dosiahnuť vypočítanú dávku s komerčne dostupnými silami kapsúl Zonegranu. V týchto prípadoch sa odporúča, aby bola celková dávka Zonegranu zaokrúhlená nahor alebo nadol k najbližšej dostupnej dávke, ktorú možno dosiahnuť pomocou komerčne dostupných síl kapsúl Zonegranu (25 mg, 50 mg a 100 mg).

Vysadenie

Ak sa má liečba Zonegranom ukončiť, jeho vysadzovanie musí byť postupné (pozri časť 4.4). V klinických štúdiách u pediatrických pacientov sa dávka znižovala titráciou v intervaloch asi o 2 mg/kg týždenne (t.j. v súlade s harmonogramom v tabuľke 3).

Tabuľka 3 Pediatrická populácia (vo veku 6 rokov a viac) – odporúčaný harmonogram znižovania dávky titráciou

Hmotnosť	Znižujte v týždenných intervaloch o:
20 – 28 kg	25 až 50 mg/deň*
29 – 41 kg	50 až 75 mg/deň*
42 – 55 kg	100 mg/deň*
>55 kg	100 mg/deň*

Poznámka:

- * Všetky dávky sú raz denne.

Starší pacienti

Na začiatku liečby starších pacientov sa musí postupovať opatrne, keďže sú k dispozícii len obmedzené údaje o použití Zonegranu u týchto pacientov. Lekári predpisujúci Zonegran musia vziať do úvahy aj jeho bezpečnostný profil (pozri časť 4.8).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Pri liečení pacientov s poruchou funkcie obličiek sa musí postupovať opatrne, keďže sú k dispozícii len obmedzené údaje o použití u týchto pacientov a môže byť potrebná pomalšia titrácia Zonegranu. Keďže zonisamid a jeho metabolity sa vylučujú renálnou cestou, musí sa jeho podávanie ukončiť u pacientov, u ktorých nastane akútne zlyhanie obličiek, alebo kde sa pozoruje klinicky významné trvalé zvyšovanie hladiny kreatinínu v sére.

Hodnoty renálneho klírens po podaní jednej dávky zonisamidu pozitívne korelovali s hodnotami klírens kreatinínu u jedincov s poruchou funkcie obličiek. Hodnota AUC zonisamidu v plazme sa zvýšila o 35 % u jedincov s hodnotami klírens kreatinínu < 20 ml/min.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene sa neštudovalo. Preto sa použitie u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene neodporúča. Pri liečení pacientov trpiacich miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa musí postupovať opatrne a môže byť potrebná pomalšia titrácia Zonegranu.

Spôsob podávania

Zonegran tvrdé kapsuly sú na perorálne použitie.

Vplyv stravy

Zonegran možno užiť s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na sulfónamidy.

Zonegran obsahuje hydrogenovaný rastlinný olej (zo sójových bôbov). Pacienti nesmú užívať tento liek, ak sú alergickí na arašidy alebo sóju.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nevysvetliteľná vyrážka

V súvislosti s liečbou Zonegranom sa objavujú závažné vyrážky vrátane prípadov Stevensovho-Johnsonovho syndrómu.

U pacientov, u ktorých sa vyvinie inak nevysvetliteľná vyrážka, sa musí zvážiť ukončenie podávania Zonegranu. Všetci pacienti, u ktorých sa vyvinú vyrážky počas užívania Zonegranu, musia byť pod dôkladným dohľadom, a zvláštna pozornosť sa musí venovať pacientom súčasne užívajúcim antiepileptiká, ktoré môžu samostatne vyvolať vznik kožných vyrážok.

Záchvaty z vysadenia

V súlade so súčasnou klinickou praxou musí byť vysadenie Zonegranu u pacientov trpiacich epilepsiou dosiahnuté postupným znižovaním dávky, aby sa obmedzila možnosť vzniku záchvatov pri

vysadení lieku. Neexistujú dostatočné údaje o vysadení súčasne podávaných antiepileptík s cieľom dosiahnutia monoterapie Zonegranom v situácii, keď sa dosiahla kontrola záchvatov po pridávaní Zonegranu. Preto sa vysadenie súčasne podávaných antiepileptík musí vykonať opatrne.

Sulfónamidové reakcie

Zonegran je derivát benzizoxazolu, ktorý obsahuje sulfónamidovú funkčnú skupinu. Závažné nežiaduce reakcie na imunitnom podklade, ktoré sú spojené s liekmi s obsahom sulfónamidovej funkčnej skupiny, zahŕňajú vyrážky, alergické reakcie a závažnejšie hematologické poruchy, vrátane aplastickej anémie, ktorá veľmi zriedkavo môže byť smrteľná.

Boli hlásené prípady agranulocytózy, trombocytopénie, leukopénie, aplastickej anémie, pancytopenie a leukocytózy. Nie sú k dispozícii dostatočné informácie na stanovenie vzťahu, ak nejaký existuje, medzi dávkou a trvaním liečby a týmito udalosťami.

Akútna krátkozrakosť a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

U dospelých a pediatrických pacientov liečených zonisamidom bol hlásený syndróm pozostávajúci z akútnej krátkozrakosti spojenej so sekundárnym glaukómom s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej ostrosti videnia a / alebo očnej bolesti. Oftalmologické nálezy môžu zahŕňať krátkozrakosť, zúženie prednej komory, prekrvenie (začervenanie) oka a zvýšený vnútroočný tlak. Tento syndróm môže súvisieť so supraciliárnym výpotkom, ktorý vedie k prednému vysunutiu šošovky a dúhovky so sekundárnym glaukómom s uzavretým uhlom. Príznaky sa môžu objaviť v priebehu niekoľkých hodín až týždňov po začatí liečby. Liečba zahŕňa vysadenie zonisamidu tak rýchlo, ako je to len možné podľa úsudku ošetrojúceho lekára a vhodné opatrenia na zníženie vnútroočného tlaku. Neliečený zvýšený vnútroočný tlak akejkoľvek etiológie môže viesť k závažným následkom vrátane trvalej straty zraku. Pri liečbe zonisamidom je potrebná opatrnosť u pacientov s očným ochorením v anamnéze.

Samovražedné myšlienky a správanie

U pacientov liečených antiepileptikami v niekoľkých indikáciách boli hlásené samovražedné myšlienky a správanie. Meta-analýza randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdií s antiepileptikami preukázala tiež mierne zvýšené riziko samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika pre Zonegran.

Preto musia byť pacienti sledovaní vzhľadom na prejavy samovražedných myšlienok a správania a musí sa zvážiť vhodná liečba. Pacienti (a opatrovatelia pacientov) musia byť poučení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia prejavy samovražedných myšlienok alebo správania.

Obličkové kamene

U niektorých pacientov, najmä u tých s predispozíciou k nefrolitiáze, môže byť zvýšené riziko tvorby obličkových kameňov a s tým spojených prejavov a príznakov, ako sú obličková kolika, bolesť obličiek alebo bolesť v boku. Nefrolitiáza môže viesť k chronickému poškodeniu obličiek. Rizikové faktory nefrolitiázy zahŕňajú predchádzajúcu tvorbu kameňov, rodinnú anamnézu nefrolitiázy a hyperkalciúrie. Žiadny z týchto rizikových faktorov nemôže s istotou predurčovať tvorbu kameňov počas liečby zonisamidom. Okrem toho môžu mať zvýšené riziko pacienti užívajúci inú liečbu súvisiacu s nefrolitiázou. Zvýšený príjem tekutín a vylučovanie moču môžu pomôcť znížiť riziko tvorby kameňov, obzvlášť u pacientov s predispozičnými rizikovými faktormi.

Metabolická acidóza

S liečbou Zonegranom sa spája hyperchloremická non-anion gap acidóza (tzn. zníženie hladiny sérových bikarbonátov pod normálne referenčné rozpätie pri absencii chronickej respiračnej alkalózy).

Táto metabolická acidóza je spôsobená renálnym úbytkom bikarbonátov v dôsledku inhibičného účinku zonisamidu na karboanhydrázu. Takáto nerovnováha elektrolytov bola pozorovaná pri užívaní Zonegranu v placebom kontrolovaných klinických štúdiách a v post-marketingovom období. Metabolická acidóza vyvolaná zonisamidom sa zvyčajne vyskytuje v priebehu počiatočnej liečby, hoci sa môže objaviť kedykoľvek v priebehu liečby. Pokles hladiny bikarbonátov je zvyčajne mierny až stredný (priemerný pokles je asi 3,5 mEq/l pri denných dávkach 300 mg u dospelých), zriedkavo sa u pacientov môže objaviť aj závažnejší úbytok. Ochorenia alebo terapie, ktoré predstavujú predispozíciu na vznik acidózy (ako sú ochorenia obličiek, závažné respiračné poruchy, status epilepticus, hnačka, chirurgické zákroky, ketogénna diéta alebo lieky) môžu prispievať k účinku zonisamidu na znižovanie hladiny bikarbonátov.

Riziko metabolickej acidózy spôsobenej zonisamidom sa ukazuje byť častejšie a závažnejšie u mladších pacientov. U pacientov liečených zonisamidom, u ktorých prítomné okolnosti môžu zvýšiť riziko acidózy, alebo u ktorých existuje zvýšené riziko nežiaducich následkov metabolickej acidózy a u pacientov s príznakmi poukazujúcimi na metabolickú acidózu, je potrebné urobiť zodpovedajúce vyšetrenia a monitorovať hladinu sérového bikarbonátu. Pokiaľ dôjde k rozvinutiu metabolickej acidózy a jej pretrvávaniu, je potrebné uvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby Zonegranom (postupným ukončením alebo znižovaním terapeutической dávky), nakoľko sa môže vyvinúť osteopénia. Pokiaľ sa u pacienta napriek pretrvávajúcej metabolickej acidóze rozhodne o pokračovaní v liečbe Zonegranom, je potrebné uvažovať o alkalizujúcej liečbe.

Metabolická acidóza môže viesť k hyperamonémii, pričom počas liečby zonisamidom boli zaznamenané prípady s rozvojom encefalopatie, ako aj bez nej. Riziko hyperamonémie môže byť vyššie u pacientov, ktorí súbežne užívajú iné lieky zvyšujúce riziko hyperamonémie (napr. valproát), alebo ktorí majú základnú poruchu cyklu močoviny alebo zníženú hepatickú mitochondriálnu funkciu. U pacientov, u ktorých je počas liečby zonisamidom pozorovaná letargia alebo zmeny mentálneho stavu bez zjavnej príčiny, sa odporúča overiť možný rozvoj hyperamonemickej encefalopatie a vyšetriť hodnoty amoniaku v tele.

Zonegran sa musí používať opatrne u dospelých pacientov, ktorí sú zároveň liečení inhibítormi karboanhydrázy, ako je topiramát alebo acetazolamid, keďže nie sú k dispozícii dostatočné údaje na vylúčenie farmakodynamickej interakcie (pozri tiež časť 4.4 Pediatrická populácia a časť 4.5).

Úpal

Prípady zníženého potenia a zvýšenej telesnej teploty boli hlásené hlavne u pediatrických pacientov (celé upozornenie pozri časť 4.4 Pediatrická populácia). Je nutné postupovať opatrne u dospelých v prípade, keď sa Zonegran predpisuje súčasne s inými liekmi, ktoré pacientov predisponujú na poruchy spojené s teplotou; tieto zahŕňajú inhibítory karboanhydrázy a lieky s anticholinergickou aktivitou (pozri tiež časť 4.4 Pediatrická populácia).

Pankreatitída

U pacientov užívajúcich Zonegran, u ktorých sa vyvinú klinické prejavy a príznaky pankreatitídy, sa odporúča sledovať hladiny pankreatickej lipázy a amylázy. Ak je pankreatitída evidentná, v prípade absencie inej zrejmej príčiny, odporúča sa zvážiť vysadenie Zonegranu a zahájiť príslušnú liečbu.

Rabdomyolýza

U pacientov užívajúcich Zonegran, u ktorých sa vyvinie ťažká svalová bolesť a/alebo slabosť buď v prítomnosti alebo pri absencii horúčky, sa odporúča, aby sa stanovili markery svalového poškodenia vrátane hladín sérovej kreatíninfosfokinázy a aldolázy. Ak sú hladiny zvýšené v prípade absencie inej zrejmej príčiny, ako trauma alebo epileptické záchvaty grand mal, odporúča sa zvážiť vysadenie Zonegranu a zahájiť príslušnú liečbu.

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby Zonegranom a po dobu jeden mesiac po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6). Ženy vo fertilnom veku nepoužívajúce účinnú antikoncepciu nesmú užívať Zonegran, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné a iba v prípade, ak potenciálny prínos odôvodňuje riziko, ktorému je vystavený plod. Ženám vo fertilnom veku liečeným zonisamidom má byť poskytnuté odborné lekárske poradenstvo. Žena má byť plne informovaná a má rozumieť možným účinkom Zonegranu na plod a tieto riziká musia byť s pacientkou prekonzultované v súvislosti s prínosmi pred začatím liečby. Pred začatím liečby Zonegranom u ženy vo fertilnom veku sa má zvážiť vyšetrenie tehotenským testom. Ženy, ktoré plánujú otehotnieť, musia navštíviť svojich odborných lekárov, aby prehodnotili liečbu Zonegranom a zvážili iné možnosti liečby pred počatím a pred vysadením antikoncepcie. Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené, aby ihneď kontaktovali svojho lekára, ak otehotnejú alebo si myslia, že môžu byť tehotné a užívajú Zonegran. Lekári liečiaci pacientov Zonegranom sa musia pokúsiť zabezpečiť, aby pacientky boli plne informované o potrebe používať primeranú účinnú antikoncepciu, a musia uplatniť klinický úsudok pri hodnotení toho, či sú perorálna antikoncepcia (PA) alebo dávky jednotlivých zložiek PA adekvátne na základe individuálneho klinického stavu pacientky.

Telesná hmotnosť

Zonegran môže spôsobovať stratu hmotnosti. Ak pacient stráca hmotnosť alebo má podváhu počas tejto liečby, je možné zvážiť doplnkovú výživu alebo zvýšený príjem potravy. Ak sa objaví značná nežiaduca strata hmotnosti, musí sa zvážiť ukončenie podávania Zonegranu. Strata hmotnosti je potenciálne závažnejšia u detí (pozri časť 4.4 Pediatrická populácia).

Pediatrická populácia

Upozornenia a opatrenia uvedené vyššie platia aj pre dospievajúcich a pediatrických pacientov. Upozornenia a opatrenia uvedené nižšie sú významnejšie pre pediatrických a dospievajúcich pacientov.

Úpal a dehydratácia

Prevenca prehriatia a dehydratácie u detí

Zonegran môže u detí spôsobiť znížené potenie a prehriatie, ktorých neliečenie môže viesť k poškodeniu mozgu a k úmrtiu. Deti sú najviac ohrozené najmä v horúcom počasí.

Ak dieťa užíva Zonegran:

- Dieťa má ostať chladné, najmä v horúcom počasí
- Dieťa sa má vyhnúť ťažkému cvičeniu, najmä ak je horúce počasie
- Dieťa má piť veľa studenej vody
- Dieťa nesmie užívať akékoľvek z nasledujúcich liekov:

inhibítory karboanhydrázy (ako topiramát a acetazolamid) a anticholinergiká (ako kломipramín, hydroxyzín, difenhydramín, haloperidol, imipramín, oxybutynín).

AK DÔJDE K NIEKTOREJ Z NASLEDUJÚCICH SITUÁCIÍ, DIEŤA POTREBUJE OKAMŽITÚ LEKÁRSKU POMOC:

Ak je pokožka veľmi horúca a potí sa málo alebo vôbec, alebo sa dieťa stáva zmätené alebo má svalové kŕče, alebo sa zrýchľuje srdcový tep alebo dýchanie dieťaťa.

- Zoberte dieťa na chladné, tienené miesto
- Udržujte pokožku dieťaťa chladnú vodou
- Dajte dieťaťu piť studenú vodu

Prípady zníženého potenia a zvýšenej telesnej teploty boli hlásené hlavne u pediatrických pacientov. V niektorých prípadoch bol diagnostikovaný úpal vyžadujúci liečbu v nemocnici. Bol hlásený úpal

vyžadujúci liečbu v nemocnici a vedúci k úmrtiu. Väčšina hlásení sa objavila v obdobiach teplého počasia. Lekári majú prebrať s pacientmi a ich opatrovateľmi potenciálnu závažnosť úpalu, situácie, v ktorých sa môže vyskytnúť, ako aj konanie v prípade akýchkoľvek prejavov alebo príznakov. Pacienti alebo ich opatrovatelia musia byť upozornení na to, aby dbali na udržiavanie hydratácie a predchádzali vystaveniu nadmerne vysokým teplotám a namáhavému fyzickému cvičeniu v závislosti od ich stavu. Predpisujúci lekári majú upozorniť pediatrických pacientov a ich rodičov/opatrovateľov na radu uvedenú v písomnej informácii pre používateľa o prevencii úpalu a prehriatia u detí. V prípade prejavov alebo príznakov dehydratácie, oligohydrózy alebo zvýšenej telesnej teploty je potrebné zvážiť ukončenie liečby Zonegranom.

Zonegran sa nemá používať u pediatrických pacientov súčasne s inými liekmi, ktoré pacientov predisponujú na poruchy spojené s teplom; tieto zahŕňajú inhibítory karboanhydrázy a lieky s anticholinergickou aktivitou.

Telesná hmotnosť

Strata hmotnosti vedúca k zhoršeniu celkového stavu a zlyhaniu užívania antiepileptickej terapie bola spojená s fatálnymi následkami (pozri časť 4.8). Zonegran sa neodporúča u pediatrických pacientov, ktorí trpia podváhou (definícia na základe kategórii BMI upravených podľa veku, stanovených WHO) alebo majú zníženú chuť do jedla.

Výskyt zníženia telesnej hmotnosti je zhodný vo všetkých vekových skupinách (pozri časť 4.8), avšak vzhľadom na potenciálnu závažnosť straty hmotnosti u detí je potrebné monitorovať hmotnosť v tejto populácii. Ak pacient nepriberá na hmotnosti v súlade s rastovými grafmi, je potrebné zvážiť doplnkovú výživu alebo zvýšený príjem stravy, v inom prípade sa má Zonegran vysadiť.

K dispozícii sú obmedzené údaje z klinických štúdií u pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 20 kg. Preto deti vo veku 6 rokov a viac a s telesnou hmotnosťou menej ako 20 kg majú byť liečené s opatrnosťou. Dlhodobý účinok úbytku hmotnosti v pediatrickej populácii na rast a vývoj nie je známy.

Metabolická acidóza

Riziko metabolickej acidózy spôsobenej zonisamidom sa zdá byť častejšie a závažnejšie u pediatrických a dospievajúcich pacientov. V tejto populácii je potrebné urobiť zodpovedajúce vyšetrenia a monitorovať hladinu sérového bikarbonátu (celé upozornenie pozri časť 4.4 – Metabolická acidóza, výskyt nízkej hladiny bikarbonátov pozri časť 4.8). Dlhodobý účinok nízkych hladín bikarbonátov na rast a vývoj nie je známy.

Zonegran sa nemá používať u pediatrických pacientov súčasne s inými inhibítormi karboanhydrázy, ako je topiramát a acetazolamid (pozri časť 4.5).

Obličkové kamene

Obličkové kamene sa objavili u pediatrických pacientov (celé upozornenie pozri časť 4.4 Obličkové kamene).

U niektorých pacientov, najmä u tých s predispozíciou k nefrolitiáze, môže byť zvýšené riziko tvorby obličkových kameňov a s tým spojených prejavov a príznakov, ako sú obličková kolika, bolesť obličiek alebo bolesť v boku. Nefrolitiáza môže viesť k chronickému poškodeniu obličiek. Rizikové faktory nefrolitiázy zahŕňajú predchádzajúcu tvorbu kameňov, rodinnú anamnézu nefrolitiázy a hyperkalciúrie. Žiadny z týchto rizikových faktorov nemôže s istotou predurčovať tvorbu kameňov počas liečby zonisamidom.

Zvýšený príjem tekutín a vylučovanie moču môžu pomôcť znížiť riziko tvorby kameňov, najmä u pacientov s predispozičnými rizikovými faktormi. Ultrasonografické vyšetrenie obličiek sa má vykonať na základe rozhodnutia lekára. V prípade zistenia obličkových kameňov je potrebné Zonegran vysadiť.

Pečeňová dysfunkcia

Zvýšené hladiny hepatobiliárnych parametrov, ako je alanínaminotransferáza (ALT), aspartátaminotransferáza (AST), gama-glutamyltransferáza (GGT) a bilirubín sa objavili

u pediatrických a dospievajúcich pacientov bez akéhokoľvek konzistentného vzoru pri pozorovaní hodnôt nad hornou hranicou normálnych hodnôt. Predsa len, ak existuje podozrenie na pečennú prírodu, má sa zhodnotiť funkcia pečene a zväžiť vysadenie Zonegranu.

Kognitívne funkcie

Kognitívna porucha u pacientov postihnutých epilepsiou bola spojená so základnou patológiou a/alebo s podávaním antiepileptickej liečby. V placebom kontrolovanej štúdii zonisamidu vedenej u pediatrických a dospievajúcich pacientov bol podiel pacientov s kognitívnou poruchou číselne vyšší v skupine so zonisamidom v porovnaní so skupinou s placebom.

Pomocné látky

Zonegran 100 mg tvrdé kapsuly obsahujú žlté farbivo nazývané žltá oranžová FCF (E110) a červené farbivo nazývané červená alúra AC (E129), ktoré môžu spôsobovať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv Zonegranu na enzýmy cytochrómu P450

In vitro štúdie s ľudskými pečennými mikrozómami pri hladinách zonisamidu približne dvojnásobných alebo vyšších ako klinicky zodpovedajúce voľné sérové koncentrácie, nevykazujú žiadnu alebo len nízku (< 25 %) inhibíciu izoenzýmov 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 alebo 3A4 cytochrómu P450. Preto sa neočakáva, že Zonegran bude ovplyvňovať farmakokinetiku iných liekov prostredníctvom mechanizmov sprostredkovaných cytochrómom P450 tak, ako to bolo dokázané pre karbamazepín, fenytoín, etinylestradiol a dezipramín *in vivo*.

Schopnosť Zonegranu ovplyvniť iné lieky

Antiepileptiká

U pacientov trpiacich epilepsiou neviedlo dávkovanie Zonegranu v rovnovážnom stave ku klinicky významným farmakokinetickým účinkom na karbamazepín, lamotrigín, fenytoín alebo valproát sodný.

Perorálna antikoncepcia

V klinických štúdiách so zdravými jedincami neovplyvnilo dávkovanie Zonegranu v rovnovážnom stave sérové koncentrácie etinylestradiolu alebo noretisterónu v kombinovanej perorálnej antikoncepcii.

Inhibítory karboanhydrázy

Zonegran sa má používať s opatnosťou u dospelých pacientov liečených súbežne inhibítormi karboanhydrázy, ako je topiramát a acetazolamid, keďže nie sú k dispozícii dostatočné údaje na vylúčenie možných farmakodynamických interakcií (pozri časť 4.4).

Zonegran sa nemá používať u pediatrických pacientov súčasne s inými inhibítormi karboanhydrázy, ako je topiramát a acetazolamid (pozri časť 4.4 Pediatrická populácia).

P-gp substrát

In vitro štúdia ukázala, že zonisamid je slabý inhibitor P-gp (MDR1) s IC₅₀ hodnotou 267 µmol/l a existuje teoretická možnosť, že zonisamid ovplyvňuje farmakokinetiku látok, ktoré sú substrátmi P-gp. Pri začatí alebo ukončení liečby zonisamidom alebo zmene dávky zonisamidu sa odporúča postupovať opatrne u pacientov užívajúcich lieky, ktoré sú substrátmi P-gp (napr. digoxín, chinidín).

Potenciálne liekové interakcie ovplyvňujúce Zonegran

V klinických štúdiách nemalo súčasné podávanie lamotrigínu žiadne zjavné účinky na farmakokinetiku zonisamidu. Kombinácia Zonegranu s inými liekmi, ktorá môže viesť ku vzniku urolitiázy, môže zvýšiť riziko vzniku obličkových kameňov, preto sa má vyhnúť súčasnému používaniu takýchto liekov.

Zonisamid sa sčasti metabolizuje CYP3A4 (redukčné odbúravanie) a tiež N-acetyltransferázami a konjugáciou s kyselinou glukurónovou; preto látky so schopnosťou indukovať alebo inhibovať tieto enzýmy môžu ovplyvňovať farmakokinetiku zonisamidu:

- Indukcia enzýmov: Expozícia zonisamidu je nižšia u pacientov trpiacich epilepsiou, ktorí užívajú induktory CYP3A4, ako sú fenytoín, karbamazepín a fenobarbital. Nie je pravdepodobné, že tieto účinky majú klinický význam, ak sa Zonegran pridá k existujúcej liečbe; avšak, zmeny v koncentráciách zonisamidu sa môžu objaviť, ak sa zároveň vysadia, nasadia alebo upravujú dávky CYP3A4-indukujúcich antiepileptických alebo iných liekov a môže byť potrebná úprava dávok Zonegranu. Rifampicín je silným induktorom CYP3A4. Ak je súčasné používanie nevyhnutné, pacient musí byť dôkladne sledovaný a dávka Zonegranu a iných CYP3A4 substrátov podľa potreby upravená.
- Inhibícia CYP3A4: Podľa klinických údajov nevykazujú známe špecifické a nešpecifické inhibítory CYP3A4 klinicky zodpovedajúci účinok na farmakokinetické parametre expozície zonisamidu. Dávkovanie buď ketokonazolu (400 mg/deň) alebo cimetidínu (1 200 mg/deň) nemalo v rovnovážnom stave žiadne klinické účinky na farmakokinetiku zonisamidu po podaní jednej dávky zdravým jedincom. Preto nemusí byť pri súčasnom podávaní so známymi inhibítormi CYP3A4 úprava dávkovania Zonegranu potrebná.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby Zonegranom a až do jedného mesiaca po skončení liečby.

Ženy vo fertilnom veku nepoužívajúce účinnú antikoncepciu nesmú užívať Zonegran, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné a iba v prípade, ak potenciálny prínos odôvodňuje riziko, ktorému je vystavený plod. Ženám vo fertilnom veku, ktoré sa liečia zonisamidom, musí byť poskytnutá odborná rada. Žena má byť plne informovaná a má rozumieť možným účinkom Zonegranu na plod a tieto riziká sa majú pred začatím liečby prediskutovať s pacientkou vo vzťahu k prínosu liečby. Pred začatím liečby zonisamidom sa má zvážiť vyšetrenie testom na graviditu u žien vo fertilnom veku. Ženy, ktoré plánujú otehotnieť, musia navštíviť svojich odborných lekárov, aby prehodnotili liečbu zonisamidom a zvážili iné možnosti liečby pred počatím a pred vysadením antikoncepcie.

Rovnako ako pri všetkých antiepileptikách, liečba zonisamidom sa nesmie prerušovať náhle, aby nedošlo k náhlým záchvatom, ktoré by mohli u ženy a nenarodeného dieťaťa spôsobiť závažné následky. Riziko vzniku vrodenej chyby sa zvyšuje 2 až 3 krát u potomstva matiek liečených antiepileptikom. Najčastejšie hlásené sú rázštep pery, kardiovaskulárne malformácie a poškodenie nervovej trubice. S liečbou viacerými antiepileptikami v porovnaní s monoterapiou môže súvisieť vyššie riziko vzniku vrodených malformácií.

Gravidita

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití Zonegranu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). U ľudí nie je známe potenciálne riziko závažných vrodených malformácií a porúch neurovývinu.

Údaje zo štúdie zameranej na registráciu nasvedčujú o náraste podielu detí narodených s nízkou pôrodnou hmotnosťou (low birth weight, LBW), predčasne narodených alebo hypotrofických novorodencov (small for gestational age, SGA). Tento nárast je približne 5 až 8 % pri LBW, približne

8 až 10 % pri predčasne narodených novorodencoch a približne 7 až 12 % pri SGA, pričom vo všetkých prípadoch bol porovnávaný s matkami liečenými lamotrigínom vo forme monoterapie.

Zonegran sa nesmie užívať počas tehotenstva, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné a iba v prípade, ak potenciálny prínos predstavuje opodstatnenie rizika, ktorému je vystavený plod. V prípade predpisania Zonegranu v tehotenstve musia byť pacientky plne informované o možnom poškodení plodu a odporúča sa podávanie minimálnej účinnej dávky spolu s dôkladným sledovaním.

Dojčenie

Zonisamid sa vylučuje do ľudského mlieka; koncentrácia v materskom mlieku je podobná koncentrácii v plazme matky. Musí sa urobiť rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu Zonegranom. Kvôli dlhému retenčnému času zonisamidu v tele sa dojčenie nesmie obnoviť do jedného mesiaca po ukončení liečby Zonegranom.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinkoch zonisamidu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách preukázali zmeny v parametroch fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neboli vykonané žiadne štúdie o účinku na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Berúc však do úvahy, že niektorí pacienti môžu pociťť ospalosť alebo ťažkosti s koncentráciou, obzvlášť na začiatku liečby alebo po zvýšení dávky, musia byť pacienti poučení, aby počas vykonávania aktivít vyžadujúcich si vysoký stupeň bdlosti, napr. vedenie vozidiel alebo obsluha strojov, postupovali opatrne.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Zonegran bol v klinických štúdiách podaný viac ako 1 200 pacientom, viac ako 400 z nich užívalo Zonegran najmenej 1 rok. Okrem toho existujú od roku 1989 bohaté post-marketingové skúsenosti so zonisamidom v Japonsku a od roku 2 000 v USA.

Má sa zobrať na vedomie, že Zonegran je derivátom benzizoxazolu, ktorý obsahuje sulfónamidovú skupinu. Závažné, imunitne vzniknuté nežiaduce účinky spojené s liekmi obsahujúcimi sulfónamidovú skupinu zahŕňajú vyrážku, alergickú reakciu a závažné hematologické poruchy vrátane aplastickej anémie, ktorá veľmi zriedkavo môže byť smrteľná (pozri časť 4.4).

Najčastejšie nežiaduce reakcie v kontrolovaných štúdiách prídavnej liečby boli somnolencia, závraty a anorexia. Najčastejšie nežiaduce reakcie v randomizovanej, kontrolovanej štúdii s monoterapiou porovnávajúcej zonisamid s karbamazepínom v liekovej forme s predĺženým uvoľňovaním boli znížená hladina bikarbonátu, znížená chuť do jedla a znížená hmotnosť. Incidencia výrazne abnormálne nízkej sérovej hladiny bikarbonátu (zníženie na menej ako 17 mEq/l a o viac ako 5 mEq/l) bola 3,8 %. Incidencia výrazného zníženia hmotnosti o 20 % alebo viac bola 0,7 %.

Súhrn nežiaducich reakcií uvedených v tabuľke

Nežiaduce reakcie súvisiace so Zonegranom získané z klinických štúdií a post-marketingového sledovania sú usporiadané v nižšie uvedenej tabuľke. Frekvencie výskytu sú zoradené podľa nasledujúcej schémy:

veľmi časté	≥ 1/10
časté	≥ 1/100 až < 1/10
menej časté	≥ 1/1 000 až < 1/100

zriedkavé $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$
 veľmi zriedkavé $< 1/10\ 000$
 Neznáme z dostupných údajov

Tabuľka 4 Nežiaduce reakcie súvisiace so Zonegranom získané z klinických štúdií s prídavnou liečbou a post-marketingového sledovania

Trieda orgánových systémov (Názvoslovie MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Veľmi zriedkavé
Infekcie a nákazy			Pneumónia Infekcia močových ciest	
Poruchy krvi a lymfatického systému		Ekchymóza		Agranulocytóza Aplastická anémia Leukocytóza Leukopénia Lymfadenopatia Pancytopenia Trombocytopenia
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť		Liekom vyvolaný hypersenzitívny syndróm Lieková vyrážka s eozinofiliou a systémové príznaky
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		Hypokaliémia	Metabolická acidóza Renálna tubulárna acidóza
Psychické poruchy	Vzrušenie Dráždivosť Stav zmätenosti Depresia	Citová labilita Úzkosť Nespavosť Psychotické poruchy	Hnev Agresivita Samovražedné myšlienky Pokus o samovraždu	Halucinácie
Poruchy nervového systému	Ataxia Závraty Zhoršenie pamäti Somnolencia	Bradyfrénia Porucha pozornosti Nystagmus Parestézie Porucha reči Tremor	Kŕče	Amnézia Kóma Grand mal záchvaty Myastenický syndróm Neuroleptický malígny syndróm Status epilepticus
Poruchy oka	Diplopia			Glaukóm s uzavretým uhlom Bolesť oka Krátkozrakosť Rozmazané videnie Znížená ostrosť videnia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				Dyspnoe Aspiračná pneumónia Poruchy dýchacej sústavy Hypersenzitívna pneumonitída

Trieda orgánových systémov (Názvoslovie MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Abdominálna bolesť Zápcha Hnačka Dyspepsia Nauzea	Vracanie	Pankreatitída
Poruchy pečene a žľazových ciest			Cholecystitída Cholelitiáza	Hepatocelulárne poškodenie
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážky Svrbenie Alopécia		Anhydróza Multiformný erytém Stevensov-Johnsonov syndróm Toxická epidermálna nekrolýza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močovej sústavy		Nefrolitiáza	Močový kamienok	Hydronefróza Obličkové zlyhanie Anomália moču
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava Ochorenie podobné chrípke Pyrexia Periférny edém		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Znížená hladina bikarbonátu	Znížená hmotnosť		Zvýšená hladina kreatíninfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina kreatinínu v krvi Zvýšená hladina močoviny v krvi Abnormálne pečeneové funkčné testy
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu				Úpal

Okrem toho sa pozorovali jednotlivé prípady náhleho nevysvetleného úmrtia u pacientov s epilepsiou (*Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients*, SUDEP) užívajúcich Zonogran.

Tabuľka 5 Nežiaduce reakcie v randomizovanej, kontrolovanej štúdii s monoterapiou, porovnávajúcej zonisamid s karbamazepínom v liekovej forme s predĺženým uvoľňovaním

Trieda orgánových systémov (Názvoslovie MedDRA†)	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy			Infekcia močových ciest Pneumónia
Poruchy krvi a lymfatického systému			Leukopénia Trombocytopénia

Trieda orgánových systémov (Názvoslovie MedDRA†)	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy		Znížená chuť do jedla	Hypokaliémia
Psychické poruchy		Agitácia Depresia Nespavosť Zmeny nálady Úzkosť	Stav zmätenosti Akútna psychóza Agresivita Samovražedné myšlienky Halucinácie
Poruchy nervového systému		Ataxia Závrat Porucha pamäti Somnolencia Bradyfrénia Porucha pozornosti Parestézie	Nystagmus Porucha reči Tremor Kŕče
Poruchy oka		Diplopia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Respiračná porucha
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Zápcha Hnačka Dyspepsia Nauzea Vracanie	Abdominálna bolesť
Poruchy pečene a žlčových ciest			Akútna cholecystitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka	Pruritus Ekchymóza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava Pyrexia Podráždenosť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Znížená hladina bikarbonátu	Znížená hmotnosť Zvýšená hladina kreatinínfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina alanínaminotransferázy Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	

† MedDRA verzia 13.1

Dodatočné informácie pre osobitné skupiny pacientov:

Starší pacienti

Združená analýza údajov o bezpečnosti u 95 starších osôb preukázala relatívne vyššiu frekvenciu hlásenia periférneho edému a pruritu v porovnaní s dospelou populáciou.

Zhodnotenie postmarketingových údajov naznačuje, že pacienti vo veku 65 rokov alebo starší hlásili vyššiu frekvenciu nasledovných príhod ako celková populácia: Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a liekmi indukovaný syndróm precitlivenosti (DIHS – Drug Induced Hypersensitivity syndrome).

Pediatrická populácia

Profil nežiaducich reakcií zonisamidu u pediatrických pacientov vo veku 6 až 17 rokov v placebom kontrolovaných klinických štúdiách bol zhodný s tým u dospelých. Medzi 465 osobami v pediatrickej bezpečnostnej databáze (vrátane ďalších 67 osôb z rozšírenej fázy kontrolovanej klinickej štúdie) bolo 7 úmrtí (1,5 %; 14,6/1000 osobo-rokov): 2 prípady status epilepticus, z ktorých jeden mal súvislosť so závažnou stratou hmotnosti (10 % počas 3 mesiacov) u osoby s podváhou a následným zlyhaním

užívania liekov; 1 prípad poranenia hlavy/hematómu a 4 úmrtia u osôb s pre-existujúcimi funkčnými neurologickými deficitmi rôznych príčin (2 prípady sepsy vyvolanej pneumóniou/orgánového zlyhania, 1 SUDEPa 1 poranenie hlavy). Celkovo 70,4 % pediatrických pacientov, ktorí dostávali zonisamid v kontrolovanej štúdii alebo jej otvorenom predĺžení, mali aspoň raz pri meraní počas liečby hladinu bikarbonátov nižšiu ako 22 mmol/l. Obdobie nameraných nízkych hladín bikarbonátov bolo tiež dlhé (medián 188 dní).

Združená analýza údajov o bezpečnosti 420 pediatrických pacientov (183 osôb vo veku 6 až 11 rokov, a 237 osôb vo veku 12 až 16 rokov s priemerným trvaním expozície približne 12 mesiacov) ukázala relatívne vyššiu frekvenciu hlásenia pneumónie, dehydratácie, zníženého potenia, abnormálnych pečefných testov, zápalu stredného ucha, faryngitídy, sinusitídy a infekcie horných dýchacích ciest, kašľa, epistaxy a rinitídy, bolesti brucha, vracania, vyrážky a ekzému, a horúčky v porovnaní s dospelou populáciou (najmä u osôb vo veku menej ako 12 rokov) a nízky výskyt amnézie, zvýšeného kreatinínu, lymfadenopatie a trombocytopénie. Výskyt poklesu telesnej hmotnosti o 10 % a viac bol 10,7 % (pozri časť 4.4). V niektorých prípadoch poklesu telesnej hmotnosti došlo k oneskoreniu prechodu do ďalšieho štádia podľa Tannera a kostnej maturácie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Objavili sa prípady náhodného a zámerného predávkovania u dospelých a pediatrických pacientov. V niektorých prípadoch bolo predávkovanie bezpríznakové, obzvlášť tam, kde bolo bezprostredne vyvolané vracanie alebo bol prevedený výplach. V iných prípadoch bolo predávkovanie nasledované príznakmi ako somnolencia, nauzea, gastritída, nystagmus, myoklonus, kóma, bradykardia, znížená funkcia obličiek, hypotenzia a útlm dýchania. Veľmi vysoká koncentrácia zonisamidu 100,1 µg/ml v plazme bola zaznamenaná približne 31 hodín potom, ako pacient užil nadmernú dávku Zonegranu a klonazepamu; pacient upadol do kómy a mal útlm dýchania, ale o päť dní bol opäť pri vedomí bez ďalších následkov.

Liečba

Nie sú k dispozícii žiadne antidotá pre prípad predávkovania Zonegranom. Po podozrení na nedávne predávkovanie sa môže indikovať vyprázdenie žalúdka výplachom žalúdka alebo indukciou vracania za zvyčajných opatrení na ochranu dýchacích ciest. Indikuje sa všeobecná podporná starostlivosť vrátane častého sledovania vitálnych znakov a dôkladného pozorovania. Zonisamid má dlhý eliminačný polčas, preto môžu jeho účinky pretrvávať. Hoci hemodialýza nebola formálne študovaná ako liečba pri predávkovaní, znižuje koncentrácie zonisamidu v plazme pacientov so zníženou funkciou obličiek a možno ju považovať za liečbu predávkovania, ak je to klinicky indikované.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX15

Zonisamid je derivát benzizoxazolu. Je to antiepileptický liek so slabou karboanhydrázovou aktivitou *in vitro*. Nie je chemicky príbuzný s inými antiepileptikami.

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku zonisamidu nie je ešte plne objasnený, ale zdá sa, že pôsobí sodíkové a vápnikové kanály citlivé na napätie a tak narúša synchronizovanú neuronálnu aktivitu, redukuje

šírenie epileptických výbojov a ruší následnú epileptickú aktivitu. Zonisamid má tiež modulačnú aktivitu na neuronálnu inhibíciu sprostredkovanú GABA.

Farmakodynamické účinky

Antikonvulzívna aktivita zonisamidu sa hodnotila na rôznych modeloch u niekoľkých druhov s vyvolanými alebo prirodzenými záchvatmi a zdá sa, že zonisamid pôsobí v týchto modeloch ako široko spektrálne antiepileptikum. Zonisamid zabraňuje maximálnym elektrošokovým záchvatom a obmedzuje šírenie záchvatov, vrátane šírenia záchvatov z kôry do podkôrových štruktúr a potláča epileptogénnu ložiskovú aktivitu. Na rozdiel od fenytoínu a karbamazepínu však zonisamid pôsobí prednostne na záchvaty pochádzajúce z kôry.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Monoterapia parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej

Účinnosť zonisamidu v monoterapii bola preukázaná v dvojito zaslepenej štúdii neinferiority s paralelnými skupinami, v ktorej sa porovnával s karbamazepínom v liekovej forme s predĺženým uvoľňovaním (prolonged release – PR) u 583 dospelých jedincov s novodiagnostikovanými parciálnymi záchvatmi so sekundárnou generalizáciou tonicko-klonických záchvatov alebo bez nej. Jedinci boli randomizovaní na užívanie liečby karbamazepínom a zonisamidom v trvaní až do 24 mesiacov v závislosti od odpovede. Jedinci boli titrovaní po úvodnú cieľovú dávku 600 mg karbamazepínu alebo 300 mg zonisamidu. Jedinci, u ktorých sa objavil záchvat, boli titrovaní do nasledujúcej cieľovej dávky, t.j. 800 mg karbamazepínu alebo 400 mg zonisamidu. Jedinci, u ktorých sa objavil ďalší záchvat, boli titrovaní do maximálnej cieľovej dávky 1 200 mg karbamazepínu alebo 500 mg zonisamidu. Jedinci, ktorí nemali záchvaty počas 26 týždňov pri cieľovej dávkovej hladine, pokračovali s touto dávkou ďalších 26 týždňov.

Hlavné výsledky tejto štúdie sú uvedené v tejto tabuľke:

Tabuľka 6 Výsledky účinnosti pre štúdiu 310 s monoterapiou

	Zonisamid	Karbamazepín		
n (ITT populácia)	281	300		
Šesť mesiacov bez záchvatov			Diff	IS _{95%}
PP-populácia*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 % ; 3,1 %
ITT-populácia	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 % ; 1,4 %
≤ 4 záchvaty počas 3-mesačného východiskového obdobia	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 % ; 3,7 %
> 4 záchvaty počas 3-mesačného východiskového obdobia	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 % ; 5,6 %
Dvanásť mesiacov bez záchvatov				
PP-populácia	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	- 17,2 % ; 1,5 %
ITT-populácia	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	- 16,1 % ; 0,7 %
≤ 4 záchvaty počas 3-mesačného východiskového obdobia	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 % ; 1,3 %
> 4 záchvaty počas 3-mesačného východiskového obdobia	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 % ; 17,4 %

	Zonisamid	Karbamazepín		
n (ITT populácia)	281	300		
Podtyp záchvatov (PP populácia 6 mesiacov bez záchvatu)				
Všetky parciálne	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 % ; 0,0 %
Simplexné parciálne	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 % ; 14,7 %
Komplexné parciálne	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 % ; -5,9 %
Všetky generalizované tonicko-klonické	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 % ; 6,0 %
Sekundárne tonicko-klonické	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 % ; 7,1 %
Generalizované tonicko-klonické	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 % ; 10,5 %

PP = populácia podľa protokolu (Per Protocol Population); ITT = populácia so zámerom liečiť (Intent to Treat)

*primárny koncový ukazovateľ

Pridavná liečba pri liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých

U dospelých bola účinnosť Zonogranu preukázaná v 4 dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách s trvaním do 24 týždňov a dávkovaním buď jeden alebo dvakrát denne. Tieto štúdie dokazujú, že medián znižovania frekvencie parciálnych záchvatov súvisí s dávkou Zonogranu s ustálenou účinnosťou pri dávkach 300-500 mg za deň.

Pediatrická populácia

Pridavná liečba pri liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospievajúcich a pediatrických pacientov (vo veku 6 rokov a viac).

U pediatrických pacientov (vo veku 6 rokov a viac) bola účinnosť zonisamidu preukázaná v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii, ktorá zahŕňala 207 osôb a mala trvanie liečby do 24 týždňov. 50% alebo väčšie zníženie frekvencie záchvatov z pôvodných hodnôt bolo pozorované počas 12-týždňového obdobia stabilnej dávky u 50 % zonisamidom liečených osôb a u 31 % pacientov s placebom.

Špecifické bezpečnostné problémy, ktoré sa vyskytli v pediatrických štúdiách, boli: znížená chuť do jedla a strata hmotnosti, znížené hladiny bikarbonátov, zvýšené riziko obličkových kameňov a dehydratácia. Všetky tieto účinky a hlavne strata hmotnosti môžu mať škodlivé účinky na rast a vývoj a môžu viesť k celkovému zhoršeniu zdravia. Celkovo existujú len obmedzené údaje o účinkoch na dlhodobý rast a vývoj.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Zonisamid sa po perorálnom podaní absorbuje takmer úplne, zvyčajne dosahuje najvyššie koncentrácie v sére alebo plazme do 2 až 5 hodín po podaní dávky. "First-pass" metabolizmus sa považuje za zanedbateľný. Absolútna biodostupnosť sa odhaduje na približne 100%. Perorálna biodostupnosť nie ovplyvnená potravou, aj keď sa dosiahnutie najvyššej koncentrácie v plazme alebo sére môže oneskoriť.

Hodnoty AUC a C_{max} zonisamidu vzrástli po podaní jednej dávky takmer lineárne v rozpätí dávok 100 – 800 mg a po podaní viacerých dávok v rozpätí dávok 100 – 400 mg raz za deň. Nárast za rovnovážneho stavu bol mierne vyšší ako sa na základe dávky očakávalo, pravdepodobne kvôli saturateľnej väzbe zonisamidu na erytrocyty. Rovnovážny stav sa dosiahol počas 13 dní. Nepatrne vyššia akumulácia ako sa očakávalo nastala pri jednorazovej dávke.

Distribúcia

Zonisamid sa zo 40 – 50 % viaže na proteíny ľudskej plazmy a *in vitro* štúdie ukazujú, že táto väzba nie je ovplyvnená prítomnosťou rôznych antiepileptických liekov (napr. fenytoín, fenobarbital, karbamazepín a valproát sodný). Zdanlivý distribučný objem je približne 1,1 – 1,7 l/kg u dospelých, čo naznačuje, že zonisamid sa značne distribuuje do tkanív. Pomer erytrocyty/plazma je asi 15 pri nízkych koncentráciách a asi 3 pri vyšších koncentráciách.

Biotransformácia

Zonisamid sa metabolizuje CYP3A4 hlavne redukčným štiepením benzizoxazolového kruhu pôvodného lieku za tvorby 2-sulfamoylacetylfenolu (SMAF) a tiež N-acetyláciou. Pôvodný liek a SMAF môžu dodatočne podliehať glukuronidácii. Metabolity, ktorých prítomnosť nebolo možné v plazme zistiť, nemajú antikonvulzívnu aktivitu. Neexistujú dôkazy o tom, že zonisamid indukuje svoj vlastný metabolizmus.

Eliminácia

Zdanlivý klírens zonisamidu v rovnovážnom stave po perorálnom podaní je asi 0,70 l/hod a terminálny eliminačný polčas je asi 60 hodín v neprítomnosti induktorov CYP3A4. Eliminačný polčas nezávisel na dávke a nebol ovplyvnený opakovaným podávaním. Fluktuácia hodnôt koncentrácií v sére a plazme je počas dávkovacieho intervalu nízka (< 30 %). Hlavnou cestou vylučovania metabolitov zonisamidu a nezmeneného lieku je moč. Renálny klírens nezmeneného zonisamidu je pomerne nízky (približne 3,5 ml/min); asi 15 – 30 % dávky sa vylučuje v nezmenenej forme.

Linearita/nelinearita

Expozícia zonisamidu sa zvyšuje s časom, kým sa približne do 8 týždňov nedosiahne rovnovážny stav. Pri porovnaní rovnakých hladín dávok sa zdá, že jedinci s vyššou celkovou telesnou hmotnosťou dosahujú v rovnovážnom stave nižšie koncentrácie v sére, ale tento efekt sa zdá byť pomerne mierny. Vek (≥ 12 rokov) a pohlavie nemajú po úprave vplyvu telesnej hmotnosti žiadne zjavné účinky na expozíciu zonisamidu u pacientov s epilepsiou počas dávkovania v rovnovážnom stave. Úprava dávky nie je potrebná so žiadnym z antiepileptík vrátane induktorov CYP3A4.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Zonisamid znižuje 28-dňové priemerné frekvencie záchvatov a zníženie je proporcionálne (log-lineárne) s priemernou koncentráciou zonisamidu.

Zvláštne skupiny pacientov

U pacientov s poruchou funkcie obličiek pozitívne korelovali hodnoty renálneho klírens jednorazovej dávky zonisamidu s klírens kreatinínu. Hodnota AUC zonisamidu v plazme sa zvýšila o 35 % u jedincov s klírens kreatinínu < 20 ml/min (pozri tiež časť 4.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene: Farmakokinetika zonisamidu u pacientov s poruchou funkcie pečene nebola dostatočne študovaná.

Staršie osoby: Vo farmakokinetike neboli medzi mladými (vo veku 21 – 40 rokov) a staršími osobami (65 – 75 rokov) pozorované klinicky významné rozdiely.

Deti a adolescenti (5 – 18 rokov): Obmedzené údaje naznačujú, že farmakokinetika u detí a adolescentov dávkovaných na rovnovážny stav s 1, 7 a 12 mg/kg denne v rozdelených dávkach, je po úprave na telesnú hmotnosť podobná farmakokinetike pozorovanej u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Výsledky, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u psov pri hladinách expozície podobných klinickému použitiu, boli zmeny pečene (zväčšenie, zmena farby na tmavohnedú, mierne zväčšenie hepatocytov s koncentrickými lamelárnymi telieskami v cytoplazme a cytoplazmatická vakuolizácia) súvisiace so zvýšeným metabolizmom.

Zonisamid nebol genotoxický a nemá žiadny karcinogénny potenciál.

Zonisamid spôsoboval vývojové anomálie u myší, potkanov a psov a bol embryoletálny pre opice, keď sa podával v období organogenézy pri dávkovaní Zonisamidu a plazmatických hladinách u matky podobných alebo nižších ako sú terapeutické hladiny u ľudí.

V štúdií perorálnej toxicity opakovanej dávky u mladých potkanov, pri hladinách expozície, ktoré boli podobné ako u pediatrických pacientov pri maximálnej odporúčanej dávke, boli pozorované zníženie telesnej hmotnosti, zmeny v parametroch renálnej histopatológie a klinickej patológie a zmeny správania. Zmeny v parametroch renálnej histopatológie a klinickej patológie boli považované za súvisiace s inhibíciou karboanhydrázy zonisamidom. Účinky pri tejto hladine dávky boli reverzibilné počas obdobia rekonvalescencie. Pri vyššej hladine dávky (2 – 3-násobná systémová expozícia v porovnaní s terapeutickou expozíciou) boli účinky na renálnu histopatológiu závažnejšie a iba čiastočne reverzibilné. Väčšina nežiaducich účinkov pozorovaných u mladých potkanov boli podobné tým, ktoré boli pozorované v štúdiách toxicity opakovanej dávky zonisamidu u dospelých potkanov, ale renálne tubulárne hyalínové kvapôčky a prechodná hyperplázia boli pozorované len v štúdiu u mladých potkanov. Pri tejto vyššej hladine dávky mladé potkany preukázali pokles rastu, učenia a vývojových parametrov. Tieto účinky boli považované za pravdepodobne súvisiace so znížením telesnej hmotnosti a s prehnanými účinkami zonisamidu v maximálne tolerovanej dávke.

U potkanov bolo pozorované zníženie počtu corpora lutea (žltých teliesok) pri hladinách expozície ekvivalentných maximálnej terapeutickej dávke u ľudí; nepravidelné cykly a znížený počet živých plodov boli pozorované pri hladinách expozície trikrát vyšších.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Mikrokryštalická celulóza

Hydrogenovaný rastlinný olej (zo sójových bôbov)

Laurylsulfát sodný

Obaly kapsuly

Želatína

Oxid titaničitý (E171)

Červená alúra AC (E129)

Žltá oranžová FCF (E110)

Šelak

Propylénglykol

Hydroxid draselný

Čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/hliníkové blistre, balenia s 28, 56, 84, 98 a 196 tvrdými kapsulami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Amdipharm Limited
Unit 17, Northwood House,
Northwood Crescent, Northwood,
Dublin 9, D09 V504,
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:	10/03/2005
Dátum posledného predĺženia registrácie:	21/12/2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ KARTÓNOVÝ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Zonegran 25 mg tvrdé kapsuly
zonisamid

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula Zonegranu obsahuje 25 mg zonisamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Hydrogenovaný rastlinný olej (zo sójových bôbov)

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tvrdých kapsúl
28 tvrdých kapsúl
56 tvrdých kapsúl
84 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Amdipharm Limited
Unit 17, Northwood House,
Northwood Crescent, Northwood,
Dublin 9, D09 V504,
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zonegran 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Zonegran 25 mg tvrdé kapsuly
zonisamid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Amdipharm

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ KARTÓNOVÝ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Zonegran 50 mg tvrdé kapsuly
zonisamid

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula Zonegranu obsahuje 50 mg zonisamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Hydrogenovaný rastlinný olej (zo sójových bôbov)

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tvrdých kapsúl
28 tvrdých kapsúl
56 tvrdých kapsúl
84 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Amdipharm Limited
Unit 17, Northwood House,
Northwood Crescent, Northwood,
Dublin 9, D09 V504,
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zonegran 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Zonegran 50 mg tvrdé kapsuly
zonisamid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Amdipharm

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ KARTÓNOVÝ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Zonegran 100 mg tvrdé kapsuly
zonisamid

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula Zonegranu obsahuje 100 mg zonisamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje tiež hydrogenovaný rastlinný olej (zo sójových bôbov), farbivá žlt' oranžovú FCF (E110) a červenú alúru AC (E129). Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tvrdých kapsúl
56 tvrdých kapsúl
84 tvrdých kapsúl
98 tvrdých kapsúl
196 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Amdipharm Limited
Unit 17, Northwood House,
Northwood Crescent, Northwood,
Dublin 9, D09 V504,
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zonegran 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Zonegran 100 mg tvrdé kapsuly
zonisamid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Amdipharm

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Zonegran 25 mg, 50 mg a 100 mg tvrdé kapsuly zonisamid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Zonegran a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zonegran
3. Ako užívať Zonegran
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zonegranu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zonegran a na čo sa používa

Zonegran obsahuje liečivo zonisamid a používa sa ako antiepileptický liek.

Zonegran sa používa na liečbu záchvatov ovplyvňujúcich jednu časť mozgu (parciálne záchvaty), po ktorých môžu a nemusia nasledovať záchvaty ovplyvňujúce celý mozog (sekundárna generalizácia).

Zonegran sa môže používať:

- Samotný na liečbu záchvatov u dospelých.
- S inými antiepileptikami na liečbu záchvatov u dospelých, dospelievajúcich a detí vo veku 6 rokov a viac.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zonegran

Neužívajte Zonegran:

- ak ste alergický na zonisamid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Zonegranu (uvedených v časti 6),
- ak ste alergický na iné lieky zo skupiny sulfónamidov. Príkladom sú: sulfónamidové antibiotiká, tiazidové diuretiká a antidiabetiká na báze sulfonylmočoviny,
- ak ste alergický na arašidy alebo sóju, neužívajte tento liek.

Upozornenia a opatrenia

Zonegran patrí do skupiny liekov (sulfónamidy), ktoré môžu spôsobovať závažné alergické reakcie, závažné kožné vyrážky a poruchy krvi, ktoré veľmi zriedkavo môžu byť smrteľné (pozri časť 4. Možné vedľajšie účinky).

V súvislosti s liečbou Zonegranom sa objavujú závažné vyrážky vrátane prípadov Stevensovho-Johnsonovho syndrómu.

Užívanie Zonegranu môže spôsobiť zvýšenie hodnôt amoniaku v krvi a následné zmeny funkcií mozgu, a to najmä v prípade, že užívate aj iné lieky zvyšujúce hladinu amoniaku (napr. valproát), ak máte genetickú poruchu, v dôsledku ktorej dochádza k hromadeniu nadmerného množstva amoniaku v

tele (porucha cyklu močoviny), alebo ak máte problémy s pečeňou. Ak u seba zaznamenáte nezvyčajnú ospalosť alebo zmätenosť, ihneď o tom informujte svojho lekára.

Predtým, ako začnete užívať Zonegran, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- ste mladší ako 12 rokov, pretože môžete byť vystavení vyššiemu riziku *zníženého potenia, úpalu, pneumónie (zápalu pľúc) a problémov s pečeňou*. Zonegran sa neodporúča pre deti mladšie ako 6 rokov.
- ste v staršom veku, je možné, že dávku Zonegranu bude potrebné upraviť a je pravdepodobnejšie, že sa u Vás rozvinie alergická reakcia, závažná vyrážka na pokožke, opuch chodidiel a nôh a svrbenie, ak užívate Zonegran (pozri časť 4. Možné vedľajšie účinky).
- máte problémy s pečeňou, je možné, že dávku Zonegranu bude potrebné upraviť.
- máte problémy s očami, ako napríklad glaukóm (zelený zákal).
- máte problémy s obličkami, je možné, že dávku Zonegranu bude potrebné upraviť.
- ste v minulosti trpeli močovými kameňmi, môžete mať zvýšené riziko tvorby ďalších obličkových kameňov. **Znížte riziko ich výskytu pitím dostatočného množstva vody.**
- žijete v krajine, alebo ste na dovolenke v krajine, kde je obzvlášť teplé počasie. Zonegran môže spôsobiť, že sa budete potiť menej, čo môže viesť k zvýšeniu vašej telesnej teploty. **Znížte riziko úpalu pitím dostatočného množstva vody a zdržiavaním sa v chladnom prostredí.**
- máte podváhu alebo ste veľmi schudlí, keďže Zonegran môže spôsobiť ďalšie zníženie telesnej hmotnosti. Oznámte to vášmu lekárovi, pretože bude možno potrebné telesnú hmotnosť sledovať.
- ste tehotná alebo môžete otehotnieť (ďalšie informácie sú uvedené v časti Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť).

Ak sa vás ktorákoli z hore uvedených faktov týkajú, oznámte to vášmu lekárovi pred užitím Zonegranu.

Deti a dospievajúci

Porozprávajte sa so svojím lekárom o nasledujúcich rizikách:

Prevenca prehriatia a dehydratácie u detí

Zonegran môže u vášho dieťaťa spôsobiť znížené potenie a prehriatie, ktorých neliečenie môže viesť k poškodeniu mozgu a k úmrtiu. Deti sú najviac ohrozené najmä v horúcom počasí.

Ak vaše dieťa užíva Zonegran:

- Udržujte vaše dieťa chladné, najmä v horúcom počasí
- Vaše dieťa sa musí vyhnúť ťažkému cvičeniu, najmä ak je horúce počasie
- Dajte dieťaťu piť veľa studenej vody
- Vaše dieťa nesmie užívať tieto lieky:

inhibítory karboanhydrázy (ako topiramát a acetazolamid) a anticholinergiká (ako kломipramín, hydroxyzín, difenhydramín, haloperidol, imipramín, oxybutynín).

Ak je pokožka vášho dieťaťa veľmi horúca a potí sa málo alebo vôbec, alebo sa dieťa stáva zmätené alebo má svalové kŕče, alebo sa zrýchľuje srdcový tep alebo dýchanie dieťaťa:

- Zoberte vaše dieťa na chladné, tienené miesto
- Omočte pokožku dieťaťa špongiou s chladnou (nie studenou) vodou
- Dajte dieťaťu piť studenú vodu
- Vyhľadajte okamžitú lekársku pomoc

- Telesná hmotnosť: Mali by ste sledovať hmotnosť svojho dieťaťa každý mesiac a navštíviť lekára čo najskôr, ak vaše dieťa nenaberá dostatočne na hmotnosti. Zonegran sa neodporúča u detí, ktoré majú podváhu alebo malú chuť do jedla, a mal by byť používaný s opatrnosťou u tých, ktorí vážia menej ako 20 kg.
- Zvýšená hladina kyseliny v krvi a obličkové kamene: Znížte tieto riziká tak, že zabezpečíte, aby vaše dieťa pilo dostatok vody a neužívalo iné lieky, ktoré môžu spôsobiť obličkové kamene

(pozri Iné lieky). Váš lekár bude sledovať u vášho dieťaťa hladiny bikarbonátov v krvi a funkciu obličiek (pozri tiež časť 4).

Nepodávajte tento liek deťom mladším ako 6 rokov, pretože pre túto vekovú skupinu nie je známe, či potenciálne prínosy sú väčšie ako riziká.

Iné lieky a Zonegran

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

- Zonegran sa musí používať opatrne u dospelých, ak sa užíva s inými liekmi, ktoré môžu spôsobovať obličkové kamene, napr. topiramát alebo acetazolamid. U detí sa táto kombinácia neodporúča.
- Je možné, že Zonegran zvyšuje vaše krvné hladiny liekov ako digoxín a chinidín, a preto môže byť potrebné zníženie ich dávky.
- Iné lieky ako fenytoín, karbamazepín, fenobarbital a rifampicín môžu znižovať vaše krvné hladiny Zonegranu, čo si môže vyžadovať úpravu vašej dávky Zonegranu.

Zonegran a jedlo a nápoje

Zonegran možno užívať s jedlom alebo bez jedla.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste žena v plodnom veku, musíte počas liečby Zonegranom a jeden mesiac po jej ukončení používať primeranú antikoncepciu.

Ak plánujete tehotenstvo, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako prestanete používať antikoncepciu, a skôr, ako otehotníte, o možnosti prechodu na inú vhodnú liečbu. Ak ste tehotná alebo si myslíte, že by ste mohli byť tehotná, ihneď to povedzte svojmu lekárovi. Liečbu nesmiete ukončiť bez konzultácie so svojím lekárom.

Počas gravidity máte užívať Zonegran len ak o tom rozhodne váš lekár. Výskum ukázal zvýšené riziko vrodených chýb u detí žien užívajúcich antiepileptiká. Nie je známe riziko vrodených chýb alebo porúch nervového vývinu (problémy s vývinom mozgu) pre vaše dieťa po užívaní Zonegranu počas tehotenstva. V štúdií sa preukázalo, že deti narodené matkám, ktoré počas tehotenstva užívali zonisamid, boli pri pôrode menšie, než sa očakávalo na ich vek, v porovnaní s deťmi, ktoré sa narodili matkám liečeným lamotrigínom vo forme monoterapie. Ubezpečte sa, že máte úplné informácie o rizikách a prínosoch vyplývajúcich z užívania zonisamidu na epilepsiu počas tehotenstva.

Počas užívania Zonegranu alebo jeden mesiac po ukončení jeho užívania nedojčíte.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch zonisamidu na plodnosť u ľudí. Štúdie na zvieratách preukázali zmeny na parametroch plodnosti.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Zonegran môže ovplyvňovať vašu koncentráciu, schopnosť reagovať/odpovedať a môže spôsobiť, že sa budete cítiť ospalý, obzvlášť na začiatku vašej liečby alebo po zvýšení vašej dávky. Buďte zvlášť opatrný počas vedenia vozidiel alebo obsluhy strojov, ak má Zonegran na vás takýto účinok.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Zonegranu

Zonegran obsahuje žltý oranžový FCF (E110) a červenú alúru AC (E129)

Zonegran 100 mg tvrdé kapsuly obsahujú žlté farbivo nazývané žltý oranžový FCF (E110) a červené farbivo nazývané červená alúra AC (E129), ktoré môžu spôsobovať alergické reakcie.

Zonegran obsahuje sójový olej. Ak ste alergickí na arašidy alebo sóju, neužívajte tento liek.

3. Ako užívať Zonegran

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka pre dospelých

Ked' užívate samotný Zonegran:

- Začiatková dávka je 100 mg užitá jedenkrát denne.
- Táto môže byť zvýšená až o 100 mg v dvojtýždňových intervaloch.
- Odporúčaná dávka je 300 mg denne.

Ked' užívate Zonegran s inými antiepileptikami:

- Začiatková dávka je 50 mg denne užitá v dvoch rovnakých dávkach 25 mg.
- Táto môže byť zvýšená až o 100 mg počas jedného až dvoch týždňov.
- Odporúčaná denná dávka je medzi 300 mg a 500 mg.
- Niektoré osoby reagujú na nižšie dávky. Dávku možno zvyšovať pomalšie, ak sa objavia vedľajšie účinky, ak ste v staršom veku, alebo máte problémy s obličkami alebo pečeňou.

Použitie u detí (vo veku 6 až 11 rokov) a dospievajúcich (vo veku 12 až 17 rokov) vážiacich najmenej 20 kg:

- Začiatková dávka je 1 mg na kg telesnej hmotnosti užitá jedenkrát denne.
- Táto môže byť zvýšená o 1 mg na kg telesnej hmotnosti v jedno- až dvojtýždňových intervaloch.
- Odporúčaná denná dávka je 6 až 8 mg na kg telesnej hmotnosti pre dieťa s telesnou hmotnosťou do 55 kg alebo 300 mg až 500 mg pre dieťa s telesnou hmotnosťou viac ako 55 kg (akákoľvek je nižšia) užitá jedenkrát denne.

Príklad: Dieťa, ktoré váži 25 kg má užiť 25 mg jedenkrát denne prvý týždeň, a potom sa denná dávka zvýši o 25 mg na začiatku každého týždňa, kým sa nedosiahne cieľová denná dávka medzi 150 mg až 200 mg.

Ak cítite, že účinok Zonegranu je príliš silný alebo príliš slabý, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

- Zonegran kapsuly musia byť prehĺtnuté v celosti s vodou.
- Kapsuly nežujte.
- Kapsuly sa môžu užiť raz alebo dvakrát denne podľa toho, ako to nariadil Váš lekár.
- Ak užívate Zonegran dvakrát denne, užite polovicu dennej dávky ráno a druhú polovicu večer.

Ak užijete viac Zonegranu, ako máte

Ak ste užili viac Zonegranu ako ste mali, ihneď to oznámte ošetrojúcemu (príbuzný alebo priateľ), vášmu lekárovi alebo lekárnikovi, alebo kontaktujte oddelenie pohotovosti vašej najbližšej nemocnice a vezmite si váš liek so sebou. Môžete sa cítiť ospalivý a môžete stratiť vedomie. Môžete tiež cítiť nevoľnosť, bolesti žalúdka, svalové záškľby, pohyby očí, cítiť mdloby, mať spomalený tep srdca, utlmené dýchanie a funkciu obličiek. Nepokúšajte sa viesť vozidlo.

Ak zabudnete užiť Zonegran

- Ak ste zabudli užiť dávku, neobávajte sa: užite nasledujúcu dávku vášho lieku ako obvyčajne.
- Neužite dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Zonegran

- Zonegran je určený na dlhodobé užívanie. Neznižujte vašu dávku a neprerušujte podávanie bez povolenia vášho lekára.
- Ak vám váš lekár odporučí ukončiť užívanie Zonegranu, bude jeho dávka znížená postupne tak, aby sa znížilo riziko zvýšenia záchvatov.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Zonegran patrí do skupiny liekov (sulfónamidy), ktoré môžu spôsobovať závažné alergické reakcie, závažné kožné vyrážky a poruchy krvi, ktoré veľmi zriedkavo môžu byť smrteľné.

Okamžite kontaktujte vášho lekára, ak:

- máte ťažkosti s dýchaním, opuch tváre, pier alebo jazyka, alebo závažné kožné vyrážky, keďže tieto príznaky môžu naznačovať, že máte závažnú alergickú reakciu.
- máte prejavy prehriatia – vysoká telesná teplota, ale potíte sa len málo alebo vôbec, zrýchlený srdcový tep a dýchanie, svalové kŕče a zmätenosť.
- máte myšlienky na zranenie alebo zabitie seba samého. Malý počet osôb liečených antiepileptikami ako Zonegran mal myšlienky na zranenie alebo zabitie sa.
- cítite vo svojich svaloch bolesť alebo pocit slabosti, keďže to môže byť prejav nezvyčajnej poruchy svalov, ktorá môže viesť k problémom s obličkami.
- sa objaví náhla bolesť chrbta alebo žalúdka, ak máte bolesti pri močení alebo si všimnete krv vo vašom moči, keďže tieto prejavy môžu nasvedčovať existencii močových kameňov.
- sa u vás počas užívania Zonegranu objavia problémy so zrakom, ako je bolesť očí alebo rozmazané videnie.

Kontaktujte vášho lekára čo najskôr, ak:

- máte nevysvetliteľné kožné vyrážky, keďže sa tieto môžu vyvinúť do závažných kožných vyrážok alebo šupania kože.
- sa cítite nezvyčajne unavený alebo máte zvýšenú teplotu, bolesť hrdla, zdurené uzliny, alebo ste si všimli, že sa vám ľahšie tvoria modriny, keďže to môže znamenať, že máte poruchy krvi.
- máte prejavy zvýšenej hladiny kyseliny v krvi – bolesti hlavy, ospalosť, dychovú nedostatočnosť a stratu chuti do jedla. Váš lekár to možno bude musieť sledovať alebo liečiť.

Váš lekár môže rozhodnúť, že budete musieť používanie Zonegranu prerušiť.

Najčastejšie vedľajšie účinky Zonegranu sú mierne. Vyskytujú sa počas prvého mesiaca liečby a často sa zoslabujú počas pokračujúcej liečby. U detí vo veku 6 – 17 rokov boli vedľajšie účinky zhodné s tými, ktoré sú popísané nižšie s nasledujúcimi výnimkami: pneumónia (zápal pľúc), dehydratácia (nedostatok tekutín v organizme), znížené potenie (časté) a abnormálne pečenevé enzýmy (menej časté).

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- vzrušenie, dráždivosť, zmätenosť, depresia.
- slabá koordinácia svalov, závraty, slabá pamäť, ospalosť, dvojité videnie.
- strata chuti do jedla, znížená hladina bikarbonátu v krvi (látka, ktorá zabraňuje tomu, aby sa vaša krv stala kyslou).

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- ťažkosti so spánkom, zvláštne alebo neobvyklé myšlienky, pocity úzkosti alebo precitlivenosti.
- spomalené myslenie, strata koncentrácie, poruchy reči, netypické pocity na pokožke (brnenie a mravčenie), trasenie, nedobrovoľné pohyby očami.
- obličkové kamene.
- kožné vyrážky, svrbenie, alergické reakcie, horúčka, únava, príznaky ako pri chrípke, vypadávanie vlasov.
- ekchymóza (malá modrina spôsobená únikom krvi z poškodených krvných ciev do pokožky).
- strata hmotnosti, nutkanie na vracanie, zlé trávenie, bolesti brucha, hnačka (riedka stolica), zápcha.

- opuch chodidiel a nôh.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- hnev, agresivita, myšlienky na samovraždu, pokus o samovraždu.
- vracanie.
- zápal žľáz, žľázové kamene.
- močové kamene.
- infekcia pľúc/zápal, infekcie močových ciest.
- nízke hladiny draslíka v krvi a kŕče/záchvaty.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- halucinácie, strata pamäti, kóma, neuroleptický malígny syndróm (neschopnosť pohybu, potenie, horúčka, inkontinencia), epileptický stav (predĺžený alebo opakujúci sa epileptický záchvat).
- poruchy dýchania, dychová nedostatočnosť, zápal pľúc.
- zápal pankreasu (závažná bolesť chrbta alebo žalúdka).
- problémy s pečeňou, zlyhanie obličiek, zvýšená hladina kreatinínu v krvi (odpadová látka, ktorú by mali Vaše obličky normálne vylučovať z tela).
- závažné vyrážky alebo šúpanie kože (zároveň môžete cítiť nevoľnosť alebo mať zvýšenú teplotu).
- nezvyčajná porucha svalov (môžete cítiť bolesť alebo slabosť svalov), ktorá môže viesť k problémom s obličkami.
- zdurené uzliny, poruchy krvi (zníženie počtu krvných buniek, čo môže spôsobiť zvýšenú náchylnosť na infekciu a spôsobiť, že budete veľmi bledý, cítiť sa unavený alebo mať zvýšenú teplotu, alebo sa u vás môžu ľahko tvoriť modriny).
- znížené potenie, úpal.
- glaukóm, čo je hromadenie tekutiny v oku, ktoré spôsobuje zvýšený vnútroočný tlak. Môže sa vyskytnúť bolesť očí, rozmazané alebo zhoršené videnie, čo môžu byť príznaky glaukómu.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárničku. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zonegran

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Nepoužívajte tento liek ak spozorujete akékoľvek poškodenie kapsúl, blistrov alebo kartónových obalov, alebo iné viditeľné znaky znehodnotenia lieku. Balenie vráťte lekárnici.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zonegran obsahuje

Liečivo v Zonegrane je zonisamid.

Zonegran 25 mg tvrdé kapsuly obsahujú 25 mg zonisamidu. Zonegran 50 mg tvrdé kapsuly obsahujú 50 mg zonisamidu. Zonegran 100 mg tvrdé kapsuly obsahujú 100 mg zonisamidu.

- Ďalšie zložky, ktoré sú obsiahnuté v kapsule, sú: mikrokryštalická celulóza, hydrogenovaný rastlinný olej (zo sójových bôbov) a laurylsulfát sodný.
- Obal kapsuly obsahuje: želatínu, oxid titaničitý (E171), šelak, propylénglykol, hydroxid draselný, čierny oxid železitý (E172). Okrem toho obsahujú 100 mg kapsuly žlt' oranžovú FCF (E110) a červenú alúru (E129).

Dôležité informácie o zložkách žlt' oranžová FCF (E110) a červená alúra AC (E129) nájdete v časti 2 a hydrogenovaný rastlinný olej (zo sójových bôbov).

Ako vyzerá Zonegran a obsah balenia

- Zonegran 25 mg tvrdé kapsuly majú biele matné telo a biele matné viečko a sú označené čiernym nápisom "ZONEGRAN 25".
- Zonegran 50 mg tvrdé kapsuly majú biele matné telo a sivé matné viečko a sú označené čiernym nápisom "ZONEGRAN 50".
- Zonegran 100 mg tvrdé kapsuly majú biele matné telo a červené matné viečko a sú označené čiernym nápisom "ZONEGRAN 100".

Zonegran je balený v blistroch dodávaných v škatuliach s obsahom:

- 25 mg: 14, 28, 56 a 84 kapsúl
- 50 mg: 14, 28, 56 a 84 kapsúl
- 100 mg: 28, 56, 84, 98 a 196 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Amdipharm Limited
Unit 17, Northwood House,
Northwood Crescent, Northwood,
Dublin 9, D09 V504,
Írsko
e-mail: medicalinformation@advanzpharma.com

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Amdipharm Limited

Тел.: +44 (0) 208 588 9131

Česká republika

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Danmark

Amdipharm Limited

Tlf: +44 (0) 208 588 9131

Deutschland

Amdipharm Limited

Tel: +49 (0) 800 1840 212

Eesti

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Ελλάδα

Amdipharm Limited

Τηλ: +44 (0) 208 588 9131

España

Advanz Pharma Spain S.L.U.

Tel: +34 900 834 889

France

CENTRE SPECIALITES

PHARMACEUTIQUES

Tél: 01.47.04.80.46

Hrvatska

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Ireland

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Ísland

Amdipharm Limited

Sími: +44 (0) 208 588 9131

Italia

Amdipharm Limited

Tel: +39 02 600 630 37

Κύπρος

Amdipharm Limited

Τηλ: +44 (0) 208 588 9131

Latvija

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Luxembourg/Luxemburg

Amdipharm Limited

Tél/Tel: +44 (0) 208 588 9131

Magyarország

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Malta

Amdipharm Limited

+44 (0) 208 588 9131

Nederland

Amdipharm Limited

Tel: +31 (0) 208 08 3206

Norge

Amdipharm Limited

Tlf: +44 (0) 208 588 9131

Österreich

Amdipharm Limited

Tel: +43 (0) 800 298 022

Polska

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Portugal

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

România

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Slovenija

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Slovenská republika

Amdipharm Limited

Tel.: +44 (0) 208 588 9131

Suomi/Finland

Amdipharm Limited

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

Sverige

Amdipharm Limited

Tel: +46 (0)8 408 38 440

United Kingdom (Northern Ireland)

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v -

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.