

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

Zonegran 25 mg trde kapsule

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena trda kapsula vsebuje 25 mg zonisamida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 0,75 mg hidrogeniranega rastlinskega olja (sojinega).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

trda kapsula

Bel, neprozoren spodnji del kapsule z belim neprozornim zgornjim delom kapsule, na katerem je natisnjeno "ZONEGRAN 25" v črni barvi.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Zonegran je indicirano kot:

- monoterapija za zdravljenje parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri bolnikih z na novo diagnosticirano epilepsijo (glejte poglavje 5.1);
- adjuvantna terapija pri zdravljenju parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let in več.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

#### Odmerjanje – odrasli

##### *Stopnjevanje in vzdrževanje odmerka*

Zdravilo Zonegran se lahko uporablja kot monoterapija ali se doda že obstoječi terapiji pri odraslih. Odmerek naj se prilagaja na osnovi kliničnih učinkov. Priporočeni stopnjevani in vzdrževalni odmerki so navedeni v preglednici 1. Nekateri bolniki pa se odzivajo tudi na manjše odmerke, predvsem tisti, ki ne prejemajo induktorjev CYP3A4.

##### *Odtegnitev zdravila Zonegran*

Ko želimo zdravljenje z zdravilom Zonegran prekiniti, moramo to storiti postopoma (glejte poglavje 4.4). V kliničnih študijah pri odraslih so odmerek zdravila Zonegran zmanjševali po 100 mg na teden s sočasno prilagoditvijo odmerkov drugih antiepileptičnih zdravil (po potrebi).

**Preglednica 1 Odrasli – priporočeni režim stopnjevanja odmerka in vzdrževalnega odmerka**

Režim zdravljenja	Faza titriranja			Običajni vzdrževalni odmerek
	1. + 2. teden	3. + 4. teden	5. + 6. teden	
<b>Monoterapija</b> – na novo diagnosticirani odrasli bolniki	100 mg/dan (enkrat na dan)	200 mg/dan (enkrat na dan)	300 mg/dan (enkrat na dan)	300 mg na dan (enkrat na dan). Če je potreben višji odmerek: povečujte ga v dvotedenskih intervalih po 100 mg do največ 500 mg.
<b>Adjuvantno zdravljenje</b> - z induktorji CYP3A4 (glejte poglavje 4.5)	1. teden 50 mg/dan (v dveh deljenih odmerkih)	2. teden 100 mg/dan (v dveh deljenih odmerkih)	3. do 5. teden Povečevanje v tedenskih intervalih po 100 mg	300 do 500 mg na dan (enkrat na dan ali dva deljena odmerka).
- brez induktorjev CYP3A4 ali z okvaro ledvic ali jeter	1. + 2. teden 50 mg/dan (v dveh deljenih odmerkih)	3. + 4. teden 100 mg/dan (v dveh deljenih odmerkih)	5. do 10. teden Povečanje v dvotedenskih intervalih po največ 100 mg	300 do 500 mg na dan (enkrat na dan ali dva deljena odmerka). Nekateri bolniki se lahko odzovejo že na manjše odmerke.

Splošna priporočila za odmerjanje zdravila Zonegran pri posebnih populacijah bolnikov

Pediatrična populacija (starost 6 let ali več)

*Stopnjevanje in vzdrževanje odmerka*

Zdravilo Zonegran je treba dodati obstoječemu zdravljenju za pediatrične bolnike, stare 6 let ali več. Odmerek je treba titrirati na podlagi kliničnega učinka. Priporočeni odmerki za stopnjevanje in vzdrževanje so navedeni v preglednici 2. Nekateri bolniki, zlasti tisti, ki ne jemljejo zdravil, ki so induktorji CYP3A4, se bodo morda odzvali že na manjše odmerke.

Zdravniki morajo pediatrične bolnike in njihove starše/negovalce opozoriti na okvirček z opozorili za bolnika (v navodilu za uporabo) glede preprečevanja vročinske kapi (glejte poglavje 4.4: Pediatrična populacija).

**Preglednica 2 Pediatrska populacija (starost 6 let ali ve) – priporočeni režim stopnjevanja odmerka in vzdrževalnega odmerka**

Režim zdravljenja	Faza titriranja		Običajni vzdrževalni odmerek	
	1. teden	2. do 8. teden	Bolniki s telesno maso 20 do 55 kg <sup>a</sup>	Bolniki s telesno maso > 55 kg
Adjuvantno zdravljenje - z induktorji CYP3A4 (glejte poglavje 4.5)	1 mg/kg/dan (enkrat na dan)	Povečevanje v tedenskih intervalih po 1 mg/kg	6 do 8 mg/kg/dan (enkrat na dan)	300 – 500 mg/dan (enkrat na dan)
- brez induktorjev CYP3A4	1. + 2. teden 1 mg/kg/dan (enkrat na dan)	≥ 3. tedni Povečanje v dvotedenskih intervalih po največ 1 mg/kg	6 do 8 mg/kg/dan (enkrat na dan)	300 – 500 mg/dan (enkrat na dan)

**Opomba:**

- a. Za zagotovitev vzdrževanja terapevtskega odmerka je treba nadzirati telesno maso otroka in ob spremembah telesne mase do 55 kg prilagoditi odmerek. Režim odmerjanja je 6–8 mg/kg/dan do največjega odmerka 500 mg/dan.

Varnost in učinkovitost zdravila Zonegran pri otrocih, starih manj kot 6 let ali s telesno maso manj kot 20 kg, še nista bili dokazani.

Podatkov iz kliničnih študij pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 20 kg, je malo. Zato je treba otroke, stare 6 let ali ve, s telesno maso, manjšo od 20 kg, zdraviti previdno.

Z jakostmi kapsul zdravila Zonegran, ki so komercialno na voljo, ni vedno mono natančno doseči izračunanega odmerka. Zato v teh primerih priporočajo, naj se celotni odmerek zdravila Zonegran zaokroži navzgor ali navzdol do najbližjega razpoložljivega odmerka, ki ga je mono doseči z jakostmi kapsul zdravila Zonegran, ki so komercialno na voljo (25 mg, 50 mg in 100 mg).

*Odtegnitev*

Ko želimo zdravljenje z zdravilom Zonegran prekiniti, moramo to storiti postopoma (glejte poglavje 4.4). V kliničnih študijah pri pediatričnih bolnikih so odmerki v tedenskih intervalih zmanjševali za približno 2 mg/kg (tj. v skladu z načrtom v preglednici 3).

**Preglednica 3 Pediatrska populacija (starost 6 let ali ve) – priporočeni režim zmanjševanja odmerka**

Telesna masa	Zmanjšanje v tedenskih intervalih po:
20 – 28 kg	25 do 50 mg/dan*
29 – 41 kg	50 do 75 mg/dan*
42 – 55 kg	100 mg/dan*
> 55 kg	100 mg/dan*

**Opomba:**

- \* Vsi odmerki so enkrat na dan.

*Starejši*

Pri starejših bolnikih je na začetku zdravljenja potrebna previdnost, saj je podatkov o zdravljenju teh bolnikov z zdravilom Zonegran malo. Zdravnik, ki predpisuje Zonegran, mora upoštevat tudi varnostni profil zdravila (glejte poglavje 4.8).

### Bolniki z ledvično okvaro

Pri zdravljenju bolnikov z ledvično okvaro z zdravilom Zonegran je potrebna previdnost, saj je o zdravljenju teh bolnikov na voljo le malo podatkov, zato je pri njih potrebno počasnejše prilagajanje odmerka. Ker se zonisamid in presnovki izločajo preko ledvic, je treba pri bolnikih, pri katerih se razvije akutna ledvična odpoved ali pa se pojavi klinično pomemben vztrajen porast serumskega kreatinina, zdravljenje z zdravilom Zonegran takoj prekiniti.

Pri bolnikih z ledvično okvaro ledvični očistek enkratnega odmerka zonisamida pozitivno korelira z očistkom kreatinina. Plazemska AUC zonisamida se pri bolnikih z očistkom kreatinina <20 ml/min poveča za 35 %.

### Bolniki z jetrno okvaro

Uporabe zdravila pri bolnikih z jetrno okvaro niso raziskovali, zato uporabe pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ne priporočamo. Pri zdravljenju bolnikov z blažjo do zmerno jetrno okvaro je potrebna previdnost in počasnejše prilagajanje odmerka zdravila Zonegran terapevtskemu učinku.

### Način uporabe

Zonegran trde kapsule se uporabljajo peroralno.

### Učinki hrane

Zdravilo Zonegran se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali sulfonamide.

Zdravilo Zonegran vsebuje hidrogenirano rastlinsko olje (sojino). Če so bolniki alergični na arašide ali sojo, ne smejo jemati tega zdravila.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Nepojasnen izpuščaj

<b>V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Zonegran se pojavljajo resni izpuščaji, vključno s primeri Stevens-Johnsonovega sindroma.</b>
--

Pri bolnikih, pri katerih se razvije izpuščaj, ki ga ni mogoče razložiti na noben drug način, je treba pretehtati možnost ukinitve zdravila Zonegran. Vse bolnike, pri katerih se med jemanjem zdravila Zonegran pojavi izpuščaj, je treba skrbno nadzirati, še posebej pa je treba biti pozoren pri tistih bolnikih, ki sočasno prejemajo antiepileptična zdravila, ki lahko že sama povzročajo kožne izpuščaje.

### Epileptični napadi ob odtegnitvi

V skladu s trenutno klinično prakso je treba zdravilo Zonegran ukiniti s postopnim zmanjševanjem odmerka zaradi zmanjšanja možnosti pojavljanja epileptičnih napadov ob odtegnitvi. Za morebitno monoterapijo z zdravilom Zonegran in ukinitvijo drugih antiepileptičnih zdravil po tem, ko dosežemo nadzor nad napadi, ni dovolj podatkov. Zato je potrebna previdnost pri odtegnitvi drugih antiepileptikov.

## Reakcije na sulfonamid

Zdravilo Zonegran je derivat benzisoksazola, ki vsebuje sulfonamidno skupino. Z zdravili, ki vsebujejo sulfonamidno skupino, so povezani resni neželeni učinki imunskega izvora, ki vključujejo izpuščaj, alergijske reakcije in večje hematološke motnje, vključno z aplastično anemijo, ki so zelo redko lahko usodni.

Poročali so o primerih agranulocitoze, trombocitopenije, levkopenije, aplastične anemije, pancitopenije in levkocitoze. Za oceno morebitne povezave med odmerkom in trajanjem zdravljenja ter temi dogodki podatkov ni dovolj.

## Akutna miopija in sekundarni glavkom zaprtega zakotja

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, ki so prejeli zonisamid, so poročali o sindromu akutne miopije, povezane s sekundarnim glavkomom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno zmanjšanje ostrine vida in/ali bolečine v očeh. Oftalmološke ugotovitve lahko vključujejo miopijo, poplitvitev sprednjega prekata, očesno hiperemijo (rdečino) in zvišan znotrajočesni tlak. Ta sindrom je lahko povezan s supraciliarnim izlivom, kar povzroči premik leče in šarenice navzpred, s sekundarnim glavkomom zaprtega zakotja. Simptomi se lahko pojavijo v nekaj urah do nekaj dneh po začetku zdravljenja. Zdravljenje vključuje ukinitve zonisamida, kolikor hitro je to mogoče po presoji lečečega zdravnika, in ustrezne ukrepe za znižanje znotrajočesnega tlaka. Zvišan znotrajočesni tlak zaradi kakršnega koli vzroka, če ga ne zdravimo, lahko povzroči resne posledice, vključno s trajno izgubo vida. Pri zdravljenju bolnikov z anamnezo očesnih bolezni z zonisamidom je potrebna previdnost.

## Samomorilno razmišljanje in vedenje

Pri bolnikih, ki so se zaradi različnih indikacij zdravili z antiepileptiki, so poročali o samomorilnem razmišljanju in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antiepileptikov. Mehanizem tveganja ni znan, vendar razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja pri zdravilu Zonegran.

Zato je treba bolnike spremljati glede znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki samomorilnega razmišljanja ali vedenja.

## Ledvični kamni

Pri nekaterih bolnikih, zlasti pri tistih, nagnjenih k nefrolitiazii, je morda večje tveganje za nastanek ledvičnih kamnov in z njimi povezanih znakov in simptomov, kot so na primer renalne kolike, renalne bolečine ali bolečine v ledvenem predelu. Nefrolitiazia lahko trajno poškoduje ledvice. Dejavniki tveganja za nefrolitiazio vključujejo predhodni nastanek kamnov, družinsko anamnezo nefrolitiazie in hiperkalciurijo. Nobeden od teh dejavnikov tveganja ne more zanesljivo napovedati nastanka kamnov med zdravljenjem z zonisamidom. Povečano nevarnost za nastanek ledvičnih kamnov imajo tudi bolniki, ki jemljejo druga zdravila, povezana z nefrolitiazio. Povečanje vnosa tekočine in izločanja urina lahko pripomore k zmanjšanju nevarnosti nastanka ledvičnih kamnov, predvsem pri bolnikih z dejavniki tveganja, ki zvečujejo dovzetnost za nastanek ledvičnih kamnov.

## Metabolna acidoza

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Zonegran opisujejo hiperkloremično metabolno acidozo brez anionske vrzeli (t.j. znižan serumski bikarbonat pod normalno referenčno vrednost in v odsotnosti kronične respiratorne alkalozе). Metabolna acidoza je posledica izgube bikarbonata preko ledvic zaradi inhibicijskega učinka zonisamida na karboanhidrazo. Takšno elektrolitsko neravnovesje so opazovali po uporabi zdravila Zonegran v kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom, in v obdobju trženja. Ponavadi se metabolna acidoza, ki jo sproži zonisamid, pojavi zgodaj v poteku zdravljenja, primeri pa se lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem. Znižanje bikarbonata je

ponavadi majhno do zmerno (ob dnevnih odmerkih 300 mg pri odraslih je povprečno znižanje približno 3,5 mEq/l); pri bolnikih redko pride do večjega znižanja. Stanja ali zdravljenja, ki bolnika izpostavljajo možnosti nastanka acidoze (na primer bolezni ledvic, hude bolezni dihal, epileptični status, driska, operacija, ketogena dieta ali zdravila), imajo lahko na zniževanje bikarbonata, ki je posledica zonisamida, aditiven učinek.

Zdi se, da je tveganje z zonisamidom inducirane metabolne acidoze večje in potek težji pri mlajših bolnikih. Ustrezno določanje in spremljanje koncentracij serumskega bikarbonata je potrebno pri bolnikih, ki jemljejo zonisamid in imajo osnovne bolezni, ki bi lahko zvečale tveganje acidoze, pri bolnikih z zvečanim tveganjem neželenih posledic metabolne acidoze in pri bolnikih s simptomi, ki kažejo na metabolno acidozo. Če se metabolna acidoza razvije in vztraja, je treba razmisliti o zniževanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom Zonegran (s postopno ukinitvijo ali zniževanjem terapevtskega odmerka), saj se lahko razvije osteopenija. Če se odločite za nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Zonegran kljub trdovratni acidozi, je treba razmisliti o zdravljenju z alkalnimi zdravili.

Metabolna acidoza lahko privede do hiperamoniemije, o kateri so poročali pri zdravljenju z zonisamidom v povezavi z encefalopatijo ali brez nje. Tveganje za hiperamoniemijo je večje pri bolnikih, ki sočasno jemljejo druga zdravila, ki lahko povzročajo hiperamoniemijo (npr. valproat), ali pri katerih so prisotne motnje ciklusa sečnine ali zmanjšana mitohondrijska aktivnost v jetrih. Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z zonisamidom pojavijo nepojasnjena letargija ali spremembe v duševnem stanju, je priporočljivo razmisliti o hiperamoniemični encefalopatiji in izmeriti koncentracijo amoniaka.

Previdnost pri uporabi zdravila Zonegran je potrebna pri odraslih bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce karboanhidraze, kot na primer topiramata ali acetazolamid, ker je na voljo premalo podatkov, da bi lahko izključili farmakodinamične interakcije (glejte tudi poglavje 4.4 Pediatrična populacija in poglavje 4.5).

#### Vročinska kap

Pojavili so se primeri zmanjšanega potenja in zvišane telesne temperature, najpogosteje pri pediatrični populaciji (glejte tudi poglavje 4.4 Pediatrična populacija za vsa opozorila). Pri zdravljenju odraslih bolnikov z zdravilom Zonegran je potrebna previdnost ob sočasnem zdravljenju z zdravili, ki zvečajo dovzetnost bolnikov za motnje, povezane z vročino. Med te spadajo zaviralci karboanhidraze in zdravila z antiholinergično aktivnostjo (glejte tudi poglavje 4.4 Pediatrična populacija).

#### Pankreatitis

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zonegran, pri katerih se pojavijo klinični znaki in simptomi pankreatitisa, je priporočljivo spremljanje ravni pankreatične lipaze in amilaze. Ob očitnem pankreatitisu in ob odsotnosti drugih očitnih razlogov je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Zonegran in začetku ustreznega zdravljenja pankreatitisa.

#### Rabdomioliza

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zonegran, pri katerih se pojavi huda mišična bolečina in/ali oslabelost v prisotnosti zvišane telesne temperature ali brez nje, je priporočljivo merjenje ravni označevalcev mišične okvare, vključno z ravnmi kreatin-kinaze in aldolaze. Če sta zvišani in ni drugih očitnih razlogov, kot na primer travma ali epileptični napad grand mal, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Zonegran in začetku ustreznega zdravljenja.

#### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem ter vsaj še mesec dni po končanem zdravljenju z zdravilom Zonegran (glejte poglavje 4.6). Ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, ne smejo uporabljati zdravila Zonegran, razen kadar je to nujno

potrebno in samo če se oceni, da možna korist upravičuje tveganje za plod. Ženske v rodni dobi, ki so se zdravile z zonisamidom, morajo dobiti zdravstveni nasvet zdravnika specialista. Ženske morajo biti v celoti obveščene in razumeti možne učinke zdravila Zonegran na plod, pred začetkom zdravljenja pa se je treba z bolnico pogovoriti o njegovih nevarnostih v primerjavi s koristnimi učinki. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zonegran pri ženskah v rodni dobi je treba razmisliti o testiranju nosečnosti. Ženske, ki načrtujejo zanositev, se morajo posvetovati z zdravnikom specialistom, da se ponovno oceni zdravljenje z zdravilom Zonegran in razmisli o drugih možnostih zdravljenja pred spočetjem in pred prekinitvijo kontracepcije. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj nemudoma obvestijo svojega zdravnika, če zanosijo ali mislijo, da bi lahko bile noseče in jemljejo zdravilo Zonegran. Zdravniki, ki za zdravljenje uporabljajo zdravilo Zonegran, morajo zagotoviti, da so bolniki v celoti obveščeni o potrebi uporabe ustrezne učinkovite kontracepcije in s klinično presojo oceniti, ali so peroralni kontraceptivi ali odmerki učinkovin v peroralnih kontraceptivih ustrezni glede na klinično stanje posameznega bolnika.

### Telesna masa

Zdravilo Zonegran lahko povzroči izgubo telesne mase. V primeru, da bolnik med zdravljenjem z zdravilom Zonegran izgublja telesno maso ali pa ima premajhno telesno maso, je treba razmisliti o prehranskih dopolnilih ali povečanem vnosu hrane. V primeru znatne neželene izgube telesne mase je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Zonegran. Izguba telesne mase je lahko pri otrocih resnejša (glejte poglavje 4.4. Pediatrična populacija).

### Pediatrična populacija

Zgoraj navedeni opozorila in previdnostni ukrepi veljajo tudi za mladostnike in pediatrične bolnike. Spodaj navedeni opozorila in previdnostni ukrepi so bolj pomembni za pediatrične bolnike in mladostnike.

### *Vročinska kap in dehidracija*

#### Preprečevanje pregretja in dehidracije pri otrocih

Zdravilo Zonegran lahko povzroči, da se otroci manj znojijo in se pregrejejo. Če se to stanje pri otroku ne zdravi, lahko povzroči poškodovanje možganov in smrt. Otroci so tveganju najbolj izpostavljeni, ko je vroče.

Če otrok jemlje zdravilo Zonegran:

- Ⓢ mora ostati hladen, zlasti ob vročem vremenu;
- Ⓢ se mora izogibati pretirani telesni vadbi, zlasti ob vročem vremenu;
- Ⓢ mora piti veliko mrzle vode;
- Ⓢ ne sme jemati nobenega od naslednjih zdravil:

zaviralcev karboanhidraze (kot sta topiramid in acetazolamid) in antiholinergičnih zdravil (kot so klomipramin, hidroksizin, difenhidramin, haloperidol, imipramin in oksibutin).

#### **ČE SE ZGODI KAR KOLI OD NASLEDNJEGA, OTROK POTREBUJE NUJNO ZDRAVNIŠKO POMOČ:**

Koža postane na otip koža zelo vroča in znojenja je zelo malo ali ga ni, ali otrok postane zmeden ali ima mišične krče ali postaneta srčni utrip ali dihanje hitrejša:

- otroka spravite na hladno in v senco,
- otrokovo kožo hladite z vodo,
- otroku dajte piti mrzlo vodo.

Pojavili so se primeri zmanjšanega potenja in zvišane telesne temperature, najpogosteje pri pediatrični populaciji. V nekaterih primerih je bila diagnosticirana vročinska kap, ki je zahtevala bolnišnično zdravljenje. Poročali so o vročinski kapi, ki je zahtevala bolnišnično zdravljenje in je povzročila smrt. Večina teh primerov se je zgodila v obdobjih toplega vremena. Zdravnik se mora z bolniki in



njihovimi skrbniki pogovoriti o možni resnosti vročinske kapi, situacijah, v katerih se lahko pojavi, in o ukrepih, ki jih je treba storiti, če se pojavijo njeni znaki ali simptomi. Bolnike ali njihove skrbnike je treba opozoriti na zadostno hidracijo ter na izogibanje izpostavljenosti visokim temperaturam in fizično napornim dejavnostim, ob upoštevanju stanja bolnika. Zdravniki, ki zdravilo predpisujejo, morajo pediatrične bolnike in njihove starše/skrbnike opozoriti na nasvete v navodilu za uporabo glede preprečevanja vročinske kapi in pregretja pri otrocih. Če se pojavijo znaki ali simptomi dehidracije, oligohidroze ali zvišane telesne temperature, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Zonegran.

Zdravilo Zonegran se pri pediatričnih bolnikih ne sme uporabljati skupaj z drugimi zdravili, zaradi katerih je bolnik bolj nagnjen k motnjam, povezanim z vročino; ta zdravila vključujejo zaviralce karboanhidraze in zdravila z antiholinergično aktivnostjo.

#### *Telesna masa*

Izguba telesne mase, ki povzroči poslabšanje splošnega stanja, in nejevanje zdravil proti epilepsiji je povezano s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Zdravilo Zonegran ni priporočeno pri pediatričnih bolnikih, ki imajo premajhno telesno maso (opredelitev v skladu s kategorijami za indeks telesne mase, prilagojen za starost, po SZO) ali zmanjšan apetit.

Incidenca zmanjšanja telesne mase je bila v vseh starostnih skupinah konsistentna (glejte poglavje 4.8); vendar je treba zaradi možne resnosti izgube telesne mase pri otrocih telesno maso pri tej populaciji spremljati. Če bolnik ne pridobiva telesne mase v skladu z rastnimi krivuljami, je treba razmisliti o uporabi prehranskih dopolnil ali zvečanem uživanju hrane ali pa zdravljenje z zdravilom Zonegran prekiniti.

Podatkov iz kliničnih študij pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 20 kg, je malo. Zato je treba otroke, stare 6 let ali več, s telesno maso, manjšo od 20 kg, zdraviti previdno. Dolgoročni učinek izgube telesne mase pri pediatrični populaciji na rast in razvoj ni znan.

#### *Metabolna acidoza*

Zdi se, da je tveganje metabolne acidoze zaradi zonisamida večje in potek težji pri pediatričnih bolnikih in mladostnikih. Pri tej populaciji je treba ustrezno oceniti in spremljati ravni bikarbonata v serumu (za vsa opozorila glejte poglavje 4.4 – Metabolna acidoza; glejte poglavje 4.8 za incidenco nizke ravni bikarbonata). Dolgoročni učinek nizkih ravni bikarbonata na rast in razvoj ni znan.

Zdravilo Zonegran se pri pediatričnih bolnikih ne sme uporabljati sočasno z drugimi zaviralci karboanhidraze, kot sta topiramata in acetazolamid (glejte poglavje 4.5).

#### *Ledvični kamni*

Pri pediatričnih bolnikih so se pojavili ledvični kamni (za vsa opozorila glejte poglavje 4.4 Ledvični kamni).

Pri nekaterih bolnikih, zlasti pri tistih, nagnjenih k nefrolitiazii, je morda tveganje za nastanek ledvičnih kamnov in z njimi povezanih znakov in simptomov, kot so na primer renalne kolike, renalne bolečine ali bolečine v ledvenem predelu, večje. Nefrolitiazia lahko trajno poškoduje ledvice.

Dejavniki tveganja za nefrolitiazio vključujejo predhodni nastanek kamnov, družinsko anamnezo nefrolitiazie in hiperkalciurijo. Nobeden od teh dejavnikov tveganja ne more zanesljivo napovedati nastanka kamnov med zdravljenjem z zonisamidom.

Tveganje za nastanek kamnov lahko zmanjšamo s pitjem večjih količin tekočin in izločanjem urina, predvsem pri ljudeh z dejavniki tveganja, ki zvečujejo dovzetnost za kamne. Po presoji zdravnika se opravi ultrazvok ledvic. Ob odkritju ledvičnih kamnov je treba uporabo zdravila Zonegran prekiniti.

#### *Okvarjeno delovanje jeter*

Pri pediatričnih bolnikih in mladostnikih so se zvišale ravni hepatobiliarnih parametrov, kot so alanin-aminotransferaza (ALT), aspartat-aminotransferaza (AST), gama-glutamilttransferaza (GGT) in bilirubin, brez doslednega vzorca opažanja vrednosti nad zgornjo mejo normalne vrednosti. Vendar pa je treba ob sumu na jetrni dogodek oceniti delovanje jeter in razmisliti o prekinitvi zdravila Zonegran.

### *Kognitivne funkcije*

Pri bolnikih z epilepsijo so poslabšanje kognitivnih funkcij povezali z osnovno boleznijo in/ali dajanjem zdravil proti epilepsiji. V študiji zonisamida, kontrolirani s placebom, izvedeni pri pediatričnih bolnikih in mladostnikih, je bil delež bolnikov z okvarjenimi kognitivnimi funkcijami številčno večji v skupini z zonisamidom v primerjavi s skupino s placebom.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Učinek zdravila Zonegran na encime citokrom P450

*In vitro* študije, v katerih so uporabili humane jetrne mikrosome, niso pokazale ali pa so pokazale nizko (<25 %) inhibicijo izoencimov 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ali 3A4 citokroma P450 pri koncentracijah zonisamida, ki so bile dvakrat ali večkrat višje od klinično pomembnih serumskih koncentracij nevezane učinkovine. Zato ni pričakovati, da bi zdravilo Zonegran preko mehanizmov, povezanih s citokromom P450, vplival na farmakokinetiko drugih zdravil, kot je bilo *in vivo* pokazano za karbamazepin, fenitoin, etinilestradiol in desipramin.

### Možni učinki zdravila Zonegran na druga zdravila

#### *Antiepileptična zdravila*

Pri bolnikih z epilepsijo odmerjanje zdravila Zonegran v stanju dinamičnega ravnovesja ni imelo klinično pomembnih farmakokinetičnih učinkov na karbamazepin, lamotrigin, fenitoin ali natrijev valproat.

#### *Peroralni kontraceptivi*

V kliničnih študijah pri zdravih preiskovancih odmerjanje zdravila Zonegran v stanju dinamičnega ravnovesja ni imelo vpliva na serumske koncentracije etinilestradiola ali noretisterona v kombiniranem peroralnem kontraceptivu.

#### *Zaviralci karboanhidraze*

Pri odraslih bolnikih, sočasno zdravljenih z zaviralci karboanhidraze, na primer topiramatom ali acetazolamidom, moramo zdravilo Zonegran previdno uporabljati, ker ni na voljo zadostnih podatkov, da bi lahko izključili možno farmakodinamično interakcijo (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Zonegran se pri pediatričnih bolnikih ne sme uporabljati sočasno z drugimi zaviralci karboanhidraze, kot sta topiramatom in acetazolamid (glejte poglavje 4.4 Pediatrična populacija).

#### *Substrat P-gp*

Študija *in vitro* je pokazala, da je zonisamid šibek inhibitor P-gp (MDR1) z IC<sub>50</sub> 267 μmol/l in da obstaja teoretična možnost, da bi zonisamid vplival na farmakokinetiko substanc, ki so substrati P-gp. Pri bolnikih, ki prejemajo tudi zdravila, ki so substrati P-gp (npr. digoksin, kinidin), je pri uvajanju ali ukinjanju zdravljenja z zonisamidom ali spreminjanju odmerka zonisamida potrebna previdnost.

### Možne interakcije med zdravili, ki vplivajo na zdravilo Zonegran

V kliničnih študijah sočasno zdravljenje z lamotriginom ni imelo očitnih učinkov na farmakokinetiko zonisamida. Kombinacija zdravila Zonegran z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo urolitiazno, lahko poveča nevarnost za nastanek ledvičnih kamnov. Zato se je treba sočasnemu jemanju teh zdravil izogibati.

Zonisamid se delno presnavlja s CYP3A4 (reduktivna cepitev) ter z N-acetil-transferazami in konjugira z glukuronsko kislino. Zato lahko substance, ki inducirajo ali inhibirajo te encime, vplivajo na farmakokinetiko zonisamida:

- encimska indukcija: izpostavljenost zonisamidu pri epileptičnih bolnikih, ki so zdravljeni z zdravili, ki inducirajo CYP3A4, kot na primer fenitoin, karbamazepin in fenobarbiton, je manjša. V primeru, ko zdravilo Zonegran dodamo obstoječi terapiji, ti učinki niso klinično

pomembni. Vendar pa se lahko pojavijo spremembe v koncentraciji zonisamida v primeru ukinitve, prilagajanja ali novega uvajanja antiepileptičnih ali drugih zdravil, ki inducirajo CYP3A4, zato bo morda potrebna prilagoditev odmerka zdravila Zonegran. Rifampicin je močan induktor CYP3A4. V primeru, da je potrebno sočasno jemanje zdravil, je treba bolnika skrbno spremljati in odmerek zdravila Zonegran ali ostalih substratov CYP3A4 primerno prilagoditi;

- zaviranje CYP3A4: Glede na klinične podatke znani specifični ali nespecifični zaviralci CYP3A4 nimajo klinično pomembnih učinkov na farmakokinetične parametre izpostavljenosti zonisamidu. Odmerjanje v stanju dinamičnega ravnovesja tako ketokonazola (400 mg/dan) kot cimetidina (1200 mg/dan) ni imelo klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko enkratnega odmerka zonisamida pri zdravih preiskovancih. Zato prilagajanje odmerka zonisamida pri sočasnem zdravljenju z znanimi zaviralci CYP3A4 ni potrebno.

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Zonegran in en mesec po njem.

Ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, ne smejo uporabljati zdravila Zonegran, razen kadar je to nedvomno potrebno in samo če se oceni, da možne koristi opravičujejo tveganje za plod. Ženskam v rodni dobi, zdravljenih z zonisamidom, mora svetovati zdravnik specialist. Ženske morajo biti v celoti obveščene in razumeti možne učinke zdravila Zonegran na plod, pred začetkom zdravljenja pa se je treba z bolnico pogovoriti o teh tveganjih v povezavi s koristmi. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zonegran pri ženskah v rodni dobi je treba razmisliti o testiranju nosečnosti. Ženske, ki načrtujejo zanositev, se morajo posvetovati z zdravnikom specialistom, da se ponovno oceni zdravljenje z zonisamidom in razmisli o drugih možnostih zdravljenja pred spočetjem in pred prekinitvijo kontracepcije.

Kot pri vseh drugih antiepileptikih se je treba nenadni prekinitvi uporabe zonisamida izogniti, saj lahko to povzroči izbruh napadov, ki imajo lahko resne posledice za žensko in nerojenega otroka. Pri otrocih mater, zdravljenih z antiepileptiki, se tveganje za prirojene okvare zveča za dva do trikrat. Najpogosteje poročajo o zajčji ustnici, kardiovaskularnih malformacijah in okvarah nevralne cevi. Antiepileptično zdravljenje z več zdravili je lahko povezano z večjim tveganjem za prirojene okvare kot monoterapija.

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Zonegran pri nosečnicah je malo. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Pri ljudeh možna tveganja za večje prirojene malformacije in nevrozvojne motnje niso znane.

Izsledki študije izvedene na podlagi podatkov iz registra kažejo na povečanje deleža otrok z majhno porodno telesno maso, nedonošenčkov ali dojenčkov, ki so se rodili majhni za svojo gestacijsko starost. Ta povečanja so od približno 5 % do 8 % za majhno porodno telesno maso, od približno 8 % do 10 % za nedonošenost ali od približno 7 % do 12 % za dojenčke, ki so se rodili majhni za svojo gestacijsko starost, v primerjavi z materami, zdravljenimi z monoterapijo z lamotriginom.

Uporaba zdravila Zonegran med nosečnostjo ni dovoljena, razen kadar je to nujno potrebno in samo če se oceni, da možna korist upravičuje tveganje za plod. Če se zdravilo Zonegran predpiše v nosečnosti, je treba bolnico obvestiti o vseh možnih tveganjih za plod; svetujeta se uporaba najmanjšega še učinkovitega odmerka in skrbno spremljanje.

## Dojenje

Zonisamid se izloča v materino mleko. Koncentracije v materinem mleku so podobne tistim v plazmi pri materi. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Zonegran. Zaradi dolgega zadrževanja zonisamida v telesu se z dojenjem ne sme spet začeti prej kot mesec dni po prenehanju zdravljenja z zdravilom Zonegran.

## Plodnost

Ni kliničnih podatkov o vplivu zonisamida na plodnost pri ljudeh. Študije na živalih so pokazale spremembe v parametrih plodnosti (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Ker pa nekateri bolniki lahko občutijo zaspanost ali težave s koncentracijo, predvsem v začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka, je treba bolnike opozoriti, da morajo biti previdni med aktivnostmi, ki zahtevajo visoko stopnjo zbranosti, npr. vožnja ali upravljanje strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

V kliničnih študijah je zdravilo Zonegran jemalo več kot 1.200 bolnikov, več kot 400 jih je zdravilo Zonegran jemalo najmanj eno leto. Poleg tega obstajajo obširne postmarketinške izkušnje z zonisamidom na Japonskem od leta 1989 in v ZDA od leta 2000.

Treba se je zavedati, da je zdravilo Zonegran derivat benzisoksazola, ki vsebuje sulfonamidno skupino. Z zdravili, ki vsebujejo sulfonamidno skupino, so povezani resni neželeni učinki imunskega izvora, ki vključujejo izpuščaj, alergijske reakcije in večje hematološke motnje, vključno z aplastično anemijo, ki so zelo redko lahko usodni (glejte poglavje 4.4).

Najpogostejše neželene reakcije v kontroliranih študijah adjuvantnega zdravljenja so bile somnolenca, omotica in anoreksija. Neželeni učinki, ki so jih v randomiziranem, kontroliranem preskušanju, v katerem so primerjali zonisamid s karbamazepinom s podaljšanim sproščanjem, najpogosteje opazili, so bili znižanje bikarbonata, zmanjšanje apetita in zmanjšanje telesne mase. Incidenca znatno nenormalno znižanega serumskega bikarbonata (znižanje na manj kot 17 mEq/l in za več kot 5 mEq/l) je bila 3,8 %. Incidenca znatnega zmanjšanja telesne mase za 20 % ali več je bila 0,7 %.

#### Neželeni učinki v obliki preglednice

Neželene reakcije, povezane z zdravilom Zonegran, ugotovljene v kliničnih študijah in postmarketinškem nadzoru, so navedene spodaj. Pogostost je opredeljena po sledeči shemi:

zelo pogosti	$\geq 1/10$
pogosti	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
občasni	$\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
redki	$\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$
zelo redki	$< 1/10.000$
neznana	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

**Preglednica 4 Neželeni učinki, povezani z zdravilom Zonegran, iz kliničnih študij adjuvantnega zdravljenja in opazovanja v času trženja zdravila**

<b>Organski sistem (po MedDRA klasifikaciji)</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Zelo redki</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>			pljučnica okužba sečil	
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>		ekhimoza		agranulocitoza aplastična anemija levkocitoza levkopenija limfadenopatija pancitopenija trombocitopenija
<b>Bolezni imunskega sistema</b>		hipersenzitivnost		preobčutljivostni sindrom zaradi zdravila kožni izpuščaj z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	anoreksija		hipokaliemija	metabolna acidoza renalna tubulna acidoza
<b>Psihiatrične motnje</b>	agitiranost razdražljivost zmedenost depresija	čustvena labilnost anksioznost nespečnost psihotične motnje	jeza agresivnost samomorilne misli poskus samomora	halucinacije
<b>Bolezni živčevja</b>	ataksija omotica okrnjene spominske sposobnosti somnia	bradifrenija motnje pozornosti nistagmus parestezije motnje govora tremor	konvulzije	amnezija koma epileptični napad grand mal miastenjski sindrom nevroleptični maligni sindrom epileptični status
<b>Očesne bolezni</b>	diplopija			glavkom zaprtega zakotja bolečine v očeh miopija zamegljen vid zmanjšana ostrina vida
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>				dispneja aspiracijska pljučnica motnje dihanja preobčutljivostni pnevmonitis
<b>Bolezni prebavil</b>		bolečina v trebuhu konstipacija diareja dispepsija navzea	bruhanje	pankreatitis

Organski sistem (po MedDRA klasifikaciji)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Zelo redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			holecistitis holelitiaza	hepatocelularna poškodba
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj pruritus alopecija		anhidroza multiformni eritem Stevens-Johnsonov sindrom toksična epidermalna nekroliza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				rabdomioliza
Bolezni sečil		nefrolitiaza	kamni v sečilih	hidronefroza ledvična odpoved nenormalnosti urina
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost gripi podobna bolezen pireksija periferni edem		
Preiskave	znižan bikarbonat	zmanjšanje telesne mase		zvišanje kreatinkinaze v krvi zvišanje kreatinina v krvi zvišanje uree v krvi nenormalni jetrni testi
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih				vročinska kap

Poleg tega so se pri bolnikih, ki so jemali Zonegran, pojavili posamezni primeri nenadne nepojasnjene smrti pri bolnikih z epilepsijo (SUDEP – “*Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients*”).

**Preglednica 5 Neželeni učinki, ki so jih v randomiziranem, kontroliranem preskušanju monoterapije, v katerem so primerjali zonisamid s karbamazepinom s podaljšanim sproščanjem**

Organski sistem (terminologija MedDRA†)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Infekcijske in parazitske bolezni			okužba sečil pljučnica
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			levkopenija trombocitopenija
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit	hipokaliemija
Psihiatrične motnje		agitiranost depresija nespečnost nihanje razpoloženja anksioznost	stanje zmedenosti akutna psihoza agresivnost samomorilne misli halucinacije

<b>Organski sistem</b> (terminologija MedDRA†)	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>
<b>Bolezni živčevja</b>		ataksija omotica okrnjene spominske sposobnosti zaspanost bradifrenija motnje pozornosti parestezije	nistagmus motnje govora tremor konvulzije
<b>Očesne bolezni</b>		dvojni vid	
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>			motnje dihanja
<b>Bolezni prebavil</b>		zaprtje driska dispepsija navzea bruhanje	bolečina v trebuhu
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			akutni holecistitis
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		izpuščaj	pruritus ekhimoza
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		utrujenost pireksija razdražljivost	
<b>Preiskave</b>	znižan bikarbonat	zmanjšanje telesne mase zvišanje kreatin-kinaze v krvi zvišanje alanin- aminotransferaze zvišanje aspartat- aminotransferaze	nenormalne preiskave urina

† Različica MedDRA 13.1

#### Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

##### *Starejši bolniki*

Analiza združenih podatkov o varnosti pri 95 starejših osebah je pokazala relativno veliko pogostnost periferne edema in pruritusa v primerjavi z odraslo populacijo.

Pregled podatkov iz obdobja trženja kaže, da sta pri bolnikih, starih 65 let ali več, naslednja neželena učinka pogostejša kot pri splošni populaciji: Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in z zdravili povzročeni sindrom preobčutljivosti (DIHS – Drug Induced Hypersensitivity syndrome).

##### *Pediatrična populacija*

Profil neželenih učinkov zonisamida pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 17 let, v kliničnih študijah, kontroliranih s placebom, je bil enak kot pri odraslih. Med 465 bolniki v podatkovni bazi za varnost pri pediatrični populaciji (vključno s še 67 bolniki iz faze podaljšanega kontroliranega kliničnega preskušanja) je umrlo 7 bolnikov (1,5 %; 14,6/1.000 oseb-let): 2 primera epileptičnega statusa, od katerih je bil eden povezan s hudo izgubo telesne mase (10 % v 3 mesecih) pri bolniku s premajhno telesno maso, ki nato ni jemal zdravil; 1 primer poškodbe glave/hematoma, 4 umrli bolniki pa so imeli že od prej funkcijske nevrološke izpade zaradi različnih vzrokov (2 primera sepse zaradi pljučnice/odpovedi organov, 1 primer SUDEP in 1 poškodba glave). Skupaj 70,4 % pediatričnih bolnikov, ki so prejeli zonisamid v kontrolirani študiji ali odprtem podaljšku študije, je imelo zaradi

zdravljenja vsaj eno izmerjeno vrednost bikarbonata nižjo od 22 mmol/l. Tudi trajanje nizkih izmerjenih ravni bikarbonata je bilo dolgo (mediana 188 dni).

Združena analiza podatkov o varnosti pri 420 pediatričnih bolnikih, od katerih je bilo 183 bolnikov starih 6 do 11 let in 237 bolnikov 12 do 16 let, s povprečnim trajanjem izpostavljenosti približno 12 mesecev, je pokazala relativno večjo pogostnost poročanja o pljučnici, dehidraciji, zmanjšanem znojenju, nenormalnih testih delovanja jeter, vnetju srednjega ušesa, faringitisu, sinusitisu in okužbi zgornjih dihal, kašlju, epistaksi in rinitisu, bolečinah v trebuhu, bruhanju, izpuščaju, ekcemu in zvišani telesni temperaturi v primerjavi z odraslo populacijo (zlasti za osebe, stare manj kot 12 let), pogostnost amnezije, zvišanja kreatinina, limfadenopatije in trombocitopenije pa je bila majhna. Pogostnost zmanjšanja telesne mase za 10 % ali več je bila 10,7 % (glejte poglavje 4.4). V nekaterih primerih zmanjšanja telesne mase je prišlo tudi do zakasnitve pri prehodu na naslednjo stopnjo po Tannerju in zorenju kosti.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Znani so primeri slučajnega in namernega prevelikega odmerjanja pri odraslih in pediatričnih bolnikih. V nekaj primerih je bilo preveliko odmerjanje asimptomatsko, zlasti pri tistih, kjer se je takoj pojavilo bruhanje ali pa je bilo takoj izvedeno izpiranje želodca. Pri drugih pa so se po prevelikem odmerjanju pojavili simptomi, kot na primer somnolenca, navzea, gastritis, nistagmus, mioklonus, koma, bradikardija, zmanjšana ledvična funkcija, hipotenzija in depresija dihanja. Pri bolniku, ki je zaužil prevelik odmerek zdravila Zonegran in klonazepam, se je po približno 31 urah pojavila zelo visoka plazemska koncentracija zonisamida (100,1 µg/ml). Bolnik je postal komatozen, pojavila se je depresija dihanja, vendar se je po petih dneh prebudil iz kome in ni imel posledic.

#### Zdravljenje

Za preveliko odmerjanje zdravila Zonegran ni na voljo specifičnega antidota. Po sumu na nedavno preveliko odmerjanje je indicirano izpiranje želodca ali induciranje bruhanja ob običajni zaščiti dihalne poti. Indicirana je splošna podporna terapija, vključno s pogostim spremljanjem vitalnih znakov, in skrbno opazovanje. Zonisamid ima dolgo razpolovno dobo izločanja, zato njegovi učinki lahko vztrajajo. Čeprav hemodializa ni bila formalno preizkušena kot zdravljenje za preveliko odmerjanje, zmanjša plazemsko koncentracijo zonisamida pri bolnikih z zmanjšano ledvično funkcijo, zato jo lahko uporabimo kot zdravljenje prevelikega odmerjanja, če je to klinično indicirano.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Antiepileptiki, drugi antiepileptiki, oznaka ATC: N03AX15

Zonisamid je derivat benzisoksazola. Je antiepileptično zdravilo s šibko karboanhidrazno aktivnostjo *in vitro*. Kemijsko ni soroden drugim antiepileptičnim zdravilom.

#### Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja zonisamida še ni popolnoma raziskan, vendar pa verjetno deluje na napetostno odvisne natrijeve in kalcijeve kanalčke in s tem prepreči sinhronizirano proženje nevronov. S tem zmanjšuje širjenje epileptičnih izbruhov in zmanjša posledično epileptično aktivnost. Zonisamid ima tudi modulatorni učinek na nevronske inhibicije, posredovano z GABA.



## Farmakodinamični učinki

Antikonvulzivna aktivnost zonisamida je bila ocenjena v več modelih in na več vrstah tako z induciranimi kot prirojenimi epileptičnimi napadi. V teh modelih je zonisamid deloval kot antiepileptik širokega spektra. Zonisamid prepreči maksimalne, z elektrošokom povzročene epileptične napade, ter zmanjša širjenje epileptičnega napada, vključno s propagacijo epileptičnega napada iz korteksa na subkortikalne strukture, in preprečuje epileptogeno žariščno aktivnost. Za razliko od fenitoina in karbamazepina zonisamid deluje predvsem na epileptične napade, ki imajo izvor v korteksu.

## Klinična učinkovitost in varnost

### Monoterapija pri parcialnih epileptičnih napadih s sekundarno generalizacijo ali brez nje

Učinkovitost zonisamida kot monoterapije so dokazali v dvojno slepi primerjavi neinferiornosti z vzporednimi skupinami s karbamazepinom s podaljšanim sproščanjem pri 583 odraslih osebah z na novo diagnosticiranimi parcialnimi epileptičnimi napadi s sekundarno generaliziranimi tonično-klonični napadi ali brez njih. Osebe so bile randomizirane v skupini s karbamazepinom in zonisamidom in so zdravilo glede na odziv prejemale do 24 mesecev. Osebe so bile titrirane na začetni ciljni odmerek 600 mg karbamazepina ali 300 mg zonisamida. Osebe, ki so imele epileptični napad, so bile titrirane na naslednji ciljni odmerek, tj. 800 mg karbamazepina ali 400 mg zonisamida. Osebe, ki so imele še en epileptični napad, so bile titrirane na največji ciljni odmerek 1200 mg karbamazepina ali 500 mg zonisamida. Osebe, ki 26 tednov s ciljnim odmerkom niso imele epileptičnega napada, so s tem odmerkom nadaljevale še 26 tednov.

Glavni izidi te študije so predstavljeni v tej preglednici:

### **Preglednica 6 Rezultati učinkovitosti za študijo monoterapije 310**

	<b>zonisamid</b>	<b>karbamazepin</b>		
n (populacija ITT)	281	300		
<b>Šest mesecev brez epileptičnega napada</b>			razl.	IZ <sub>95-%</sub>
Populacija PP*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 % ; 3,1 %
Populacija ITT	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 % ; 1,4 %
≤ 4 epileptični napadi med 3-mesečnim izhodiščnim obdobjem	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 % ; 3,7 %
> 4 epileptični napadi med 3-mesečnim izhodiščnim obdobjem	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 % ; 5,6 %
<b>Dvanajst mesecev brez epileptičnega napada</b>				
Populacija PP	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	- 17,2 % ; 1,5 %
Populacija ITT	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	- 16,1 % ; 0,7 %
≤ 4 epileptični napadi med 3-mesečnim izhodiščnim obdobjem	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 % ; 1,3 %
> 4 epileptični napadi med 3-mesečnim izhodiščnim obdobjem	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 % ; 17,4 %

	<b>zonisamid</b>	<b>karbamazepin</b>		
n (populacija ITT)	281	300		
<b>Podtip epileptičnega napada (6 mesecev brez epileptičnega napada – populacija PP)</b>				
Vsi parcialni	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 % ; 0,0 %
Preprosti parcialni	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 % ; 14,7 %
Kompleksni parcialni	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 % ; -5,9 %
Vsi generalizirani tonično-klonični	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 % ; 6,0 %
Sekundarni tonično-klonični	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 % ; 7,1 %
Generalizirani tonično-klonični	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 % ; 10,5 %

PP = populacija po protokolu; ITT = populacija z namenom zdravljenja

\*Primarni opazovani dogodek

Adjuvantno zdravljenje parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih bolnikih

Pri odraslih je bila učinkovitost zdravila Zonegran prikazana v štirih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah, ki so trajale do 24 tednov z odmerjanjem enkrat ali dvakrat na dan. Te študije kažejo, da je srednje znižanje pogostosti parcialnih epileptičnih napadov povezano z odmerkom zdravila Zonegran. Trajna učinkovitost je dosežena pri odmerkih od 300 do 500 mg na dan.

Pediatrična populacija

Adjuvantno zdravljenje pri zdravljenju parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje, pri mladostnikih in pediatričnih bolnikih (starih 6 let ali več)

Pri pediatričnih bolnikih (starih 6 let ali več) so učinkovitost dokazali v dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji z zonisamidom, v katero je bilo vključenih 207 bolnikov, ki se je zdravilo do 24 tednov. Pri 50 % bolnikov, zdravljenih z zonisamidom, in pri 31 % bolnikov, ki so prejeli placebo, so v 12-tedenskem obdobju s stabilnim odmerkom opazili 50-odstotno ali večje zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov.

Specifične težave glede varnosti, ki so jih opazili v študijah pri pediatrični populaciji, so bile: zmanjšanje apetita in izguba telesne mase, znižanje ravnih bikarbonata, povečano tveganje za ledvične kamne in dehidracija. Vsi neželeni učinki, še zlasti izguba telesne mase, imajo lahko škodljiv vpliv na rast in razvoj ter povzročijo splošno krhanje zdravja. Na splošno so podatki o učinku na dolgoročno rast in razvoj omejeni.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Zonisamid se po peroralnem dajanju skoraj popolnoma absorbira in doseže vrh serumskih ali plazemskih koncentracij po dveh do petih urah. Presnova pri prvem prehodu naj bi bila zanemarljiva, absolutna biološka uporabnost je približno 100 %. Na peroralno biološko uporabnost hrana ne vpliva, čeprav so najvišje plazemske in serumske koncentracije dosežene kasneje.

Vrednosti AUC in  $C_{max}$  za zonisamid se po enkratnem odmerku v intervalu od 100 do 800 mg in po večkratnem odmerku v intervalu od 100 do 400 mg enkrat na dan povečujeta skoraj linearno. Povečanje v stanju dinamičnega ravnovesja je bilo nekoliko večje, kot bi bilo pričakovati na osnovi

odmerka, verjetno zaradi saturabilne vezave zonisamida na eritrocite. Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo v trinajstih dneh. Po enkratnem odmerjanju je akumulacija nekoliko večja od pričakovane.

### Porazdelitev

Zonisamid se v 40 – 50 % veže za humane plazemske proteine. *In vitro* študije so pokazale, da prisotnost drugih antiepileptičnih zdravil (npr. fenitoina, fenobarbitona, karbamazepina in natrijevega valproata) ne vpliva na vezavo na proteine. Navidezni volumen porazdelitve pri odraslih je med 1,1 - 1,7 l/kg, kar kaže na to, da se zonisamid obsežno porazdeljuje v tkiva. Razmerje eritrocit/plazma je pri nižjih koncentracijah okoli 15 ter pri višjih okoli 3.

### Biotransformacija

Zonisamid se presnavlja predvsem prek redukcijske cepitve obroča benzisoksazola izhodiščnega zdravila s CYP3A4, pri čemer nastane 2-sulfamoilacetilfenol (SMAP), pa tudi z N-acetilacijo. Izhodiščno zdravilo in SMAP se lahko dodatno glukuronidirata. Presnovki, ki jih ni možno zaslediti v plazmi, nimajo antikonvulzivne aktivnosti. Ni dokazano, da zonisamid inducira lastno presnovo.

### Izločanje

Navidezni očistek zonisamida v stanju dinamičnega ravnovesja po peroralnem dajanju je 0,70 l/h, končni razpolovni čas izločanja v odsotnosti induktorjev CYP3A4 pa približno 60 ur. Razpolovni čas izločanja ni bil odvisen od odmerka in ponavljajoče se dajanje nanj ni vplivalo. Fluktuacije serumske ali plazemske koncentracije v intervalu odmerjanja so majhne (< 30 %). Presnovki zonisamida in nespremenjeno zdravilo se pretežno izločajo z urinom. Ledvični očistek nespremenjenega zonisamida je relativno majhen (približno 3,5 ml/min), približno 15 – 30 % odmerka se iz telesa izloči nespremenjenega.

### Linearnost/nelinearnost

Izpostavljenost zonisamidu s časom narašča, dokler ni po približno 8 tednih doseženo stanje dinamičnega ravnovesja. Ko primerjamo enako raven odmerka, imajo preiskovanci z večjo telesno maso nižje serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja, vendar pa je ta učinek relativno skromen. Starost ( $\geq 12$  let) in spol, po prilagoditvi odmerkov zaradi telesne mase, nimata očitnih učinkov na izpostavljenost zonisamidu pri epileptičnih bolnikih med odmerjanjem v stanju dinamičnega ravnovesja. Potrebe za prilagoditev odmerka ni pri nobenih AEZ, vključno z induktorji CYP3A4.

### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Zonisamid zmanjšuje 28-dnevno povprečno pogostnost epileptičnih napadov, zmanjšanje pa je sorazmerno (log-linearno) povprečnim koncentracijam zonisamida.

#### *Posebne skupine bolnikov*

*Pri bolnikih z ledvično okvaro* je ledvični očistek enkratnega odmerka zonisamida pozitivno koreliral z očistkom kreatinina. Plazemska AUC zonisamida se je pri bolnikih z očistkom kreatinina <20 ml/min povečala za 35 % (glejte tudi poglavje 4.2).

*Bolniki z jetrno okvaro:* Farmakokinetike zonisamida pri bolnikih z jetrno okvaro niso ustrezno raziskali.

*Starejši:* Med mladimi (starimi 21 – 40 let) in starejšimi (65 – 75 let) ni opaznih klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki.

*Otroci in mladostniki (5 – 18 let):* Omejeni podatki kažejo, da je farmakokinetika pri otrocih in mladostnikih v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerkih 1, 7 ali 12 mg/kg na dan v deljenih odmerkih podobna kot pri odraslih po prilagoditvi glede na telesno maso.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Pri psih, ki so bili izpostavljeni podobnim koncentracijam kot v klinični uporabi, ne pa tudi v kliničnih študijah, so opazili spremembe na jetrih (povečanje, temnorjavo obarvanje, rahlo povečanje hepatocitov s koncentričnimi lamelarnimi telesi v citoplazmi ter citoplazemska vakuolizacija), povezane s povečano presnovo.

Zonisamid ni genotoksičen in nima kancerogenega potenciala.

Zonisamid je povzročil razvojne nepravilnosti pri miših, podganah in psih, pri opicah je povzročil smrt zarodka, če je bil dan v času organogeneze v odmerkih in koncentracijah v materini plazmi, podobnimi ali nižjimi, kot so terapevtske koncentracije pri ljudeh.

V študiji peroralne toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri podganjih mladičih pri ravnih izpostavljenosti, podobnih tistim, ki so jih opazili pri pediatričnih bolnikih pri največjem priporočenem odmerku, so opazili zmanjšanje telesne mase in spremembe ledvične histopatologije in kliničnih patoloških parametrov ter spremembe v vedenju. Spremembe ledvične histopatologije in kliničnih patoloških parametrov so pripisali inhibiciji karboanhidraze, ki jo povzroča zonisamid. Učinki na tej ravni odmerka so bili reverzibilni v obdobju okrevanja. Pri višjih ravnih odmerka (2-3-kratna sistemska izpostavljenost v primerjavi s terapevtsko izpostavljenostjo) so bili ledvični histopatološki učinki resnejši in le delno reverzibilni. Večina neželenih učinkov, ki so jih opazili pri podganjih mladičih, je bila podobna tistim, ki so jih opazili v študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih zonisamida pri odraslih podganah, vendar so renalne tubulne hialinske kapljice in tranzicijsko hiperplazijo opazili le v študiji pri mladičih. Pri teh višjih ravnih odmerkov se je pri podganjih mladičih pokazala upočasnitev parametrov rasti, učenja in razvoja. Menili so, da so ti učinki verjetno povezani z zmanjšano telesno maso in večjimi farmakološkimi učinki zonisamida pri največjem toleriranem odmerku.

Pri podganah so opazili zmanjšano število rumenih teles in vsaditvenih mest pri ravnih izpostavljenosti, enakih največjemu terapevtskemu odmerku pri ljudeh; pri trikrat večjih izpostavljenostih so opazili neredne estrusne cikle in manjše število živih zarodkov.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza  
hidrogenirano rastlinsko olje (sojino)  
natrijev lavrilsulfat

#### Ovojnica kapsule

želatina  
titanov dioksid (E171)  
šelak  
propilenglikol  
kalijev hidroksid  
črni železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

PVC/PVDC/aluminijasti pretisni omoti, škatle s 14, 28, 56 in 84 trdimi kapsulami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 10/03/2005  
Datum zadnjega podaljšanja: 21/12/2009

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. IME ZDRAVILA

Zonegran 50 mg trde kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 50 mg zonisamida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 1,5 mg hidrogeniranega rastlinskega olja (sojinega).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Bel, neprozoren spodnji del kapsule s sivim neprozornim zgornjim delom kapsule, na katerem je natisnjeno "ZONEGRAN 50" v črni barvi.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zonegran je indicirano kot:

- monoterapija za zdravljenje parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri bolnikih z na novo diagnosticirano epilepsijo (glejte poglavje 5.1);
- adjuvantna terapija pri zdravljenju parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let in več.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje – odrasli

##### *Stopnjevanje in vzdrževanje odmerka*

Zdravilo Zonegran se lahko uporablja kot monoterapija ali se doda že obstoječi terapiji pri odraslih. Odmerek naj se prilagaja na osnovi kliničnih učinkov. Priporočeni stopnjevani in vzdrževalni odmerki so navedeni v preglednici 1. Nekateri bolniki pa se odzivajo tudi na manjše odmerke, predvsem tisti, ki ne prejemajo induktorjev CYP3A4.

##### *Odtegnitev zdravila Zonegran*

Ko želimo zdravljenje z zdravilom Zonegran prekiniti, moramo to storiti postopoma (glejte poglavje 4.4). V kliničnih študijah pri odraslih so odmerek zdravila Zonegran zmanjševali po 100 mg na teden s sočasno prilagoditvijo odmerkov drugih antiepileptičnih zdravil (po potrebi).

**Preglednica 1 Odrasli – priporočeni režim stopnjevanja odmerka in vzdrževalnega odmerka**

Režim zdravljenja	Faza titriranja			Običajni vzdrževalni odmerki
	1. + 2. teden	3. + 4. teden	5. + 6. teden	
<b>Monoterapija</b> – na novo diagnosticirani odrasli bolniki	100 mg/dan (enkrat na dan)	200 mg/dan (enkrat na dan)	300 mg/dan (enkrat na dan)	300 mg na dan (enkrat na dan). Če je potreben višji odmerek: povečujte ga v dvotedenskih intervalih po 100 mg do največ 500 mg.
<b>Adjuvantno zdravljenje</b> - z induktorji CYP3A4 (glejte poglavje 4.5)	1. teden 50 mg/dan (v dveh deljenih odmerkih)	2. teden 100 mg/dan (v dveh deljenih odmerkih)	3. do 5. teden Povečevanje v tedenskih intervalih po 100 mg	300 do 500 mg na dan (enkrat na dan ali dva deljena odmerka).
- brez induktorjev CYP3A4 ali z okvaro ledvic ali jeter	1. + 2. teden 50 mg/dan (v dveh deljenih odmerkih)	3. + 4. teden 100 mg/dan (v dveh deljenih odmerkih)	5. do 10. teden Povečanje v dvotedenskih intervalih po največ 100 mg	300 do 500 mg na dan (enkrat na dan ali dva deljena odmerka). Nekateri bolniki se lahko odzovejo že na manjše odmerke.

Splošna priporočila za odmerjanje zdravila Zonegran pri posebnih populacijah bolnikov

Pediatrična populacija (starost 6 let ali več)

*Stopnjevanje in vzdrževanje odmerka*

Zdravilo Zonegran je treba dodati obstoječemu zdravljenju za pediatrične bolnike, stare 6 let ali več. Odmerek je treba titrirati na podlagi kliničnega učinka. Priporočeni odmerki za stopnjevanje in vzdrževanje so navedeni v preglednici 2. Nekateri bolniki, zlasti tisti, ki ne jemljejo zdravil, ki so induktorji CYP3A4, se bodo morda odzvali že na manjše odmerke.

Zdravniki morajo pediatrične bolnike in njihove starše/negovalce opozoriti na okvirček z opozorili za bolnika (v navodilu za uporabo) glede preprečevanja vročinske kapi (glejte poglavje 4.4: Pediatrična populacija).

**Preglednica 2 Pediatrična populacija (starost 6 let ali več) – priporočeni režim stopnjevanja odmerka in vzdrževalnega odmerka**

Režim zdravljenja	Faza titriranja		Običajni vzdrževalni odmerek	
	1. teden	2. do 8. teden	Bolniki s telesno maso 20 do 55 kg <sup>a</sup>	Bolniki s telesno maso > 55 kg
Adjuvantno zdravljenje - z induktorji CYP3A4 (glejte poglavje 4.5)	1 mg/kg/dan (enkrat na dan)	Povečevanje v tedenskih intervalih po 1 mg/kg	6 do 8 mg/kg/dan (enkrat na dan)	300 – 500 mg/dan (enkrat na dan)
- brez induktorjev CYP3A4	1. + 2. teden 1 mg/kg/dan (enkrat na dan)	≥ 3. tedni Povečanje v dvotedenskih intervalih po največ 1 mg/kg	6 do 8 mg/kg/dan (enkrat na dan)	300 – 500 mg/dan (enkrat na dan)

**Opomba:**

- a. Za zagotovitev vzdrževanja terapevtskega odmerka je treba nadzirati telesno maso otroka in ob spremembah telesne mase do 55 kg prilagoditi odmerek. Režim odmerjanja je 6–8 mg/kg/dan do največjega odmerka 500 mg/dan.

Varnost in učinkovitost zdravila Zonegran pri otrocih, starih manj kot 6 let ali s telesno maso manj kot 20 kg, še nista bili dokazani.

Podatkov iz kliničnih študij pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 20 kg, je malo. Zato je treba otroke, stare 6 let ali več, s telesno maso, manjšo od 20 kg, zdraviti previdno.

Z jakostmi kapsul zdravila Zonegran, ki so komercialno na voljo, ni vedno možno natančno doseči izračunanega odmerka. Zato v teh primerih priporočajo, naj se celotni odmerek zdravila Zonegran zaokroži navzgor ali navzdol do najbližjega razpoložljivega odmerka, ki ga je možno doseči z jakostmi kapsul zdravila Zonegran, ki so komercialno na voljo (25 mg, 50 mg in 100 mg).

*Odtegnitev*

Ko želimo zdravljenje z zdravilom Zonegran prekiniti, moramo to storiti postopoma (glejte poglavje 4.4). V kliničnih študijah pri pediatričnih bolnikih so odmerki v tedenskih intervalih zmanjševali za približno 2 mg/kg (tj. v skladu z načrtom v preglednici 3).

**Preglednica 3 Pediatrična populacija (starost 6 let ali več) – priporočeni režim zmanjševanja odmerka**

Telesna masa	Zmanjšanje v tedenskih intervalih po:
20 – 28 kg	25 do 50 mg/dan*
29 – 41 kg	50 do 75 mg/dan*
42 – 55 kg	100 mg/dan*
> 55 kg	100 mg/dan*

**Opomba:**

- \* Vsi odmerki so enkrat na dan.

*Starejši*

Pri starejših bolnikih je na začetku zdravljenja potrebna previdnost, saj je podatkov o zdravljenju teh bolnikov z zdravilom Zonegran malo. Zdravnik, ki predpisuje Zonegran, mora upoštevati tudi varnostni profil zdravila (glejte poglavje 4.8).



### Bolniki z ledvično okvaro

Pri zdravljenju bolnikov z ledvično okvaro z zdravilom Zonegran je potrebna previdnost, saj je o zdravljenju teh bolnikov na voljo le malo podatkov, zato je pri njih potrebno počasnejše prilagajanje odmerka. Ker se zonisamid in presnovki izločajo preko ledvic, je treba pri bolnikih, pri katerih se razvije akutna ledvična odpoved ali pa se pojavi klinično pomemben vztrajen porast serumskega kreatinina, zdravljenje z zdravilom Zonegran takoj prekiniti.

Pri bolnikih z ledvično okvaro ledvični očistek enkratnega odmerka zonisamida pozitivno korelira z očistkom kreatinina. Plazemska AUC zonisamida se pri bolnikih z očistkom kreatinina <20 ml/min poveča za 35 %.

### Bolniki z jetrno okvaro

Uporabe zdravila pri bolnikih z jetrno okvaro niso raziskovali, zato uporabe pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ne priporočamo. Pri zdravljenju bolnikov z blažjo do zmerno jetrno okvaro je potrebna previdnost in počasnejše prilagajanje odmerka zdravila Zonegran terapevtskemu učinku.

### Način uporabe

Zonegran trde kapsule se uporabljajo peroralno.

### Učinki hrane

Zdravilo Zonegran se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali sulfonamide.

Zdravilo Zonegran vsebuje hidrogenirano rastlinsko olje (sojino). Če so bolniki alergični na arašide ali sojo, ne smejo jemati tega zdravila.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Nepojasnen izpuščaj

**V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Zonegran se pojavljajo resni izpuščaji, vključno s primeri Stevens-Johnsonovega sindroma.**

Pri bolnikih, pri katerih se razvije izpuščaj, ki ga ni mogoče razložiti na noben drug način, je treba pretehtati možnost ukinitve zdravila Zonegran. Vse bolnike, pri katerih se med jemanjem zdravila Zonegran pojavi izpuščaj, je treba skrbno nadzirati, še posebej pa je treba biti pozoren pri tistih bolnikih, ki sočasno prejemajo antiepileptična zdravila, ki lahko že sama povzročajo kožne izpuščaje.

### Epileptični napadi ob odtegnitvi

V skladu s trenutno klinično prakso je treba zdravilo Zonegran ukiniti s postopnim zmanjševanjem odmerka zaradi zmanjšanja možnosti pojavljanja epileptičnih napadov ob odtegnitvi. Za morebitno monoterapijo z zdravilom Zonegran in ukinitvijo drugih antiepileptičnih zdravil po tem, ko dosežemo nadzor nad napadi, ni dovolj podatkov. Zato je potrebna previdnost pri odtegnitvi drugih antiepileptikov.

## Reakcije na sulfonamid

Zdravilo Zonegran je derivat benzisoksazola, ki vsebuje sulfonamidno skupino. Z zdravili, ki vsebujejo sulfonamidno skupino, so povezani resni neželeni učinki imunskega izvora, ki vključujejo izpuščaj, alergijske reakcije in večje hematološke motnje, vključno z aplastično anemijo, ki so zelo redko lahko usodni.

Poročali so o primerih agranulocitoze, trombocitopenije, levkopenije, aplastične anemije, pancitopenije in levkocitoze. Za oceno morebitne povezave med odmerkom in trajanjem zdravljenja ter temi dogodki podatkov ni dovolj.

## Akutna miopija in sekundarni glavkom zaprtega zakotja

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, ki so prejeli zonisamid, so poročali o sindromu akutne miopije, povezane s sekundarnim glavkomom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno zmanjšanje ostrine vida in/ali bolečine v očeh. Oftalmološke ugotovitve lahko vključujejo miopijo, poplitvitev sprednjega prekata, očesno hiperemijo (rdečino) in zvišan znotrajočesni tlak. Ta sindrom je lahko povezan s supraciliarnim izlivom, kar povzroči premik leče in šarenice navzpred, s sekundarnim glavkomom zaprtega zakotja. Simptomi se lahko pojavijo v nekaj urah do nekaj dneh po začetku zdravljenja. Zdravljenje vključuje ukinitve zonisamida, kolikor hitro je to mogoče po presoji lečečega zdravnika, in ustrezne ukrepe za znižanje znotrajočesnega tlaka. Zvišan znotrajočesni tlak zaradi kakršnega koli vzroka, če ga ne zdravimo, lahko povzroči resne posledice, vključno s trajno izgubo vida. Pri zdravljenju bolnikov z anamnezo očesnih bolezni z zonisamidom je potrebna previdnost.

## Samomorilno razmišljanje in vedenje

Pri bolnikih, ki so se zaradi različnih indikacij zdravili z antiepileptiki, so poročali o samomorilnem razmišljanju in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antiepileptikov. Mehanizem tveganja ni znan, vendar razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja pri zdravilu Zonegran.

Zato je treba bolnike spremljati glede znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki samomorilnega razmišljanja ali vedenja.

## Ledvični kamni

Pri nekaterih bolnikih, zlasti pri tistih, nagnjenih k nefrolitiazii, je morda večje tveganje za nastanek ledvičnih kamnov in z njimi povezanih znakov in simptomov, kot so na primer renalne kolike, renalne bolečine ali bolečine v ledvenem predelu. Nefrolitiazia lahko trajno poškoduje ledvice. Dejavniki tveganja za nefrolitiazio vključujejo predhodni nastanek kamnov, družinsko anamnezo nefrolitiazie in hiperkalciurijo. Nobeden od teh dejavnikov tveganja ne more zanesljivo napovedati nastanka kamnov med zdravljenjem z zonisamidom. Povečano nevarnost za nastanek ledvičnih kamnov imajo tudi bolniki, ki jemljejo druga zdravila, povezana z nefrolitiazio. Povečanje vnosa tekočine in izločanja urina lahko pripomore k zmanjšanju nevarnosti nastanka ledvičnih kamnov, predvsem pri bolnikih z dejavniki tveganja, ki zvečujejo dovzetnost za nastanek ledvičnih kamnov.

## Metabolna acidoza

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Zonegran opisujejo hiperkloremično metabolno acidozo brez anionske vrzeli (t.j. znižan serumski bikarbonat pod normalno referenčno vrednost in v odsotnosti kronične respiratorne alkalozе). Metabolna acidoza je posledica izgube bikarbonata preko ledvic zaradi inhibicijskega učinka zonisamida na karboanhidrazo. Takšno elektrolitsko neravnovesje so opazovali po uporabi zdravila Zonegran v kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom, in v obdobju trženja. Ponavadi se metabolna acidoza, ki jo sproži zonisamid, pojavi zgodaj v poteku zdravljenja, primeri pa se lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem. Znižanje bikarbonata je

ponavadi majhno do zmerno (ob dnevnih odmerkih 300 mg pri odraslih je povprečno znižanje približno 3,5 mEq/l); pri bolnikih redko pride do večjega znižanja. Stanja ali zdravljenja, ki bolnika izpostavljajo možnosti nastanka acidoze (na primer bolezen ledvic, hude bolezni dihal, epileptični status, driska, operacija, ketogena dieta ali zdravila), imajo lahko na zniževanje bikarbonata, ki je posledica zonisamida, aditiven učinek.

Zdi se, da je tveganje z zonisamidom inducirane metabolne acidoze večje in potek težji pri mlajših bolnikih. Ustrezno določanje in spremljanje koncentracij serumskega bikarbonata je potrebno pri bolnikih, ki jemljejo zonisamid in imajo osnovne bolezni, ki bi lahko zvečale tveganje acidoze, pri bolnikih z zvečanim tveganjem neželenih posledic metabolne acidoze in pri bolnikih s simptomi, ki kažejo na metabolno acidozo. Če se metabolna acidoza razvije in vztraja, je treba razmisliti o zniževanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom Zonegran (s postopno ukinitvijo ali zniževanjem terapevtskega odmerka), saj se lahko razvije osteopenija. Če se odločite za nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Zonegran kljub trdovratni acidozi, je treba razmisliti o zdravljenju z alkalnimi zdravili.

Metabolna acidoza lahko privede do hiperamoniemije, o kateri so poročali pri zdravljenju z zonisamidom v povezavi z encefalopatijo ali brez nje. Tveganje za hiperamoniemijo je večje pri bolnikih, ki sočasno jemljejo druga zdravila, ki lahko povzročajo hiperamoniemijo (npr. valproat), ali pri katerih so prisotne motnje ciklusa sečnine ali zmanjšana mitohondrijska aktivnost v jetrih. Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z zonisamidom pojavijo nepojasnjena letargija ali spremembe v duševnem stanju, je priporočljivo razmisliti o hiperamoniemični encefalopatiji in izmeriti koncentracijo amoniaka.

Previdnost pri uporabi zdravila Zonegran je potrebna pri odraslih bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce karboanhidraze, kot na primer topiramid ali acetazolamid, ker je na voljo premalo podatkov, da bi lahko izključili farmakodinamične interakcije (glejte tudi poglavje 4.4 Pediatrična populacija in poglavje 4.5).

#### Vročinska kap

Pojavili so se primeri zmanjšanega potenja in zvišane telesne temperature, najpogosteje pri pediatrični populaciji (glejte tudi poglavje 4.4 Pediatrična populacija za vsa opozorila). Pri zdravljenju odraslih bolnikov z zdravilom Zonegran je potrebna previdnost ob sočasnem zdravljenju z zdravili, ki zvečajo dovzetnost bolnikov za motnje, povezane z vročino. Med te spadajo zaviralci karboanhidraze in zdravila z antiholinergično aktivnostjo (glejte tudi poglavje 4.4 Pediatrična populacija).

#### Pankreatitis

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zonegran, pri katerih se pojavijo klinični znaki in simptomi pankreatitisa, je priporočljivo spremljanje ravni pankreatične lipaze in amilaze. Ob očitnem pankreatitisu in ob odsotnosti drugih očitnih razlogov je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Zonegran in začetku ustreznega zdravljenja pankreatitisa.

#### Rabdomioliza

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zonegran, pri katerih se pojavi huda mišična bolečina in/ali oslabelost v prisotnosti zvišane telesne temperature ali brez nje, je priporočljivo merjenje ravni označevalcev mišične okvare, vključno z ravnmi kreatin-kinaze in aldolaze. Če sta zvišani in ni drugih očitnih razlogov, kot na primer travma ali epileptični napad grand mal, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Zonegran in začetku ustreznega zdravljenja.

#### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem ter vsaj še mesec dni po končanem zdravljenju z zdravilom Zonegran (glejte poglavje 4.6). Ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, ne smejo uporabljati zdravila Zonegran, razen kadar je to nujno

potrebno in samo če se oceni, da možna korist upravičuje tveganje za plod. Ženske v rodni dobi, ki so se zdravile z zonisamidom, naj dobijo zdravstveni nasvet zdravnika specialista. Ženske morajo biti v celoti obveščene in razumeti možne učinke zdravila Zonegran na plod, pred začetkom zdravljenja pa se je treba z bolnico pogovoriti o njegovih nevarnostih v primerjavi s koristnimi učinki. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zonegran pri ženskah v rodni dobi je treba razmisliti o testiranju nosečnosti. Ženske, ki načrtujejo zanositev, se morajo posvetovati z zdravnikom specialistom, da se ponovno oceni zdravljenje z zdravilom Zonegran in razmisli o drugih možnostih zdravljenja pred spočetjem in pred prekinitvijo kontracepcije. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj nemudoma obvestijo svojega zdravnika, če zanosijo ali mislijo, da bi lahko bile noseče in jemljejo zdravilo Zonegran. Zdravniki, ki za zdravljenje uporabljajo zdravilo Zonegran, morajo zagotoviti, da so bolniki v celoti obveščeni o potrebi uporabe ustrezne učinkovite kontracepcije in s klinično presojo oceniti, ali so peroralni kontraceptivi ali odmerki učinkovin v peroralnih kontraceptivih ustrezni glede na klinično stanje posameznega bolnika.

### Telesna masa

Zdravilo Zonegran lahko povzroči izgubo telesne mase. V primeru, da bolnik med zdravljenjem z zdravilom Zonegran izgublja telesno maso ali pa ima premajhno telesno maso, je treba razmisliti o prehranskih dopolnilih ali povečanem vnosu hrane. V primeru znatne neželene izgube telesne mase je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Zonegran. Izguba telesne mase je lahko pri otrocih resnejša (glejte poglavje 4.4. Pediatrična populacija).

### Pediatrična populacija

Zgoraj navedeni opozorila in previdnostni ukrepi veljajo tudi za mladostnike in pediatrične bolnike. Spodaj navedeni opozorila in previdnostni ukrepi so bolj pomembni za pediatrične bolnike in mladostnike.

### *Vročinska kap in dehidracija*

#### Preprečevanje pregretja in dehidracije pri otrocih

Zdravilo Zonegran lahko povzroči, da se otroci manj znojijo in se pregrejejo. Če se to stanje pri otroku ne zdravi, lahko povzroči poškodovanje možganov in smrt. Otroci so tveganju najbolj izpostavljeni, ko je vroče.

Če otrok jemlje zdravilo Zonegran:

- Ⓢ mora ostati hladen, zlasti ob vročem vremenu;
- Ⓢ se mora izogibati pretirani telesni vadbi, zlasti ob vročem vremenu;
- Ⓢ mora piti veliko mrzle vode;
- Ⓢ ne sme jemati nobenega od naslednjih zdravil:

zaviralcev karboanhidraze (kot sta topiramata in acetazolamid) in antiholinergičnih zdravil (kot so klomipramin, hidroksizin, difenhidramin, haloperidol, imipramin in oksibutinin).

#### **ČE SE ZGODI KAR KOLI OD NASLEDNJEGA, OTROK POTREBUJE NUJNO ZDRAVNIŠKO POMOČ:**

Koža postane na otip koža zelo vroča in znojenja je zelo malo ali ga ni, ali otrok postane zmeden ali ima mišične krče ali postaneta srčni utrip ali dihanje hitrejša:

- otroka spravite na hladno in v senco,
- otrokovo kožo hladite z vodo,
- otroku dajte piti mrzlo vodo.

Pojavili so se primeri zmanjšanega potenja in zvišane telesne temperature, najpogosteje pri pediatrični populaciji. V nekaterih primerih je bila diagnosticirana vročinska kap, ki je zahtevala bolnišnično zdravljenje. Poročali so o vročinski kapi, ki je zahtevala bolnišnično zdravljenje in je povzročila smrt. Večina teh primerov se je zgodila v obdobjih toplega vremena. Zdravnik se mora z bolniki in

njihovimi skrbniki pogovoriti o možni resnosti vročinske kapi, situacijah, v katerih se lahko pojavi, in o ukrepih, ki jih je treba storiti, če se pojavijo njeni znaki ali simptomi. Bolnike ali njihove skrbnike je treba opozoriti na zadostno hidracijo ter na izogibanje izpostavljenosti visokim temperaturam in fizično napornim dejavnostim, ob upoštevanju stanja bolnika. Zdravniki, ki zdravilo predpisujejo, morajo pediatrične bolnike in njihove starše/skrbnike opozoriti na nasvete v navodilu za uporabo glede preprečevanja vročinske kapi in pregretja pri otrocih. Če se pojavijo znaki ali simptomi dehidracije, oligohidroze ali zvišane telesne temperature, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Zonegran.

Zdravilo Zonegran se pri pediatričnih bolnikih ne sme uporabljati skupaj z drugimi zdravili, zaradi katerih je bolnik bolj nagnjen k motnjam, povezanim z vročino; ta zdravila vključujejo zaviralce karboanhidraze in zdravila z antiholinergično aktivnostjo.

#### *Telesna masa*

Izguba telesne mase, ki povzroči poslabšanje splošnega stanja, in nejevanje zdravil proti epilepsiji je povezano s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Zdravilo Zonegran ni priporočeno pri pediatričnih bolnikih, ki imajo premajhno telesno maso (opredelitev v skladu s kategorijami za indeks telesne mase, prilagojen za starost, po SZO) ali zmanjšan apetit.

Incidenca zmanjšanja telesne mase je bila v vseh starostnih skupinah konsistentna (glejte poglavje 4.8); vendar je treba zaradi možne resnosti izgube telesne mase pri otrocih telesno maso pri tej populaciji spremljati. Če bolnik ne pridobiva telesne mase v skladu z ravnimi krivuljami, je treba razmisliti o uporabi prehranskih dopolnil ali zvečanem uživanju hrane ali pa zdravljenje z zdravilom Zonegran prekiniti.

Podatkov iz kliničnih študij pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 20 kg, je malo. Zato je treba otroke, stare 6 let ali več, s telesno maso, manjšo od 20 kg, zdraviti previdno. Dolgoročni učinek izgube telesne mase pri pediatrični populaciji na rast in razvoj ni znan.

#### *Metabolna acidoza*

Zdi se, da je tveganje metabolne acidoze zaradi zonisamida večje in potek težji pri pediatričnih bolnikih in mladostnikih. Pri tej populaciji je treba ustrezno oceniti in spremljati ravni bikarbonata v serumu (za vsa opozorila glejte poglavje 4.4 – Metabolna acidoza; glejte poglavje 4.8 za incidenco nizke ravni bikarbonata). Dolgoročni učinek nizkih ravni bikarbonata na rast in razvoj ni znan.

Zdravilo Zonegran se pri pediatričnih bolnikih ne sme uporabljati sočasno z drugimi zaviralci karboanhidraze, kot sta topiramid in acetazolamid (glejte poglavje 4.5).

#### *Ledvični kamni*

Pri pediatričnih bolnikih so se pojavili ledvični kamni (za vsa opozorila glejte poglavje 4.4 Ledvični kamni).

Pri nekaterih bolnikih, zlasti pri tistih, nagnjenih k nefrolitiazii, je morda tveganje za nastanek ledvičnih kamnov in z njimi povezanih znakov in simptomov, kot so na primer renalne kolike, renalne bolečine ali bolečine v ledvenem predelu, večje. Nefrolitiazia lahko trajno poškoduje ledvice.

Dejavniki tveganja za nefrolitiazio vključujejo predhodni nastanek kamnov, družinsko anamnezo nefrolitiazie in hiperkalciurijo. Nobeden od teh dejavnikov tveganja ne more zanesljivo napovedati nastanka kamnov med zdravljenjem z zonisamidom.

Tveganje za nastanek kamnov lahko zmanjšamo s pitjem večjih količin tekočin in izločanjem urina, predvsem pri ljudeh z dejavniki tveganja, ki zvečujejo dovzetnost za kamne. Po presoji zdravnika se opravi ultrazvok ledvic. Ob odkritju ledvičnih kamnov je treba uporabo zdravila Zonegran prekiniti.

#### *Okvarjeno delovanje jeter*

Pri pediatričnih bolnikih in mladostnikih so se zvišale ravni hepatobiliarnih parametrov, kot so alanin-aminotransferaza (ALT), aspartat-aminotransferaza (AST), gama-glutamilttransferaza (GGT) in bilirubin, brez doslednega vzorca opažanja vrednosti nad zgornjo mejo normalne vrednosti. Vendar pa je treba ob sumu na jetrni dogodek oceniti delovanje jeter in razmisliti o prekinitvi zdravila Zonegran.

### *Kognitivne funkcije*

Pri bolnikih z epilepsijo so poslabšanje kognitivnih funkcij povezali z osnovno boleznijo in/ali dajanjem zdravil proti epilepsiji. V študiji zonisamida, kontrolirani s placebom, izvedeni pri pediatričnih bolnikih in mladostnikih, je bil delež bolnikov z okvarjenimi kognitivnimi funkcijami številčno večji v skupini z zonisamidom v primerjavi s skupino s placebom.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### *Učinek zdravila Zonegran na encime citokrom P450*

*In vitro* študije, v katerih so uporabili humane jetrne mikrosome, niso pokazale ali pa so pokazale nizko (<25 %) inhibicijo izoencimov 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ali 3A4 citokroma P450 pri koncentracijah zonisamida, ki so bile dvakrat ali večkrat višje od klinično pomembnih serumskih koncentracij nevezane učinkovine. Zato ni pričakovati, da bi zdravilo Zonegran preko mehanizmov, povezanih s citokromom P450, vplival na farmakokinetiko drugih zdravil, kot je bilo *in vivo* pokazano za karbamazepin, fenitoin, etinilestradiol in desipramin.

### *Možni učinki zdravila Zonegran na druga zdravila*

#### *Antiepileptična zdravila*

Pri bolnikih z epilepsijo odmerjanje zdravila Zonegran v stanju dinamičnega ravnovesja ni imelo klinično pomembnih farmakokinetičnih učinkov na karbamazepin, lamotrigin, fenitoin ali natrijev valproat.

#### *Peroralni kontraceptivi*

V kliničnih študijah pri zdravih preiskovancih odmerjanje zdravila Zonegran v stanju dinamičnega ravnovesja ni imelo vpliva na serumske koncentracije etinilestradiola ali noretisterona v kombiniranem peroralnem kontraceptivu.

#### *Zaviralci karboanhidraze*

Pri odraslih bolnikih, sočasno zdravljenih z zaviralci karboanhidraze, na primer topiramatom ali acetazolamidom, moramo zdravilo Zonegran previdno uporabljati, ker ni na voljo zadostnih podatkov, da bi lahko izključili možno farmakodinamično interakcijo (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Zonegran se pri pediatričnih bolnikih ne sme uporabljati sočasno z drugimi zaviralci karboanhidraze, kot sta topiramatom in acetazolamid (glejte poglavje 4.4 Pediatrična populacija).

#### *Substrat P-gp*

Študija *in vitro* je pokazala, da je zonisamid šibek inhibitor P-gp (MDR1) z IC<sub>50</sub> 267 μmol/l in da obstaja teoretična možnost, da bi zonisamid vplival na farmakokinetiko substanc, ki so substrati P-gp. Pri bolnikih, ki prejemajo tudi zdravila, ki so substrati P-gp (npr. digoksin, kinidin), je pri uvajanju ali ukinjanju zdravljenja z zonisamidom ali spreminjanju odmerka zonisamida potrebna previdnost.

### *Možne interakcije med zdravili, ki vplivajo na zdravilo Zonegran*

V kliničnih študijah sočasno zdravljenje z lamotriginom ni imelo očitnih učinkov na farmakokinetiko zonisamida. Kombinacija zdravila Zonegran z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo urolitiazno, lahko poveča nevarnost za nastanek ledvičnih kamnov. Zato se je treba sočasnemu jemanju teh zdravil izogibati.

Zonisamid se delno presnavlja s CYP3A4 (reduktivna cepitev) ter z N-acetil-transferazami in konjugira z glukuronsko kislino. Zato lahko substance, ki inducirajo ali inhibirajo te encime, vplivajo na farmakokinetiko zonisamida:

- encimska indukcija: izpostavljenost zonisamidu pri epileptičnih bolnikih, ki so zdravljeni z zdravili, ki inducirajo CYP3A4, kot na primer fenitoin, karbamazepin in fenobarbiton, je manjša. V primeru, ko zdravilo Zonegran dodamo obstoječi terapiji, ti učinki niso klinično

pomembni. Vendar pa se lahko pojavijo spremembe v koncentraciji zonisamida v primeru ukinitve, prilagajanja ali novega uvajanja antiepileptičnih ali drugih zdravil, ki inducirajo CYP3A4, zato bo morda potrebna prilagoditev odmerka zdravila Zonegran. Rifampicin je močan induktor CYP3A4. V primeru, da je potrebno sočasno jemanje zdravil, je treba bolnika skrbno spremljati in odmerke zdravila Zonegran ali ostalih substratov CYP3A4 primerno prilagoditi;

- zaviranje CYP3A4: Glede na klinične podatke znani specifični ali nespecifični zaviralci CYP3A4 nimajo klinično pomembnih učinkov na farmakokinetične parametre izpostavljenosti zonisamidu. Odmerjanje v stanju dinamičnega ravnovesja tako ketokonazola (400 mg/dan) kot cimetidina (1200 mg/dan) ni imelo klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko enkratnega odmerka zonisamida pri zdravih preiskovancih. Zato prilagajanje odmerka zonisamida pri sočasnem zdravljenju z znanimi zaviralci CYP3A4 ni potrebno.

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Zonegran in en mesec po njem.

Ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, ne smejo uporabljati zdravila Zonegran, razen kadar je to nedvomno potrebno in samo če se oceni, da možne koristi opravičujejo tveganje za plod. Ženskam v rodni dobi, zdravljenih z zonisamidom, mora svetovati zdravnik specialist. Ženske morajo biti v celoti obveščene in razumeti možne učinke zdravila Zonegran na plod, pred začetkom zdravljenja pa se je treba z bolnico pogovoriti o teh tveganjih v povezavi s koristmi. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zonegran pri ženskah v rodni dobi je treba razmisliti o testiranju nosečnosti. Ženske, ki načrtujejo zanositev, se morajo posvetovati z zdravnikom specialistom, da se ponovno oceni zdravljenje z zonisamidom in razmisli o drugih možnostih zdravljenja pred spočetjem in pred prekinitvijo kontracepcije.

Kot pri vseh drugih antiepileptikih se je treba nenadni prekinitvi uporabe zonisamida izogniti, saj lahko to povzroči izbruh napadov, ki imajo lahko resne posledice za žensko in nerojenega otroka. Pri otrocih mater, zdravljenih z antiepileptiki, se tveganje za prirojene okvare zveča za dva do trikrat. Najpogosteje poročajo o zajčji ustnici, kardiovaskularnih malformacijah in okvarah nevralne cevi. Antiepileptično zdravljenje z več zdravili je lahko povezano z večjim tveganjem za prirojene okvare kot monoterapija.

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Zonegran pri nosečnicah je malo. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Pri ljudeh možno tveganje za večje prirojene malformacije in razvojne motnje živčevja niso znane.

Izsledki študije izvedene na podlagi podatkov iz registra kažejo na povečanje deleža otrok z majhno porodno telesno maso, nedonošenčkov ali dojenčkov, ki so se rodili majhni za svojo gestacijsko starost. Ta povečanja so od približno 5 % do 8 % za majhno porodno telesno maso, od približno 8 % do 10 % za nedonošenost ali od približno 7 % do 12 % za dojenčke, ki so se rodili majhni za svojo gestacijsko starost, v primerjavi z materami, zdravljenimi z monoterapijo z lamotriginom.

Uporaba zdravila Zonegran med nosečnostjo ni dovoljena, razen kadar je to nujno potrebno in samo če se oceni, da možna korist opravičuje tveganje za plod. Če se zdravilo Zonegran predpiše v nosečnosti, je treba bolnico obvestiti o vseh možnih tveganjih za plod; svetujeta se uporaba najmanjšega še učinkovitega odmerka in skrbno spremljanje.

## Dojenje

Zonisamid se izloča v materino mleko. Koncentracije v materinem mleku so podobne tistim v plazmi pri materi. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Zonegran. Zaradi dolgega zadrževanja zonisamida v telesu se z dojenjem ne sme spet začeti prej kot mesec dni po prenehanju zdravljenja z zdravilom Zonegran.

## Plodnost

Ni kliničnih podatkov o vplivu zonisamida na plodnost pri ljudeh. Študije na živalih so pokazale spremembe v parametrih plodnosti (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Ker pa nekateri bolniki lahko občutijo zaspanost ali težave s koncentracijo, predvsem v začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka, je treba bolnike opozoriti, da morajo biti previdni med aktivnostmi, ki zahtevajo visoko stopnjo zbranosti, npr. vožnja ali upravljanje strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

V kliničnih študijah je zdravilo Zonegran jemalo več kot 1.200 bolnikov, več kot 400 jih je zdravilo Zonegran jemalo najmanj eno leto. Poleg tega obstajajo obširne postmarketinške izkušnje z zonisamidom na Japonskem od leta 1989 in v ZDA od leta 2000.

Treba se je zavedati, da je zdravilo Zonegran derivat benzisoksazola, ki vsebuje sulfonamidno skupino. Z zdravili, ki vsebujejo sulfonamidno skupino, so povezani resni neželeni učinki imunskega izvora, ki vključujejo izpuščaj, alergijske reakcije in večje hematološke motnje, vključno z aplastično anemijo, ki so zelo redko lahko usodni (glejte poglavje 4.4).

Najpogostejše neželene reakcije v kontroliranih študijah adjuvantnega zdravljenja so bile somnolenca, omotica in anoreksija. Neželeni učinki, ki so jih v randomiziranem, kontroliranem preskušanju, v katerem so primerjali zonisamid s karbamazepinom s podaljšanim sproščanjem, najpogosteje opazili, so bili znižanje bikarbonata, zmanjšanje apetita in zmanjšanje telesne mase. Incidenca znatno nenormalno znižanega serumskega bikarbonata (znižanje na manj kot 17 mEq/l in za več kot 5 mEq/l) je bila 3,8 %. Incidenca znatnega zmanjšanja telesne mase za 20 % ali več je bila 0,7 %.

#### Neželeni učinki v obliki preglednice

Neželene reakcije, povezane z zdravilom Zonegran, ugotovljene v kliničnih študijah in postmarketinškem nadzoru, so navedene spodaj. Pogostost je opredeljena po sledeči shemi:

zelo pogosti	$\geq 1/10$
pogosti	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
občasni	$\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
redki	$\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$
zelo redki	$< 1/10.000$
neznana	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov



**Preglednica 4 Neželeni učinki, povezani z zdravilom Zonegran, iz kliničnih študij adjuvantnega zdravljenja in opazovanja v času trženja zdravila**

<b>Organski sistem (po MedDRA klasifikaciji)</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Zelo redki</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>			pljučnica okužba sečil	
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>		ekhimoza		agranulocitoza aplastična anemija levkocitoza levkopenija limfadenopatija pancitopenija trombocitopenija
<b>Bolezni imunskega sistema</b>		hipersenzitivnost		preobčutljivostni sindrom zaradi zdravila kožni izpuščaj z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	anoreksija		hipokaliemija	metabolna acidoza renalna tubulna acidoza
<b>Psihiatrične motnje</b>	agitiranost razdražljivost zmedenost depresija	čustvena labilnost anksioznost nespečnost psihotične motnje	jeza agresivnost samomorilne misli poskus samomora	halucinacije
<b>Bolezni živčevja</b>	ataksija omotica okrnjene spominske sposobnosti somnia	bradifrenija motnje pozornosti nistagmus parestezije motnje govora tremor	konvulzije	amnezija koma epileptični napad grand mal miastenjski sindrom nevroleptični maligni sindrom epileptični status
<b>Očesne bolezni</b>	diplopija			glavkom zaprtega zakotja bolečine v očeh miopija zamegljen vid zmanjšana ostrina vida
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>				dispneja aspiracijska pljučnica motnje dihanja preobčutljivostni pnevmonitis
<b>Bolezni prebavil</b>		bolečina v trebuhu konstipacija diareja dispepsija navzea	bruhanje	pankreatitis

Organski sistem (po MedDRA klasifikaciji)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Zelo redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			holecistitis holelitiaza	hepatocelularna poškodba
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj pruritus alopecija		anhidroza multiformni eritem Stevens-Johnsonov sindrom toksična epidermalna nekroliza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				rabdomioliza
Bolezni sečil		nefrolitiaza	kamni v sečilih	hidronefroza ledvična odpoved nenormalnosti urina
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost gripi podobna bolezen pireksija periferni edem		
Preiskave	znižan bikarbonat	zmanjšanje telesne mase		zvišanje kreatinkinaze v krvi zvišanje kreatinina v krvi zvišanje uree v krvi nenormalni jetrni testi
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih				vročinska kap

Poleg tega so se pri bolnikih, ki so jemali Zonegran, pojavili posamezni primeri nenadne nepojasnjene smrti pri bolnikih z epilepsijo (SUDEP – “*Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients*”).

**Preglednica 5 Neželeni učinki, ki so jih v randomiziranem, kontroliranem preskušanju monoterapije, v katerem so primerjali zonisamid s karbamazepinom s podaljšanim sproščanjem**

Organski sistem (terminologija MedDRA†)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Infekcijske in parazitske bolezni			okužba sečil pljučnica
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			levkopenija trombocitopenija
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit	hipokaliemija
Psihiatrične motnje		agitiranost depresija nespečnost nihanje razpoloženja anksioznost	stanje zmedenosti akutna psihoza agresivnost samomorilne misli halucinacije

<b>Organski sistem</b> (terminologija MedDRA†)	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>
<b>Bolezni živčevja</b>		ataksija omotica okrnjene spominske sposobnosti zaspanost bradifrenija motnje pozornosti parestezije	nistagmus motnje govora tremor konvulzije
<b>Očesne bolezni</b>		dvojni vid	
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>			motnje dihanja
<b>Bolezni prebavil</b>		zaprtje driska dispepsija navzea bruhanje	bolečina v trebuhu
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			akutni holecistitis
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		izpuščaj	pruritus ekhimoza
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		utrujenost pireksija razdražljivost	
<b>Preiskave</b>	znižan bikarbonat	zmanjšanje telesne mase zvišanje kreatin-kinaze v krvi zvišanje alanin- aminotransferaze zvišanje aspartat- aminotransferaze	nenormalne preiskave urina

† Različica MedDRA 13.1

#### Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

##### *Starejši bolniki*

Analiza združenih podatkov o varnosti pri 95 starejših osebah je pokazala relativno veliko pogostnost periferne edema in pruritusa v primerjavi z odraslo populacijo.

Pregled podatkov iz obdobja trženja kaže, da sta pri bolnikih, starih 65 let ali več, naslednja neželena učinka pogostejša kot pri splošni populaciji: Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in z zdravili povzročeni sindrom preobčutljivosti (DIHS – Drug Induced Hypersensitivity syndrome).

##### *Pediatrična populacija*

Profil neželenih učinkov zonisamida pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 17 let, v kliničnih študijah, kontroliranih s placebom, je bil enak kot pri odraslih. Med 465 bolniki v podatkovni bazi za varnost pri pediatrični populaciji (vključno s še 67 bolniki iz faze podaljšane kontroliranega kliničnega preskušanja) je umrlo 7 bolnikov (1,5 %; 14,6/1.000 oseb-let): 2 primera epileptičnega statusa, od katerih je bil eden povezan s hudo izgubo telesne mase (10 % v 3 mesecih) pri bolniku s premajhno telesno maso, ki nato ni jemal zdravil; 1 primer poškodbe glave/hematoma, 4 umrli bolniki pa so imeli že od prej funkcijske nevrološke izpade zaradi različnih vzrokov (2 primera sepse zaradi pljučnice/odpovedi organov, 1 primer SUDEP in 1 poškodba glave). Skupaj 70,4 % pediatričnih bolnikov, ki so prejeli zonisamid v kontrolirani študiji ali odprtem podaljšku študije, je imelo zaradi

zdravljenja vsaj eno izmerjeno vrednost bikarbonata nižjo od 22 mmol/l. Tudi trajanje nizkih izmerjenih ravni bikarbonata je bilo dolgo (mediana 188 dni).

Združena analiza podatkov o varnosti pri 420 pediatričnih bolnikih, od katerih je bilo 183 bolnikov starih 6 do 11 let in 237 bolnikov 12 do 16 let, s povprečnim trajanjem izpostavljenosti približno 12 mesecev, je pokazala relativno večjo pogostnost poročanja o pljučnici, dehidraciji, zmanjšanem znojenju, nenormalnih testih delovanja jeter, vnetju srednjega ušesa, faringitisu, sinusitisu in okužbi zgornjih dihal, kašlju, epistaksi in rinitisu, bolečinah v trebuhu, bruhanju, izpuščaju, ekcemu in zvišani telesni temperaturi v primerjavi z odraslo populacijo (zlasti za osebe, stare manj kot 12 let), pogostnost amnezije, zvišanja kreatinina, limfadenopatije in trombocitopenije pa je bila majhna. Pogostnost zmanjšanja telesne mase za 10 % ali več je bila 10,7 % (glejte poglavje 4.4). V nekaterih primerih zmanjšanja telesne mase je prišlo tudi do zakasnitve pri prehodu na naslednjo stopnjo po Tannerju in zorenju kosti.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Znani so primeri slučajnega in namernega prevelikega odmerjanja pri odraslih in pediatričnih bolnikih. V nekaj primerih je bilo preveliko odmerjanje asimptomatsko, zlasti pri tistih, kjer se je takoj pojavilo bruhanje ali pa je bilo takoj izvedeno izpiranje želodca. Pri drugih pa so se po prevelikem odmerjanju pojavili simptomi, kot na primer somnolenca, navzea, gastritis, nistagmus, mioklonus, koma, bradikardija, zmanjšana ledvična funkcija, hipotenzija in depresija dihanja. Pri bolniku, ki je zaužil prevelik odmerek zdravila Zonegran in klonazepam, se je po približno 31 urah pojavila zelo visoka plazemska koncentracija zonisamida (100,1 µg/ml). Bolnik je postal komatozen, pojavila se je depresija dihanja, vendar se je po petih dneh prebudil iz kome in ni imel posledic.

#### Zdravljenje

Za preveliko odmerjanje zdravila Zonegran ni na voljo specifičnega antidota. Po sumu na nedavno preveliko odmerjanje je indicirano izpiranje želodca ali induciranje bruhanja ob običajni zaščiti dihalne poti. Indicirana je splošna podporna terapija, vključno s pogostim spremljanjem vitalnih znakov, in skrbno opazovanje. Zonisamid ima dolgo razpolovno dobo izločanja, zato njegovi učinki lahko vztrajajo. Čeprav hemodializa ni bila formalno preizkušena kot zdravljenje za preveliko odmerjanje, zmanjša plazemsko koncentracijo zonisamida pri bolnikih z zmanjšano ledvično funkcijo, zato jo lahko uporabimo kot zdravljenje prevelikega odmerjanja, če je to klinično indicirano.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Antiepileptiki, drugi antiepileptiki, oznaka ATC: N03AX15

Zonisamid je derivat benzisoksazola. Je antiepileptično zdravilo s šibko karboanhidrazno aktivnostjo *in vitro*. Kemijsko ni soroden drugim antiepileptičnim zdravilom.

#### Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja zonisamida še ni popolnoma raziskan, vendar pa verjetno deluje na napetostno odvisne natrijeve in kalcijeve kanalčke in s tem prepreči sinhronizirano proženje nevronov. S tem zmanjšuje širjenje epileptičnih izbruhov in zmanjša posledično epileptično aktivnost. Zonisamid ima tudi modulatorni učinek na nevronske inhibicije, posredovano z GABA.

## Farmakodinamični učinki

Antikonvulzivna aktivnost zonisamida je bila ocenjena v več modelih in na več vrstah tako z induciranimi kot prirojenimi epileptičnimi napadi. V teh modelih je zonisamid deloval kot antiepileptik širokega spektra. Zonisamid prepreči maksimalne, z elektrošokom povzročene epileptične napade, ter zmanjša širjenje epileptičnega napada, vključno s propagacijo epileptičnega napada iz korteksa na subkortikalne strukture, in preprečuje epileptogeno žariščno aktivnost. Za razliko od fenitoina in karbamazepina zonisamid deluje predvsem na epileptične napade, ki imajo izvor v korteksu.

## Klinična učinkovitost in varnost

### Monoterapija pri parcialnih epileptičnih napadih s sekundarno generalizacijo ali brez nje

Učinkovitost zonisamida kot monoterapije so dokazali v dvojno slepi primerjavi neinferiornosti z vzporednimi skupinami s karbamazepinom s podaljšanim sproščanjem pri 583 odraslih osebah z na novo diagnosticiranimi parcialnimi epileptičnimi napadi s sekundarno generaliziranimi tonično-klonični napadi ali brez njih. Osebe so bile randomizirane v skupini s karbamazepinom in zonisamidom in so zdravilo glede na odziv prejemale do 24 mesecev. Osebe so bile titrirane na začetni ciljni odmerek 600 mg karbamazepina ali 300 mg zonisamida. Osebe, ki so imele epileptični napad, so bile titrirane na naslednji ciljni odmerek, tj. 800 mg karbamazepina ali 400 mg zonisamida. Osebe, ki so imele še en epileptični napad, so bile titrirane na največji ciljni odmerek 1200 mg karbamazepina ali 500 mg zonisamida. Osebe, ki 26 tednov s ciljnim odmerkom niso imele epileptičnega napada, so s tem odmerkom nadaljevale še 26 tednov.

Glavni izidi te študije so predstavljeni v tej preglednici:

**Preglednica 6 Rezultati učinkovitosti za študijo monoterapije 310**

	<b>zonisamid</b>	<b>karbamazepin</b>		
n (populacija ITT)	281	300		
<b>Šest mesecev brez epileptičnega napada</b>			razl.	IZ <sub>95-%</sub>
Populacija PP*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 % ; 3,1 %
Populacija ITT	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 % ; 1,4 %
≤ 4 epileptični napadi med 3-mesečnim izhodišnim obdobjem	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 % ; 3,7 %
> 4 epileptični napadi med 3-mesečnim izhodišnim obdobjem	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 % ; 5,6 %
<b>Dvanajst mesecev brez epileptičnega napada</b>				
Populacija PP	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	- 17,2 % ; 1,5 %
Populacija ITT	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	- 16,1 % ; 0,7 %
≤ 4 epileptični napadi med 3-mesečnim izhodišnim obdobjem	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 % ; 1,3 %
> 4 epileptični napadi med 3-mesečnim izhodišnim obdobjem	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 % ; 17,4 %

	<b>zonisamid</b>	<b>karbamazepin</b>		
n (populacija ITT)	281	300		
<b>Podtip epileptičnega napada (6 mesecev brez epileptičnega napada – populacija PP)</b>				
Vsi parcialni	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 % ; 0,0 %
Preprosti parcialni	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 % ; 14,7 %
Kompleksni parcialni	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 % ; -5,9 %
Vsi generalizirani tonično- klonični	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 % ; 6,0 %
Sekundarni tonično-klonični	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 % ; 7,1 %
Generalizirani tonično-klonični	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 % ; 10,5 %

PP = populacija po protokolu; ITT = populacija z namenom zdravljenja

\*Primarni opazovani dogodek

Adjuvantno zdravljenje parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih bolnikih

Pri odraslih je bila učinkovitost zdravila Zonegran prikazana v štirih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah, ki so trajale do 24 tednov z odmerjanjem enkrat ali dvakrat na dan. Te študije kažejo, da je srednje znižanje pogostosti parcialnih epileptičnih napadov povezano z odmerkom zdravila Zonegran. Trajna učinkovitost je dosežena pri odmerkih od 300 do 500 mg na dan.

Pediatrična populacija

Adjuvantno zdravljenje pri zdravljenju parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje, pri mladostnikih in pediatričnih bolnikih (starih 6 let ali več)

Pri pediatričnih bolnikih (starih 6 let ali več) so učinkovitost dokazali v dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji z zonisamidom, v katero je bilo vključenih 207 bolnikov, ki se je zdravilo do 24 tednov. Pri 50 % bolnikov, zdravljenih z zonisamidom, in pri 31 % bolnikov, ki so prejeli placebo, so v 12-tedenskem obdobju s stabilnim odmerkom opazili 50-odstotno ali večje zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov.

Specifične težave glede varnosti, ki so jih opazili v študijah pri pediatrični populaciji, so bile: zmanjšanje apetita in izguba telesne mase, znižanje ravnih bikarbonata, povečano tveganje za ledvične kamne in dehidracija. Vsi neželeni učinki, še zlasti izguba telesne mase, imajo lahko škodljiv vpliv na rast in razvoj ter povzročijo splošno krhanje zdravja. Na splošno so podatki o učinku na dolgoročno rast in razvoj omejeni.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Zonisamid se po peroralnem dajanju skoraj popolnoma absorbira in doseže vrh serumskih ali plazemskih koncentracij po dveh do petih urah. Presnova pri prvem prehodu naj bi bila zanemarljiva, absolutna biološka uporabnost je približno 100 %. Na peroralno biološko uporabnost hrana ne vpliva, čeprav so najvišje plazemske in serumske koncentracije dosežene kasneje.

Vrednosti AUC in  $C_{max}$  za zonisamid se po enkratnem odmerku v intervalu od 100 do 800 mg in po večkratnem odmerku v intervalu od 100 do 400 mg enkrat na dan zvišujeta skoraj linearno. Povečanje v stanju dinamičnega ravnovesja je bilo nekoliko večje, kot bi bilo pričakovati na osnovi odmerka,

verjetno zaradi saturabilne vezave zonisamida na eritrocite. Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo v trinajstih dneh. Po enkratnem odmerjanju je akumulacija nekoliko večja od pričakovane.

### Porazdelitev

Zonisamid se v 40 – 50 % veže za humane plazemske proteine. *In vitro* študije so pokazale, da prisotnost drugih antiepileptičnih zdravil (npr. fenitoina, fenobarbitona, karbamazepina in natrijevega valproata) ne vpliva na vezavo na proteine. Navidezni volumen porazdelitve pri odraslih je med 1,1 - 1,7 l/kg, kar kaže na to, da se zonisamid obsežno porazdeljuje v tkiva. Razmerje eritrocit/plazma je pri nižjih koncentracijah okoli 15 ter pri višjih okoli 3.

### Biotransformacija

Zonisamid se presnavlja predvsem prek redukcijske cepitve obroča benzisoksazola izhodiščnega zdravila s CYP3A4, pri čemer nastane 2-sulfamoilacetilfenol (SMAP), pa tudi z N-acetilacijo. Izhodiščno zdravilo in SMAP se lahko dodatno glukuronidirata. Presnovki, ki jih ni možno zaslediti v plazmi, nimajo antikonvulzivne aktivnosti. Ni dokazano, da zonisamid inducira lastno presnovo.

### Izločanje

Navidezni očistek zonisamida v stanju dinamičnega ravnovesja po peroralnem dajanju je 0,70 l/h, končni razpolovni čas izločanja v odsotnosti induktorjev CYP3A4 pa približno 60 ur. Razpolovni čas izločanja ni bil odvisen od odmerka in ponavljajoče se dajanje nanj ni vplivalo. Fluktuacije serumske ali plazemske koncentracije v intervalu odmerjanja so majhne (< 30 %). Presnovki zonisamida in nespremenjeno zdravilo se pretežno izločajo z urinom. Ledvični očistek nespremenjenega zonisamida je relativno majhen (približno 3,5 ml/min), približno 15 – 30 % odmerka se iz telesa izloči nespremenjenega.

### Linearnost/nelinearnost

Izpostavljenost zonisamidu s časom narašča, dokler ni po približno 8 tednih doseženo stanje dinamičnega ravnovesja. Ko primerjamo enako raven odmerka, imajo preiskovanci z večjo telesno maso nižje serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja, vendar pa je ta učinek relativno skromen. Starost ( $\geq 12$  let) in spol, po prilagoditvi odmerkov zaradi telesne mase, nimata očitnih učinkov na izpostavljenost zonisamidu pri epileptičnih bolnikih med odmerjanjem v stanju dinamičnega ravnovesja. Potrebe za prilagoditev odmerka ni pri nobenih AEZ, vključno z induktorji CYP3A4.

### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Zonisamid zmanjšuje 28-dnevno povprečno pogostnost epileptičnih napadov, zmanjšanje pa je sorazmerno (log-linearno) povprečnim koncentracijam zonisamida.

### *Posebne skupine bolnikov*

*Pri bolnikih z ledvično okvaro* je ledvični očistek enkratnega odmerka zonisamida pozitivno koreliral z očistkom kreatinina. Plazemska AUC zonisamida se je pri bolnikih z očistkom kreatinina <20 ml/min povečala za 35 % (glejte tudi poglavje 4.2).

*Bolniki z jetrno okvaro*: Farmakokinetike zonisamida pri bolnikih z jetrno okvaro niso ustrezno raziskali.

*Starejši*: Med mladimi (starimi 21 – 40 let) in starejšimi (65 – 75 let) ni opaznih klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki.

*Otroci in mladostniki (5 – 18 let):* Omejeni podatki kažejo, da je farmakokinetika pri otrocih in mladostnikih v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerkih 1, 7 ali 12 mg/kg na dan v deljenih odmerkih podobna kot pri odraslih po prilagoditvi glede na telesno maso.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Pri psih, ki so bili izpostavljeni podobnim koncentracijam kot v klinični uporabi, ne pa tudi v kliničnih študijah, so opazili spremembe na jetrih (povečanje, temnorjavo obarvanje, rahlo povečanje hepatocitov s koncentričnimi lamelarnimi telesi v citoplazmi ter citoplazemska vakuolizacija), povezane s povečano presnovo.

Zonisamid ni genotoksičen in nima kancerogenega potenciala.

Zonisamid je povzročil razvojne nepravilnosti pri miših, podganah in psih, pri opicah je povzročil smrt zarodka, če je bil dan v času organogeneze v odmerkih in koncentracijah v materini plazmi, podobnimi ali nižjimi, kot so terapevtske koncentracije pri ljudeh.

V študiji peroralne toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri podganjih mladičih pri ravnih izpostavljenosti, podobnih tistim, ki so jih opazili pri pediatričnih bolnikih pri največjem priporočenem odmerku, so opazili zmanjšanje telesne mase in spremembe ledvične histopatologije in kliničnih patoloških parametrov ter spremembe v vedenju. Spremembe ledvične histopatologije in kliničnih patoloških parametrov so pripisali inhibiciji karboanhidraze, ki jo povzroča zonisamid. Učinki na tej ravni odmerka so bili reverzibilni v obdobju okrevanja. Pri višjih ravnih odmerka (2-3-kratna sistemska izpostavljenost v primerjavi s terapevtsko izpostavljenostjo) so bili ledvični histopatološki učinki resnejši in le delno reverzibilni. Večina neželenih učinkov, ki so jih opazili pri podganjih mladičih, je bila podobna tistim, ki so jih opazili v študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih zonisamida pri odraslih podganah, vendar so renalne tubulne hialinske kapljice in tranzicijsko hiperplazijo opazili le v študiji pri mladičih. Pri teh višjih ravnih odmerkov se je pri podganjih mladičih pokazala upočasnitev parametrov rasti, učenja in razvoja. Menili so, da so ti učinki verjetno povezani z zmanjšano telesno maso in večjimi farmakološkimi učinki zonisamida pri največjem toleriranem odmerku.

Pri podganah so opazili zmanjšano število rumenih teles in vsaditvenih mest pri ravnih izpostavljenosti, enakih največjemu terapevtskemu odmerku pri ljudeh; pri trikrat večjih izpostavljenostih so opazili neredne estrusne cikle in manjše število živih zarodkov.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza  
hidrogenirano rastlinsko olje (sojino)  
natrijev lavrilsulfat

#### Ovojnica kapsule

želatina  
titanov dioksid (E171)  
šelak  
propilenglikol  
kalijev hidroksid  
črni železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.



### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

PVC/PVDC/aluminijasti pretisni omoti, škatle s 14, 28, 56 in 84 trdimi kapsulami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 10/03/2005  
Datum zadnjega podaljšanja: 21/12/2009

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. IME ZDRAVILA

Zonegran 100 mg trde kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg zonisamida.

Pomožne snovi: 0,002 mg barvila sončno rumeno FCF (E110) in 0,147 mg barvila alurno rdeče AC (E129).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 3 mg hidrogeniranega rastlinskega olja (sojinega).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Bel, neprozoren spodnji del kapsule z rdečim neprozornim zgornjim delom kapsule, na katerem je natisnjeno "ZONEGRAN 100" v črni barvi.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zonegran je indicirano kot:

- monoterapija za zdravljenje parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri bolnikih z na novo diagnosticirano epilepsijo (glejte poglavje 5.1);
- adjuvantna terapija pri zdravljenju parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let in več.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje – odrasli

##### *Stopnjevanje in vzdrževanje odmerka*

Zdravilo Zonegran se lahko uporablja kot monoterapija ali se doda že obstoječi terapiji pri odraslih. Odmerek naj se prilagaja na osnovi kliničnih učinkov. Priporočeni stopnjevani in vzdrževalni odmerki so navedeni v preglednici 1. Nekateri bolniki pa se odzivajo tudi na manjše odmerke, predvsem tisti, ki ne prejemajo induktorjev CYP3A4.

##### *Odtegnitev zdravila Zonegran*

Ko želimo zdravljenje z zdravilom Zonegran prekiniti, moramo to storiti postopoma (glejte poglavje 4.4). V kliničnih študijah pri odraslih so odmerek zdravila Zonegran zmanjševali po 100 mg na teden s sočasno prilagoditvijo odmerkov drugih antiepileptičnih zdravil (po potrebi).

**Preglednica 1 Odrasli – priporočeni režim stopnjevanja odmerka in vzdrževalnega odmerka**

Režim zdravljenja	Faza titriranja			Običajni vzdrževalni odmerki
	1. + 2. teden	3. + 4. teden	5. + 6. teden	
<b>Monoterapija</b> – na novo diagnosticirani odrasli bolniki	100 mg/dan (enkrat na dan)	200 mg/dan (enkrat na dan)	300 mg/dan (enkrat na dan)	300 mg na dan (enkrat na dan). Če je potreben višji odmerek: povečujte ga v dvotedenskih intervalih po 100 mg do največ 500 mg.
<b>Adjuvantno zdravljenje</b> - z induktorji CYP3A4 (glejte poglavje 4.5)	1. teden 50 mg/dan (v dveh deljenih odmerkih)	2. teden 100 mg/dan (v dveh deljenih odmerkih)	3. do 5. teden Povečevanje v tedenskih intervalih po 100 mg	300 do 500 mg na dan (enkrat na dan ali dva deljena odmerka).
- brez induktorjev CYP3A4 ali z okvaro ledvic ali jeter	1. + 2. teden 50 mg/dan (v dveh deljenih odmerkih)	3. + 4. teden 100 mg/dan (v dveh deljenih odmerkih)	5. do 10. teden Povečanje v dvotedenskih intervalih po največ 100 mg	300 do 500 mg na dan (enkrat na dan ali dva deljena odmerka). Nekateri bolniki se lahko odzovejo že na manjše odmerke.

Splošna priporočila za odmerjanje zdravila Zonegran pri posebnih populacijah bolnikov

Pediatrična populacija (starost 6 let ali več)

*Stopnjevanje in vzdrževanje odmerka*

Zdravilo Zonegran je treba dodati obstoječemu zdravljenju za pediatrične bolnike, stare 6 let ali več. Odmerek je treba titrirati na podlagi kliničnega učinka. Priporočeni odmerki za stopnjevanje in vzdrževanje so navedeni v preglednici 2. Nekateri bolniki, zlasti tisti, ki ne jemljejo zdravil, ki so induktorji CYP3A4, se bodo morda odzvali že na manjše odmerke.

Zdravniki morajo pediatrične bolnike in njihove starše/negovalce opozoriti na okvirček z opozorili za bolnika (v navodilu za uporabo) glede preprečevanja vročinske kapi (glejte poglavje 4.4: Pediatrična populacija).

**Preglednica 2 Pediatrska populacija (starost 6 let ali ve) – priporočeni režim stopnjevanja odmerka in vzdrževalnega odmerka**

Režim zdravljenja	Faza titiranja		Običajni vzdrževalni odmerek	
	1. teden	2. do 8. teden	Bolniki s telesno maso 20 do 55 kg <sup>a</sup>	Bolniki s telesno maso > 55 kg
Adjuvantno zdravljenje - z induktorji CYP3A4 (glejte poglavje 4.5)	1 mg/kg/dan (enkrat na dan)	Povečevanje v tedenskih intervalih po 1 mg/kg	6 do 8 mg/kg/dan (enkrat na dan)	300 – 500 mg/dan (enkrat na dan)
- brez induktorjev CYP3A4	1. + 2. teden 1 mg/kg/dan (enkrat na dan)	≥ 3. tedni Povečanje v dvotedenskih intervalih po največ 1 mg/kg	6 do 8 mg/kg/dan (enkrat na dan)	300 – 500 mg/dan (enkrat na dan)

**Opomba:**

- a. Za zagotovitev vzdrževanja terapevtskega odmerka je treba nadzirati telesno maso otroka in ob spremembah telesne mase do 55 kg prilagoditi odmerek. Režim odmerjanja je 6–8 mg/kg/dan do največjega odmerka 500 mg/dan.

Varnost in učinkovitost zdravila Zonegran pri otrocih, starih manj kot 6 let ali s telesno maso manj kot 20 kg, še nista bili dokazani.

Podatkov iz kliničnih študij pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 20 kg, je malo. Zato je treba otroke, stare 6 let ali ve, s telesno maso, manjšo od 20 kg, zdraviti previdno.

Z jakostmi kapsul zdravila Zonegran, ki so komercialno na voljo, ni vedno mono natančno doseči izračunanega odmerka. Zato v teh primerih priporočajo, naj se celotni odmerek zdravila Zonegran zaokroži navzgor ali navzdol do najbližjega razpoložljivega odmerka, ki ga je mono doseči z jakostmi kapsul zdravila Zonegran, ki so komercialno na voljo (25 mg, 50 mg in 100 mg).

*Odtegnitev*

Ko želimo zdravljenje z zdravilom Zonegran prekiniti, moramo to storiti postopoma (glejte poglavje 4.4). V kliničnih študijah pri pediatričnih bolnikih so odmerki v tedenskih intervalih zmanjševali za približno 2 mg/kg (tj. v skladu z načrtom v preglednici 3).

**Preglednica 3 Pediatrska populacija (starost 6 let ali ve) – priporočeni režim zmanjševanja odmerka**

Telesna masa	Zmanjšanje v tedenskih intervalih po:
20 – 28 kg	25 do 50 mg/dan*
29 – 41 kg	50 do 75 mg/dan*
42 – 55 kg	100 mg/dan*
> 55 kg	100 mg/dan*

**Opomba:**

- \* Vsi odmerki so enkrat na dan.

*Starejši*

Pri starejših bolnikih je na začetku zdravljenja potrebna previdnost, saj je podatkov o zdravljenju teh bolnikov z zdravilom Zonegran malo. Zdravnik, ki predpisuje Zonegran, mora upoštevat tudi varnostni profil zdravila (glejte poglavje 4.8).

### Bolniki z ledvično okvaro

Pri zdravljenju bolnikov z ledvično okvaro z zdravilom Zonegran je potrebna previdnost, saj je o zdravljenju teh bolnikov na voljo le malo podatkov, zato je pri njih potrebno počasnejše prilagajanje odmerka. Ker se zonisamid in presnovki izločajo preko ledvic, je treba pri bolnikih, pri katerih se razvije akutna ledvična odpoved ali pa se pojavi klinično pomemben vztrajen porast serumskega kreatinina, zdravljenje z zdravilom Zonegran takoj prekiniti.

Pri bolnikih z ledvično okvaro ledvični očistek enkratnega odmerka zonisamida pozitivno korelira z očistkom kreatinina. Plazemska AUC zonisamida se pri bolnikih z očistkom kreatinina <20 ml/min poveča za 35 %.

### Bolniki z jetrno okvaro

Uporabe zdravila pri bolnikih z jetrno okvaro niso raziskovali, zato uporabe pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ne priporočamo. Pri zdravljenju bolnikov z blažjo do zmerno jetrno okvaro je potrebna previdnost in počasnejše prilagajanje odmerka zdravila Zonegran terapevtskemu učinku.

### Način uporabe

Zonegran trde kapsule se uporabljajo peroralno.

### Učinki hrane

Zdravilo Zonegran se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali sulfonamide.

Zdravilo Zonegran vsebuje hidrogenirano rastlinsko olje (sojino). Če so bolniki alergični na arašide ali sojo, ne smejo jemati tega zdravila.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Nepojasnen izpuščaj

<b>V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Zonegran se pojavljajo resni izpuščaji, vključno s primeri Stevens-Johnsonovega sindroma.</b>
--

Pri bolnikih, pri katerih se razvije izpuščaj, ki ga ni mogoče razložiti na noben drug način, je treba pretehtati možnost ukinitve zdravila Zonegran. Vse bolnike, pri katerih se med jemanjem zdravila Zonegran pojavi izpuščaj, je treba skrbno nadzirati, še posebej pa je treba biti pozoren pri tistih bolnikih, ki sočasno prejemajo antiepileptična zdravila, ki lahko že sama povzročajo kožne izpuščaje.

### Epileptični napadi ob odtegnitvi

V skladu s trenutno klinično prakso je treba zdravilo Zonegran ukiniti s postopnim zmanjševanjem odmerka zaradi zmanjšanja možnosti pojavljanja epileptičnih napadov ob odtegnitvi. Za morebitno monoterapijo z zdravilom Zonegran in ukinitvijo drugih antiepileptičnih zdravil po tem, ko dosežemo nadzor nad napadi, ni dovolj podatkov. Zato je potrebna previdnost pri odtegnitvi drugih antiepileptikov.

## Reakcije na sulfonamid

Zdravilo Zonegran je derivat benzisoksazola, ki vsebuje sulfonamidno skupino. Z zdravili, ki vsebujejo sulfonamidno skupino, so povezani resni neželeni učinki imunskega izvora, ki vključujejo izpuščaj, alergijske reakcije in večje hematološke motnje, vključno z aplastično anemijo, ki so zelo redko lahko usodni.

Poročali so o primerih agranulocitoze, trombocitopenije, levkopenije, aplastične anemije, pancitopenije in levkocitoze. Za oceno morebitne povezave med odmerkom in trajanjem zdravljenja ter temi dogodki podatkov ni dovolj.

## Akutna miopija in sekundarni glavkom zaprtega zakotja

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, ki so prejeli zonisamid, so poročali o sindromu akutne miopije, povezane s sekundarnim glavkomom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno zmanjšanje ostrine vida in/ali bolečine v očeh. Oftalmološke ugotovitve lahko vključujejo miopijo, poplitvitev sprednjega prekata, očesno hiperemijo (rdečino) in zvišan znotrajočesni tlak. Ta sindrom je lahko povezan s supraciliarnim izlivom, kar povzroči premik leče in šarenice navzpred, s sekundarnim glavkomom zaprtega zakotja. Simptomi se lahko pojavijo v nekaj urah do nekaj dneh po začetku zdravljenja. Zdravljenje vključuje ukinitve zonisamida, kolikor hitro je to mogoče po presoji lečečega zdravnika, in ustrezne ukrepe za znižanje znotrajočesnega tlaka. Zvišan znotrajočesni tlak zaradi kakršnega koli vzroka, če ga ne zdravimo, lahko povzroči resne posledice, vključno s trajno izgubo vida. Pri zdravljenju bolnikov z anamnezo očesnih bolezni z zonisamidom je potrebna previdnost.

## Samomorilno razmišljanje in vedenje

Pri bolnikih, ki so se zaradi različnih indikacij zdravili z antiepileptiki, so poročali o samomorilnem razmišljanju in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antiepileptikov. Mehanizem tveganja ni znan, vendar razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja pri zdravilu Zonegran.

Zato je treba bolnike spremljati glede znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki samomorilnega razmišljanja ali vedenja.

## Ledvični kamni

Pri nekaterih bolnikih, zlasti pri tistih, nagnjenih k nefrolitiazii, je morda večje tveganje za nastanek ledvičnih kamnov in z njimi povezanih znakov in simptomov, kot so na primer renalne kolike, renalne bolečine ali bolečine v ledvenem predelu. Nefrolitiazia lahko trajno poškoduje ledvice. Dejavniki tveganja za nefrolitiazio vključujejo predhodni nastanek kamnov, družinsko anamnezo nefrolitiazie in hiperkalciurijo. Nobeden od teh dejavnikov tveganja ne more zanesljivo napovedati nastanka kamnov med zdravljenjem z zonisamidom. Povečano nevarnost za nastanek ledvičnih kamnov imajo tudi bolniki, ki jemljejo druga zdravila, povezana z nefrolitiazio. Povečanje vnosa tekočine in izločanja urina lahko pripomore k zmanjšanju nevarnosti nastanka ledvičnih kamnov, predvsem pri bolnikih z dejavniki tveganja, ki zvečujejo dovzetnost za nastanek ledvičnih kamnov.

## Metabolna acidoza

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Zonegran opisujejo hiperkloremično metabolno acidozo brez anionske vrzeli (t.j. znižan serumski bikarbonat pod normalno referenčno vrednost in v odsotnosti kronične respiratorne alkalozе). Metabolna acidoza je posledica izgube bikarbonata preko ledvic zaradi inhibicijskega učinka zonisamida na karboanhidrazo. Takšno elektrolitsko neravnovesje so opazovali po uporabi zdravila Zonegran v kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom, in v obdobju trženja. Ponavadi se metabolna acidoza, ki jo sproži zonisamid, pojavi zgodaj v poteku zdravljenja, primeri pa se lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem. Znižanje bikarbonata je

ponavadi majhno do zmerno (ob dnevnih odmerkih 300 mg pri odraslih je povprečno znižanje približno 3,5 mEq/l); pri bolnikih redko pride do večjega znižanja. Stanja ali zdravljenja, ki bolnika izpostavljajo možnosti nastanka acidoze (na primer bolezni ledvic, hude bolezni dihal, epileptični status, driska, operacija, ketogena dieta ali zdravila), imajo lahko na zniževanje bikarbonata, ki je posledica zonisamida, aditiven učinek.

Zdi se, da je tveganje z zonisamidom inducirane metabolne acidoze večje in potek težji pri mlajših bolnikih. Ustrezno določanje in spremljanje koncentracij serumskega bikarbonata je potrebno pri bolnikih, ki jemljejo zonisamid in imajo osnovne bolezni, ki bi lahko zvečale tveganje acidoze, pri bolnikih z zvečanim tveganjem neželenih posledic metabolne acidoze in pri bolnikih s simptomi, ki kažejo na metabolno acidozo. Če se metabolna acidoza razvije in vztraja, je treba razmisliti o zniževanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom Zonegran (s postopno ukinitvijo ali zniževanjem terapevtskega odmerka), saj se lahko razvije osteopenija. Če se odločite za nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Zonegran kljub trdovratni acidozi, je treba razmisliti o zdravljenju z alkalnimi zdravili.

Metabolna acidoza lahko privede do hiperamoniemije, o kateri so poročali pri zdravljenju z zonisamidom v povezavi z encefalopatijo ali brez nje. Tveganje za hiperamoniemijo je večje pri bolnikih, ki sočasno jemljejo druga zdravila, ki lahko povzročajo hiperamoniemijo (npr. valproat), ali pri katerih so prisotne motnje ciklusa sečnine ali zmanjšana mitohondrijska aktivnost v jetrih. Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z zonisamidom pojavijo nepojasnjena letargija ali spremembe v duševnem stanju, je priporočljivo razmisliti o hiperamoniemični encefalopatiji in izmeriti koncentracijo amoniaka.

Previdnost pri uporabi zdravila Zonegran je potrebna pri odraslih bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce karboanhidraze, kot na primer topiramata ali acetazolamid, ker je na voljo premalo podatkov, da bi lahko izključili farmakodinamične interakcije (glejte tudi poglavje 4.4 Pediatrična populacija in poglavje 4.5).

#### Vročinska kap

Pojavili so se primeri zmanjšanega potenja in zvišane telesne temperature, najpogosteje pri pediatrični populaciji (glejte tudi poglavje 4.4 Pediatrična populacija za vsa opozorila). Pri zdravljenju odraslih bolnikov z zdravilom Zonegran je potrebna previdnost ob sočasnem zdravljenju z zdravili, ki zvečajo dovzetnost bolnikov za motnje, povezane z vročino. Med te spadajo zaviralci karboanhidraze in zdravila z antiholinergično aktivnostjo (glejte tudi poglavje 4.4 Pediatrična populacija).

#### Pankreatitis

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zonegran, pri katerih se pojavijo klinični znaki in simptomi pankreatitisa, je priporočljivo spremljanje ravni pankreatične lipaze in amilaze. Ob očitnem pankreatitisu in ob odsotnosti drugih očitnih razlogov je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Zonegran in začetku ustreznega zdravljenja pankreatitisa.

#### Rabdomioliza

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zonegran, pri katerih se pojavi huda mišična bolečina in/ali oslabelost v prisotnosti zvišane telesne temperature ali brez nje, je priporočljivo merjenje ravni označevalcev mišične okvare, vključno z ravnimi kreatin-kinaze in aldolaze. Če sta zvišani in ni drugih očitnih razlogov, kot na primer travma ali epileptični napad grand mal, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Zonegran in začetku ustreznega zdravljenja.

#### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem ter vsaj še mesec dni po končanem zdravljenju z zdravilom Zonegran (glejte poglavje 4.6). Ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, ne smejo uporabljati zdravila Zonegran, razen kadar je to nujno

potrebno in samo če se oceni, da možna korist upravičuje tveganje za plod. Ženske v rodni dobi, ki so se zdravile z zonisamidom, naj dobijo zdravstveni nasvet zdravnika specialista. Ženske morajo biti v celoti obveščene in razumeti možne učinke zdravila Zonegran na plod, pred začetkom zdravljenja pa se je treba z bolnico pogovoriti o njegovih nevarnostih v primerjavi s koristnimi učinki. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zonegran pri ženskah v rodni dobi je treba razmisliti o testiranju nosečnosti. Ženske, ki načrtujejo zanositev, se morajo posvetovati z zdravnikom specialistom, da se ponovno oceni zdravljenje z zdravilom Zonegran in razmisli o drugih možnostih zdravljenja pred spočetjem in pred prekinitvijo kontracepcije. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj nemudoma obvestijo svojega zdravnika, če zanosijo ali mislijo, da bi lahko bile noseče in jemljejo zdravilo Zonegran. Zdravniki, ki za zdravljenje uporabljajo zdravilo Zonegran, morajo zagotoviti, da so bolniki v celoti obveščeni o potrebi uporabe ustrezne učinkovite kontracepcije in s klinično presojo oceniti, ali so peroralni kontraceptivi ali odmerki učinkovin v peroralnih kontraceptivih ustrezni glede na klinično stanje posameznega bolnika.

### Telesna masa

Zdravilo Zonegran lahko povzroči izgubo telesne mase. V primeru, da bolnik med zdravljenjem z zdravilom Zonegran izgublja telesno maso ali pa ima premajhno telesno maso, je treba razmisliti o prehranskih dopolnilih ali povečanem vnosu hrane. V primeru znatne neželene izgube telesne mase je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Zonegran. Izguba telesne mase je lahko pri otrocih resnejša (glejte poglavje 4.4. Pediatrična populacija).

### Pediatrična populacija

Zgoraj navedeni opozorila in previdnostni ukrepi veljajo tudi za mladostnike in pediatrične bolnike. Spodaj navedeni opozorila in previdnostni ukrepi so bolj pomembni za pediatrične bolnike in mladostnike.

### *Vročinska kap in dehidracija*

#### Preprečevanje pregretja in dehidracije pri otrocih

Zdravilo Zonegran lahko povzroči, da se otroci manj znojijo in se pregrejejo. Če se to stanje pri otroku ne zdravi, lahko povzroči poškodovanje možganov in smrt. Otroci so tveganju najbolj izpostavljeni, ko je vroče.

Če otrok jemlje zdravilo Zonegran:

- Ⓢ mora ostati hladen, zlasti ob vročem vremenu;
- Ⓢ se mora izogibati pretirani telesni vadbi, zlasti ob vročem vremenu;
- Ⓢ mora piti veliko mrzle vode;
- Ⓢ ne sme jemati nobenega od naslednjih zdravil:

zaviralcev karboanhidraze (kot sta topiramid in acetazolamid) in antiholinergičnih zdravil (kot so klomipramin, hidroksizin, difenhidramin, haloperidol, imipramin in oksibutinin).

#### **ČE SE ZGODI KAR KOLI OD NASLEDNJEGA, OTROK POTREBUJE NUJNO ZDRAVNIŠKO POMOČ:**

Koža postane na otip koža zelo vroča in znojenja je zelo malo ali ga ni, ali otrok postane zmeden ali ima mišične krče ali postaneta srčni utrip ali dihanje hitrejša:

- otroka spravite na hladno in v senco,
- otrokovo kožo hladite z vodo,
- otroku dajte piti mrzlo vodo.

Pojavili so se primeri zmanjšanega potenja in zvišane telesne temperature, najpogosteje pri pediatrični populaciji. V nekaterih primerih je bila diagnosticirana vročinska kap, ki je zahtevala bolnišnično zdravljenje. Poročali so o vročinski kapi, ki je zahtevala bolnišnično zdravljenje in je povzročila smrt. Večina teh primerov se je zgodila v obdobjih toplega vremena. Zdravnik se mora z bolniki in



njihovimi skrbniki pogovoriti o možni resnosti vročinske kapi, situacijah, v katerih se lahko pojavi, in o ukrepih, ki jih je treba storiti, če se pojavijo njeni znaki ali simptomi. Bolnike ali njihove skrbnike je treba opozoriti na zadostno hidracijo ter na izogibanje izpostavljenosti visokim temperaturam in fizično napornim dejavnostim, ob upoštevanju stanja bolnika. Zdravniki, ki zdravilo predpisujejo, morajo pediatrične bolnike in njihove starše/skrbnike opozoriti na nasvete v navodilu za uporabo glede preprečevanja vročinske kapi in pregretja pri otrocih. Če se pojavijo znaki ali simptomi dehidracije, oligohidroze ali zvišane telesne temperature, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Zonegran.

Zdravilo Zonegran se pri pediatričnih bolnikih ne sme uporabljati skupaj z drugimi zdravili, zaradi katerih je bolnik bolj nagnjen k motnjam, povezanim z vročino; ta zdravila vključujejo zaviralce karboanhidraze in zdravila z antiholinergično aktivnostjo.

#### *Telesna masa*

Izguba telesne mase, ki povzroči poslabšanje splošnega stanja, in nejevanje zdravil proti epilepsiji je povezano s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Zdravilo Zonegran ni priporočeno pri pediatričnih bolnikih, ki imajo premajhno telesno maso (opredelitev v skladu s kategorijami za indeks telesne mase, prilagojen za starost, po SZO) ali zmanjšan apetit.

Incidenca zmanjšanja telesne mase je bila v vseh starostnih skupinah konsistentna (glejte poglavje 4.8); vendar je treba zaradi možne resnosti izgube telesne mase pri otrocih telesno maso pri tej populaciji spremljati. Če bolnik ne pridobiva telesne mase v skladu z ravnimi krivuljami, je treba razmisliti o uporabi prehranskih dopolnil ali zvečanem uživanju hrane ali pa zdravljenje z zdravilom Zonegran prekiniti.

Podatkov iz kliničnih študij pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 20 kg, je malo. Zato je treba otroke, stare 6 let ali več, s telesno maso, manjšo od 20 kg, zdraviti previdno. Dolgoročni učinek izgube telesne mase pri pediatrični populaciji na rast in razvoj ni znan.

#### *Metabolna acidoza*

Zdi se, da je tveganje metabolne acidoze zaradi zonisamida večje in potek težji pri pediatričnih bolnikih in mladostnikih. Pri tej populaciji je treba ustrezno oceniti in spremljati ravni bikarbonata v serumu (za vsa opozorila glejte poglavje 4.4 – Metabolna acidoza; glejte poglavje 4.8 za incidenco nizke ravni bikarbonata). Dolgoročni učinek nizkih ravni bikarbonata na rast in razvoj ni znan.

Zdravilo Zonegran se pri pediatričnih bolnikih ne sme uporabljati sočasno z drugimi zaviralci karboanhidraze, kot sta topiramata in acetazolamid (glejte poglavje 4.5).

#### *Ledvični kamni*

Pri pediatričnih bolnikih so se pojavili ledvični kamni (za vsa opozorila glejte poglavje 4.4 Ledvični kamni).

Pri nekaterih bolnikih, zlasti pri tistih, nagnjenih k nefrolitiazii, je morda tveganje za nastanek ledvičnih kamnov in z njimi povezanih znakov in simptomov, kot so na primer renalne kolike, renalne bolečine ali bolečine v ledvenem predelu, večje. Nefrolitiazia lahko trajno poškoduje ledvice.

Dejavniki tveganja za nefrolitiazio vključujejo predhodni nastanek kamnov, družinsko anamnezo nefrolitiazie in hiperkalciurijo. Nobeden od teh dejavnikov tveganja ne more zanesljivo napovedati nastanka kamnov med zdravljenjem z zonisamidom.

Tveganje za nastanek kamnov lahko zmanjšamo s pitjem večjih količin tekočin in izločanjem urina, predvsem pri ljudeh z dejavniki tveganja, ki zvečujejo dovzetnost za kamne. Po presoji zdravnika se opravi ultrazvok ledvic. Ob odkritju ledvičnih kamnov je treba uporabo zdravila Zonegran prekiniti.

#### *Okvarjeno delovanje jeter*

Pri pediatričnih bolnikih in mladostnikih so se zvišale ravni hepatobiliarnih parametrov, kot so alanin-aminotransferaza (ALT), aspartat-aminotransferaza (AST), gama-glutamilttransferaza (GGT) in bilirubin, brez doslednega vzorca opažanja vrednosti nad zgornjo mejo normalne vrednosti. Vendar pa je treba ob sumu na jetrni dogodek oceniti delovanje jeter in razmisliti o prekinitvi zdravila Zonegran.

### *Kognitivne funkcije*

Pri bolnikih z epilepsijo so poslabšanje kognitivnih funkcij povezali z osnovno boleznijo in/ali dajanjem zdravil proti epilepsiji. V študiji zonisamida, kontrolirani s placebom, izvedeni pri pediatričnih bolnikih in mladostnikih, je bil delež bolnikov z okvarjenimi kognitivnimi funkcijami številčno večji v skupini z zonisamidom v primerjavi s skupino s placebom.

### Pomožne snovi

Zdravilo Zonegran 100 mg trde kapsule vsebuje rumeno barvilo, ki se imenuje sončno rumeno FCF (E110), in rdeče barvilo, ki se imenuje alurno rdeče AC (E129), ki lahko povzročita alergijske reakcije.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Učinek zdravila Zonegran na encime citokrom P450

*In vitro* študije, v katerih so uporabili humane jetrne mikrosome, niso pokazale ali pa so pokazale nizko (<25 %) inhibicijo izoenzimov 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ali 3A4 citokroma P450 pri koncentracijah zonisamida, ki so bile dvakrat ali večkrat višje od klinično pomembnih serumskih koncentracij nevezane učinkovine. Zato ni pričakovati, da bi zdravilo Zonegran preko mehanizmov, povezanih s citokromom P450, vplival na farmakokinetiko drugih zdravil, kot je bilo *in vivo* pokazano za karbamazepin, fenitoin, etinilestradiol in desipramin.

### Možni učinki zdravila Zonegran na druga zdravila

#### *Antiepileptična zdravila*

Pri bolnikih z epilepsijo odmerjanje zdravila Zonegran v stanju dinamičnega ravnovesja ni imelo klinično pomembnih farmakokinetičnih učinkov na karbamazepin, lamotrigin, fenitoin ali natrijev valproat.

#### *Peroralni kontraceptivi*

V kliničnih študijah pri zdravih preiskovancih odmerjanje zdravila Zonegran v stanju dinamičnega ravnovesja ni imelo vpliva na serumske koncentracije etinilestradiola ali noretisterona v kombiniranem peroralnem kontraceptivu.

#### *Zaviralci karboanhidraze*

Pri odraslih bolnikih, sočasno zdravljenih z zaviralci karboanhidraze, na primer topiramatom ali acetazolamidom, moramo zdravilo Zonegran previdno uporabljati, ker ni na voljo zadostnih podatkov, da bi lahko izključili možno farmakodinamično interakcijo (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Zonegran se pri pediatričnih bolnikih ne sme uporabljati sočasno z drugimi zaviralci karboanhidraze, kot sta topiramatom in acetazolamid (glejte poglavje 4.4 Pediatrična populacija).

#### *Substrat P-gp*

Študija *in vitro* je pokazala, da je zonisamid šibek inhibitor P-gp (MDR1) z  $IC_{50}$  267  $\mu$ mol/l in da obstaja teoretična možnost, da bi zonisamid vplival na farmakokinetiko substanc, ki so substrati P-gp. Pri bolnikih, ki prejemanju tudi zdravila, ki so substrati P-gp (npr. digoksin, kinidin), je pri uvajanju ali ukinjanju zdravljenja z zonisamidom ali spreminjanju odmerka zonisamida potrebna previdnost.

### Možne interakcije med zdravili, ki vplivajo na zdravilo Zonegran

V kliničnih študijah sočasno zdravljenje z lamotriginom ni imelo očitnih učinkov na farmakokinetiko zonisamida. Kombinacija zdravila Zonegran z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo urolitiazio, lahko poveča nevarnost za nastanek ledvičnih kamnov. Zato se je treba sočasnemu jemanju teh zdravil izogibati.

Zonisamid se delno presnavlja s CYP3A4 (reduktivna cepitev) ter z N-acetil-transferazami in konjugira z glukuronsko kislino. Zato lahko substance, ki inducirajo ali inhibirajo te encime, vplivajo na farmakokinetiko zonisamida:

- encimska indukcija: izpostavljenost zonisamidu pri epileptičnih bolnikih, ki so zdravljeni z zdravili, ki inducirajo CYP3A4, kot na primer fenitoin, karbamazepin in fenobarbiton, je manjša. V primeru, ko zdravilo Zonegran dodamo obstoječi terapiji, ti učinki niso klinično pomembni. Vendar pa se lahko pojavijo spremembe v koncentraciji zonisamida v primeru ukinitve, prilagajanja ali novega uvajanja antiepileptičnih ali drugih zdravil, ki inducirajo CYP3A4, zato bo morda potrebna prilagoditev odmerka zdravila Zonegran. Rifampicin je močan induktor CYP3A4. V primeru, da je potrebno sočasno jemanje zdravil, je treba bolnika skrbno spremljati in odmerek zdravila Zonegran ali ostalih substratov CYP3A4 primerno prilagoditi;
- zaviranje CYP3A4: Glede na klinične podatke znani specifični ali nespecifični zaviralci CYP3A4 nimajo klinično pomembnih učinkov na farmakokinetične parametre izpostavljenosti zonisamidu. Odmerjanje v stanju dinamičnega ravnovesja tako ketokonazola (400 mg/dan) kot cimetidina (1200 mg/dan) ni imelo klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko enkratnega odmerka zonisamida pri zdravih preiskovancih. Zato prilagajanje odmerka zonisamida pri sočasnem zdravljenju z znanimi zaviralci CYP3A4 ni potrebno.

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Zonegran in en mesec po njem.

Ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, ne smejo uporabljati zdravila Zonegran, razen kadar je to nedvomno potrebno in samo če se oceni, da možne koristi opravičujejo tveganje za plod. Ženskam v rodni dobi, zdravljenih z zonisamidom, mora svetovati zdravnik specialist. Ženske morajo biti v celoti obveščene in razumeti možne učinke zdravila Zonegran na plod, pred začetkom zdravljenja pa se je treba z bolnico pogovoriti o teh tveganjih v povezavi s koristmi. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zonegran pri ženskah v rodni dobi je treba razmisliti o testiranju nosečnosti. Ženske, ki načrtujejo zanositev, se morajo posvetovati z zdravnikom specialistom, da se ponovno oceni zdravljenje z zonisamidom in razmisli o drugih možnostih zdravljenja pred spočetjem in pred prekinitvijo kontracepcije.

Kot pri vseh drugih antiepileptikih se je treba nenadni prekinitvi uporabe zonisamida izogniti, saj lahko to povzroči izbruh napadov, ki imajo lahko resne posledice za žensko in nerojenega otroka. Pri otrocih mater, zdravljenih z antiepileptiki, se tveganje za prirojene okvare zveča za dva do trikrat. Najpogosteje poročajo o zajčji ustnici, kardiovaskularnih malformacijah in okvarah nevralne cevi. Antiepileptično zdravljenje z več zdravili je lahko povezano z večjim tveganjem za prirojene okvare kot monoterapija.

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Zonegran pri nosečnicah je malo. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Pri ljudeh možno tveganje za večje prirojene malformacije in razvojne motnje živčevja niso znane.

Izsledki študije izvedene na podlagi podatkov iz registra kažejo na povečanje deleža otrok z majhno porodno telesno maso, nedonošenčkov ali dojenčkov, ki so se rodili majhni za svojo gestacijsko starost. Ta povečanja so od približno 5 % do 8 % za majhno porodno telesno maso, od približno 8 %

do 10 % za nedonošenost ali od približno 7 % do 12 % za dojenčke, ki so se rodili majhni za svojo gestacijsko starost, v primerjavi z materami, zdravljenimi z monoterapijo z lamotriginom.

Uporaba zdravila Zonegran med nosečnostjo ni dovoljena, razen kadar je to nujno potrebno in samo če se oceni, da možna korist upravičuje tveganje za plod. Če se zdravilo Zonegran predpiše v nosečnosti, je treba bolnico obvestiti o vseh možnih tveganjih za plod; svetujeta se uporaba najmanjšega še učinkovitega odmerka in skrbno spremljanje.

#### Dojenje

Zonisamid se izloča v materino mleko. Koncentracije v materinem mleku so podobne tistim v plazmi pri materi. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Zonegran. Zaradi dolgega zadrževanja zonisamida v telesu se z dojenjem ne sme spet začeti prej kot mesec dni po prenehanju zdravljenja z zdravilom Zonegran.

#### Plodnost

Ni kliničnih podatkov o vplivu zonisamida na plodnost pri ljudeh. Študije na živalih so pokazale spremembe v parametrih plodnosti (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Ker pa nekateri bolniki lahko občutijo zaspanost ali težave s koncentracijo, predvsem v začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka, je treba bolnike opozoriti, da morajo biti previdni med aktivnostmi, ki zahtevajo visoko stopnjo zbranosti, npr. vožnja ali upravljanje strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

V kliničnih študijah je zdravilo Zonegran jemalo več kot 1.200 bolnikov, več kot 400 jih je zdravilo Zonegran jemalo najmanj eno leto. Poleg tega obstajajo obširne postmarketinške izkušnje z zonisamidom na Japonskem od leta 1989 in v ZDA od leta 2000.

Treba se je zavedati, da je zdravilo Zonegran derivat benzisoksazola, ki vsebuje sulfonamidno skupino. Z zdravili, ki vsebujejo sulfonamidno skupino, so povezani resni neželeni učinki imunskega izvora, ki vključujejo izpuščaj, alergijske reakcije in večje hematološke motnje, vključno z aplastično anemijo, ki so zelo redko lahko usodni (glejte poglavje 4.4).

Najpogostejše neželene reakcije v kontroliranih študijah adjuvantnega zdravljenja so bile somnolenca, omotica in anoreksija. Neželeni učinki, ki so jih v randomiziranem, kontroliranem preskušanju, v katerem so primerjali zonisamid s karbamazepinom s podaljšanim sproščanjem, najpogosteje opazili, so bili znižanje bikarbonata, zmanjšanje apetita in zmanjšanje telesne mase. Incidenca znatno nenormalno znižanega serumskega bikarbonata (znižanje na manj kot 17 mEq/l in za več kot 5 mEq/l) je bila 3,8 %. Incidenca znatnega zmanjšanja telesne mase za 20 % ali več je bila 0,7 %.

#### Neželeni učinki v obliki preglednice

Neželene reakcije, povezane z zdravilom Zonegran, ugotovljene v kliničnih študijah in postmarketinškem nadzoru, so navedene spodaj. Pogostost je opredeljena po sledeči shemi:

zelo pogosti	≥ 1/10
pogosti	≥ 1/100 do < 1/10
občasni	≥ 1/1.000 do < 1/100
redki	≥ 1/10.000 do < 1/1.000
zelo redki	< 1/10.000

neznana

ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

**Preglednica 4 Neželeni učinki, povezani z zdravilom Zonegran, iz kliničnih študij adjuvantnega zdravljenja in opazovanja v času trženja zdravila**

<b>Organski sistem (po MedDRA klasifikaciji)</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Zelo redki</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>			pljučnica okužba sečil	
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>		ekhimoza		agranulocitoza aplastična anemija levkocitoza levkopenija limfadenopatija pancitopenija trombocitopenija
<b>Bolezni imunskega sistema</b>		hipersenzitivnost		preobčutljivostni sindrom zaradi zdravila kožni izpuščaj z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	anoreksija		hipokaliemija	metabolna acidoza renalna tubulna acidoza
<b>Psihiatrične motnje</b>	agitiranost razdražljivost zmedenost depresija	čustvena labilnost anksioznost nespečnost psihotične motnje	jeza agresivnost samomorilne misli poskus samomora	halucinacije
<b>Bolezni živčevja</b>	ataksija omotica okrnjene spominske sposobnosti somnia	bradifrenija motnje pozornosti nistagmus parestezije motnje govora tremor	konvulzije	amnezija koma epileptični napad grand mal miastenjski sindrom nevroleptični maligni sindrom epileptični status
<b>Očesne bolezni</b>	diplopija			glavkom zaprtega zakotja bolečine v očeh miopija zamegljen vid zmanjšana ostrina vida
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>				dispneja aspiracijska pljučnica motnje dihanja preobčutljivostni pnevmonitis

Organski sistem (po MedDRA klasifikaciji)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Zelo redki
Bolezni prebavil		bolečina v trebuhu konstipacija diareja dispepsija navzea	bruhanje	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			holecistitis holelitiaza	hepatocelularna poškodba
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj pruritus alopecija		anhidroza multiformni eritem Stevens-Johnsonov sindrom toksična epidermalna nekroliza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				rabdomioliza
Bolezni sečil		nefrolitiaza	kamni v sečilih	hidronefroza ledvična odpoved nenormalnosti urina
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost gripi podobna bolezen pireksija periferni edem		
Preiskave	znižan bikarbonat	zmanjšanje telesne mase		zvišanje kreatin-kinaze v krvi zvišanje kreatinina v krvi zvišanje uree v krvi nenormalni jetrni testi
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih				vročinska kap

Poleg tega so se pri bolnikih, ki so jemali Zonegran, pojavili posamezni primeri nenadne nepojasnjene smrti pri bolnikih z epilepsijo (SUDEP – “*Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients*”).

**Preglednica 5 Neželeni učinki, ki so jih v randomiziranem, kontroliranem preskušanju monoterapije, v katerem so primerjali zonisamid s karbamazepinom s podaljšanim sproščanjem**

Organski sistem (terminologija MedDRA†)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Infekcijske in parazitske bolezni			okužba sečil pljučnica
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			levkopenija trombocitopenija
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit	hipokaliemija

<b>Organski sistem</b> (terminologija MedDRA†)	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>
<b>Psihiatrične motnje</b>		agitiranost depresija nespečnost nihanje razpoloženja anksioznost	stanje zmedenosti akutna psihoza agresivnost samomorilne misli halucinacije
<b>Bolezni živčevja</b>		ataksija omotica okrnjene spominske sposobnosti zaspanost bradifrenija motnje pozornosti parestezije	nistagmus motnje govora tremor konvulzije
<b>Očesne bolezni</b>		dvojni vid	
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>			motnje dihanja
<b>Bolezni prebavil</b>		zaprtje driska dispepsija navzea bruhanje	bolečina v trebuhu
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			akutni holecistitis
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		izpuščaj	pruritus ekhimoza
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		utrujenost pireksija razdražljivost	
<b>Preiskave</b>	znižan bikarbonat	zmanjšanje telesne mase zvišanje kreatin-kinaze v krvi zvišanje alanin- aminotransferaze zvišanje aspartat- aminotransferaze	nenormalne preiskave urina

† Različica MedDRA 13.1

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov:

#### *Starejši bolniki*

Analiza združenih podatkov o varnosti pri 95 starejših osebah je pokazala relativno veliko pogostnost perifernega edema in pruritusa v primerjavi z odraslo populacijo.

Pregled podatkov iz obdobja trženja kaže, da sta pri bolnikih, starih 65 let ali več, naslednja neželena učinka pogostejša kot pri splošni populaciji: Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in z zdravili povzročen sindrom preobčutljivosti (DIHS – Drug Induced Hypersensitivity syndrome).

#### *Pediatrična populacija*

Profil neželenih učinkov zonisamida pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 17 let, v kliničnih študijah, kontroliranih s placebom, je bil enak kot pri odraslih. Med 465 bolniki v podatkovni bazi za varnost pri pediatrični populaciji (vključno s še 67 bolniki iz faze podaljšanega kontroliranega kliničnega preskušanja) je umrlo 7 bolnikov (1,5 %; 14,6/1.000 oseb-let): 2 primera epileptičnega statusa, od

katerih je bil eden povezan s hudo izgubo telesne mase (10 % v 3 mesecih) pri bolniku s premajhno telesno maso, ki nato ni jemal zdravil; 1 primer poškodbe glave/hematoma, 4 umrli bolniki pa so imeli že od prej funkcijske nevrološke izpade zaradi različnih vzrokov (2 primera sepse zaradi pljučnice/odpovedi organov, 1 primer SUDEP in 1 poškodba glave). Skupaj 70,4 % pediatričnih bolnikov, ki so prejeli zonisamid v kontrolirani študiji ali odprtem podaljšku študije, je imelo zaradi zdravljenja vsaj eno izmerjeno vrednost bikarbonata nižjo od 22 mmol/l. Tudi trajanje nizkih izmerjenih ravni bikarbonata je bilo dolgo (mediana 188 dni).

Združena analiza podatkov o varnosti pri 420 pediatričnih bolnikih, od katerih je bilo 183 bolnikov starih 6 do 11 let in 237 bolnikov 12 do 16 let, s povprečnim trajanjem izpostavljenosti približno 12 mesecev, je pokazala relativno večjo pogostnost poročanja o pljučnici, dehidraciji, zmanjšanem znojenju, nenormalnih testih delovanja jeter, vnetju srednjega ušesa, faringitisu, sinusitisu in okužbi zgornjih dihal, kašlju, epistaksi in rinitisu, bolečinah v trebuhu, bruhanju, izpuščaju, ekcemu in zvišani telesni temperaturi v primerjavi z odraslo populacijo (zlasti za osebe, stare manj kot 12 let), pogostnost amnezije, zvišanja kreatinina, limfadenopatije in trombocitopenije pa je bila majhna. Pogostnost zmanjšanja telesne mase za 10 % ali več je bila 10,7 % (glejte poglavje 4.4). V nekaterih primerih zmanjšanja telesne mase je prišlo tudi do zakasnitve pri prehodu na naslednjo stopnjo po Tannerju in zorenju kosti.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Znani so primeri slučajnega in namernega prevelikega odmerjanja pri odraslih in pediatričnih bolnikih. V nekaj primerih je bilo preveliko odmerjanje asimptomatsko, zlasti pri tistih, kjer se je takoj pojavilo bruhanje ali pa je bilo takoj izvedeno izpiranje želodca. Pri drugih pa so se po prevelikem odmerjanju pojavili simptomi, kot na primer somnolenca, navzea, gastritis, nistagmus, mioklonus, koma, bradikardija, zmanjšana ledvična funkcija, hipotenzija in depresija dihanja. Pri bolniku, ki je zaužil prevelik odmerek zdravila Zonegran in klonazepam, se je po približno 31 urah pojavila zelo visoka plazemska koncentracija zonisamida (100,1 µg/ml). Bolnik je postal komatozen, pojavila se je depresija dihanja, vendar se je po petih dneh prebudil iz kome in ni imel posledic.

#### Zdravljenje

Za preveliko odmerjanje zdravila Zonegran ni na voljo specifičnega antidota. Po sumu na nedavno preveliko odmerjanje je indicirano izpiranje želodca ali induciranje bruhanja ob običajni zaščiti dihalne poti. Indicirana je splošna podporna terapija, vključno s pogostim spremljanjem vitalnih znakov, in skrbno opazovanje. Zonisamid ima dolgo razpolovno dobo izločanja, zato njegovi učinki lahko vztrajajo. Čeprav hemodializa ni bila formalno preizkušena kot zdravljenje za preveliko odmerjanje, zmanjša plazemsko koncentracijo zonisamida pri bolnikih z zmanjšano ledvično funkcijo, zato jo lahko uporabimo kot zdravljenje prevelikega odmerjanja, če je to klinično indicirano.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Antiepileptiki, drugi antiepileptiki, oznaka ATC: N03AX15

Zonisamid je derivat benzisoksazola. Je antiepileptično zdravilo s šibko karboanhidrazno aktivnostjo *in vitro*. Kemijsko ni soroden drugim antiepileptičnim zdravilom.



## Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja zonisamida še ni popolnoma raziskan, vendar pa verjetno deluje na napetostno odvisne natrijeve in kalcijeve kanalčke in s tem prepreči sinhronizirano proženje nevronov. S tem zmanjšuje širjenje epileptičnih izbruhov in zmanjša posledično epileptično aktivnost. Zonisamid ima tudi modulatorni učinek na nevronske inhibicije, posredovano z GABA.

## Farmakodinamični učinki

Antikonvulzivna aktivnost zonisamida je bila ocenjena v več modelih in na več vrstah tako z induciranimi kot prirojenimi epileptičnimi napadi. V teh modelih je zonisamid deloval kot antiepileptik širokega spektra. Zonisamid prepreči maksimalne, z elektrošokom povzročene epileptične napade, ter zmanjša širjenje epileptičnega napada, vključno s propagacijo epileptičnega napada iz korteksa na subkortikalne strukture, in preprečuje epileptogeno žariščno aktivnost. Za razliko od fenitoina in karbamazepina zonisamid deluje predvsem na epileptične napade, ki imajo izvor v korteksu.

## Klinična učinkovitost in varnost

### Monoterapija pri parcialnih epileptičnih napadih s sekundarno generalizacijo ali brez nje

Učinkovitost zonisamida kot monoterapije so dokazali v dvojno slepi primerjavi neinferiornosti z vzporednimi skupinami s karbamazepinom s podaljšanim sproščanjem pri 583 odraslih osebah z na novo diagnosticiranimi parcialnimi epileptičnimi napadi s sekundarno generaliziranimi tonično-klonični napadi ali brez njih. Osebe so bile randomizirane v skupini s karbamazepinom in zonisamidom in so zdravilo glede na odziv prejemale do 24 mesecev. Osebe so bile titrirane na začetni ciljni odmerek 600 mg karbamazepina ali 300 mg zonisamida. Osebe, ki so imele epileptični napad, so bile titrirane na naslednji ciljni odmerek, tj. 800 mg karbamazepina ali 400 mg zonisamida. Osebe, ki so imele še en epileptični napad, so bile titrirane na največji ciljni odmerek 1200 mg karbamazepina ali 500 mg zonisamida. Osebe, ki 26 tednov s ciljnimi odmerki niso imele epileptičnega napada, so s tem odmerkom nadaljevale še 26 tednov.

Glavni izidi te študije so predstavljeni v tej preglednici:

### **Preglednica 6 Rezultati učinkovitosti za študijo monoterapije 310**

	<b>zonisamid</b>	<b>karbamazepin</b>		
n (populacija ITT)	281	300		
<b>Šest mesecev brez epileptičnega napada</b>			razl.	IZ <sub>95-%</sub>
Populacija PP*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 % ; 3,1 %
Populacija ITT	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 % ; 1,4 %
≤ 4 epileptični napadi med 3-mesečnim izhodiščnim obdobjem	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 % ; 3,7 %
> 4 epileptični napadi med 3-mesečnim izhodiščnim obdobjem	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 % ; 5,6 %

	<b>zonisamid</b>	<b>karbamazepin</b>		
n (populacija ITT)	281	300		
<b>Dvanajst mesecev brez epileptičnega napada</b>				
Populacija PP	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	- 17,2 % ; 1,5 %
Populacija ITT	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	- 16,1 % ; 0,7 %
≤ 4 epileptični napadi med 3-mesečnim izhodiščnim obdobjem	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 % ; 1,3 %
> 4 epileptični napadi med 3-mesečnim izhodiščnim obdobjem	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 % ; 17,4 %
<b>Podtip epileptičnega napada (6 mesecev brez epileptičnega napada – populacija PP)</b>				
Vsi parcialni	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 % ; 0,0 %
Preprosti parcialni	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 % ; 14,7 %
Kompleksni parcialni	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 % ; -5,9 %
Vsi generalizirani tonično-klonični	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 % ; 6,0 %
Sekundarni tonično-klonični	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 % ; 7,1 %
Generalizirani tonično-klonični	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 % ; 10,5 %

PP = populacija po protokolu; ITT = populacija z namenom zdravljenja

\*Primarni opazovani dogodki

Adjuvantno zdravljenje parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih bolnikih

Pri odraslih je bila učinkovitost zdravila Zonegran prikazana v štirih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah, ki so trajale do 24 tednov z odmerjanjem enkrat ali dvakrat na dan. Te študije kažejo, da je srednje znižanje pogostosti parcialnih epileptičnih napadov povezano z odmerkom zdravila Zonegran. Trajna učinkovitost je dosežena pri odmerkih od 300 do 500 mg na dan.

Pediatrična populacija

Adjuvantno zdravljenje pri zdravljenju parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje, pri mladostnikih in pediatričnih bolnikih (starih 6 let ali več)

Pri pediatričnih bolnikih (starih 6 let ali več) so učinkovitost dokazali v dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji z zonisamidom, v katero je bilo vključenih 207 bolnikov, ki se je zdravilo do 24 tednov. Pri 50 % bolnikov, zdravljenih z zonisamidom, in pri 31 % bolnikov, ki so prejeli placebo, so v 12-tedenskem obdobju s stabilnim odmerkom opazili 50-odstotno ali večje zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov.

Specifične težave glede varnosti, ki so jih opazili v študijah pri pediatrični populaciji, so bile: zmanjšanje apetita in izguba telesne mase, znižanje ravni bikarbonata, povečano tveganje za ledvične kamne in dehidracija. Vsi neželeni učinki, še zlasti izguba telesne mase, imajo lahko škodljiv vpliv na

rast in razvoj ter povzročijo splošno krhanje zdravja. Na splošno so podatki o učinku na dolgoročno rast in razvoj omejeni.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Zonisamid se po peroralnem dajanju skoraj popolnoma absorbira in doseže vrh serumskih ali plazemskih koncentracij po dveh do petih urah. Presnova pri prvem prehodu naj bi bila zanemarljiva, absolutna biološka uporabnost je približno 100 %. Na peroralno biološka uporabnost hrana ne vpliva, čeprav so najvišje plazemske in serumske koncentracije dosežene kasneje.

Vrednosti AUC in  $C_{max}$  za zonisamid se po enkratnem odmerku v intervalu od 100 do 800 mg in po večkratnem odmerku v intervalu od 100 do 400 mg enkrat na dan zvišujeta skoraj linearno. Povečanje v stanju dinamičnega ravnovesja je bilo nekoliko večje, kot bi bilo pričakovati na osnovi odmerka, verjetno zaradi saturabilne vezave zonisamida na eritrocite. Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo v trinajstih dneh. Po enkratnem odmerjanju je akumulacija nekoliko večja od pričakovane.

### Porazdelitev

Zonisamid se v 40 – 50 % veže za humane plazemske proteine. *In vitro* študije so pokazale, da prisotnost drugih antiepileptičnih zdravil (npr. fenitoina, fenobarbitona, karbamazepina in natrijevega valproata) ne vpliva na vezavo na proteine. Navidezni volumen porazdelitve pri odraslih je med 1,1 - 1,7 l/kg, kar kaže na to, da se zonisamid obsežno porazdeljuje v tkiva. Razmerje eritrocit/plazma je pri nižjih koncentracijah okoli 15 ter pri višjih okoli 3.

### Biotransformacija

Zonisamid se presnavlja predvsem prek redukcijske cepitve obroča benzisoksazola izhodiščnega zdravila s CYP3A4, pri čemer nastane 2-sulfamoilacetilfenol (SMAP), pa tudi z N-acetilacijo. Izhodiščno zdravilo in SMAP se lahko dodatno glukuronidirata. Presnovki, ki jih ni možno zaslediti v plazmi, nimajo antikonvulzivne aktivnosti. Ni dokazano, da zonisamid inducira lastno presnovo.

### Izločanje

Navidezni očistek zonisamida v stanju dinamičnega ravnovesja po peroralnem dajanju je 0,70 l/h, končni razpolovni čas izločanja v odsotnosti induktorjev CYP3A4 pa približno 60 ur. Razpolovni čas izločanja ni bil odvisen od odmerka in ponavljajoče se dajanje nanj ni vplivalo. Fluktuacije serumske ali plazemske koncentracije v intervalu odmerjanja so majhne (< 30 %). Presnovki zonisamida in nespremenjeno zdravilo se pretežno izločajo z urinom. Ledvični očistek nespremenjenega zonisamida je relativno majhen (približno 3,5 ml/min), približno 15 – 30 % odmerka se iz telesa izloči nespremenjenega.

### Linearnost/nelinearnost

Izpostavljenost zonisamidu s časom narašča, dokler ni po približno 8 tednih doseženo stanje dinamičnega ravnovesja. Ko primerjamo enako raven odmerka, imajo preiskovanci z večjo telesno maso nižje serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja, vendar pa je ta učinek relativno skromen. Starost ( $\geq 12$  let) in spol, po prilagoditvi odmerkov zaradi telesne mase, nimata očitnih učinkov na izpostavljenost zonisamidu pri epileptičnih bolnikih med odmerjanjem v stanju dinamičnega ravnovesja. Potrebe za prilagoditev odmerka ni pri nobenih AEZ, vključno z induktorji CYP3A4.

### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Zonisamid zmanjšuje 28-dnevno povprečno pogostnost epileptičnih napadov, zmanjšanje pa je sorazmerno (log-linearno) povprečnim koncentracijam zonisamida.

### *Posebne skupine bolnikov*

*Pri bolnikih z ledvično okvaro* je ledvični očistek enkratnega odmerka zonisamida pozitivno koreliral z očistkom kreatinina. Plazemska AUC zonisamida se je pri bolnikih z očistkom kreatinina <20 ml/min povečala za 35 % (glejte tudi poglavje 4.2).

*Bolniki z jetrno okvaro:* Farmakokinetike zonisamida pri bolnikih z jetrno okvaro niso ustrezno raziskali.

*Starejši:* Med mladimi (starimi 21 – 40 let) in starejšimi (65 – 75 let) ni opaznih klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki.

*Otroci in mladostniki (5 – 18 let):* Omejeni podatki kažejo, da je farmakokinetika pri otrocih in mladostnikih v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerkih 1, 7 ali 12 mg/kg na dan v deljenih odmerkih podobna kot pri odraslih po prilagoditvi glede na telesno maso.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Pri psih, ki so bili izpostavljeni podobnim koncentracijam kot v klinični uporabi, ne pa tudi v kliničnih študijah, so opazili spremembe na jetrih (povečanje, temnorjavo obarvanje, rahlo povečanje hepatocitov s koncentričnimi lamelarnimi telesci v citoplazmi ter citoplazemska vakuolizacija), povezane s povečano presnovo.

Zonisamid ni genotoksičen in nima kancerogenega potenciala.

Zonisamid je povzročil razvojne nepravilnosti pri miših, podganah in psih, pri opicah je povzročil smrt zarodka, če je bil dan v času organogeneze v odmerkih in koncentracijah v materini plazmi, podobnimi ali nižjimi, kot so terapevtske koncentracije pri ljudeh.

V študiji peroralne toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri podganjih mladičih pri ravneh izpostavljenosti, podobnih tistim, ki so jih opazili pri pediatričnih bolnikih pri največjem priporočenem odmerku, so opazili zmanjšanje telesne mase in spremembe ledvične histopatologije in kliničnih patoloških parametrov ter spremembe v vedenju. Spremembe ledvične histopatologije in kliničnih patoloških parametrov so pripisali inhibiciji karboanhidraze, ki jo povzroča zonisamid. Učinki na tej ravni odmerka so bili reverzibilni v obdobju okrevanja. Pri višjih ravneh odmerka (2-3-kratna sistemska izpostavljenost v primerjavi s terapevtsko izpostavljenostjo) so bili ledvični histopatološki učinki resnejši in le delno reverzibilni. Večina neželenih učinkov, ki so jih opazili pri podganjih mladičih, je bila podobna tistim, ki so jih opazili v študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih zonisamida pri odraslih podganah, vendar so renalne tubulne hialinske kapljice in tranzicijsko hiperplazijo opazili le v študiji pri mladičih. Pri teh višjih ravneh odmerkov se je pri podganjih mladičih pokazala upočasnitev parametrov rasti, učenja in razvoja. Menili so, da so ti učinki verjetno povezani z zmanjšano telesno maso in večjimi farmakološkimi učinki zonisamida pri največjem toleriranem odmerku.

Pri podganah so opazili zmanjšano število rumenih telesc in vsaditvenih mest pri ravneh izpostavljenosti, enakih največjemu terapevtskemu odmerku pri ljudeh; pri trikrat večjih izpostavljenostih so opazili neredne estrusne cikle in manjše število živih zarodkov.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza

hidrogenirano rastlinsko olje (sojino)

natrijev lavrilsulfat

### Ovojnica kapsule

želatina

titanov dioksid (E171)

alurno rdeče AC (E129)

sončno rumeno FCF (E110)

šelak

propilenglikol

kalijev hidroksid

črni železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

PVC/PVDC/aluminijasti pretisni omoti, škatle z 28, 56, 84, 98 in 196 trdimi kapsulami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 10/03/2005

Datum zadnjega podaljšanja: 21/12/2009

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

<V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.>

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- o na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- o ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).



**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ZUNANJA OVOJNINA**

**1. IME ZDRAVILA**

Zonegran 25 mg trde kapsule  
zonisamid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 25 mg zonisamida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Hidrogenirano rastlinsko olje (sojino).

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 trdih kapsul  
28 trdih kapsul  
56 trdih kapsul  
84 trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Zonegran 25 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**Pretisni omot**

**1. IME ZDRAVILA**

Zonegran 25 mg trde kapsule  
zonisamid

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Amdipharm

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ZUNANJA OVOJNINA**

**1. IME ZDRAVILA**

Zonegran 50 mg trde kapsule  
zonisamid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 50 mg zonisamida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Hidrogenirano rastlinsko olje (sojino).

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 trdih kapsul  
28 trdih kapsul  
56 trdih kapsul  
84 trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Zonegran 50 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**Pretisni omot**

**1. IME ZDRAVILA**

Zonegran 50 mg trde kapsule  
zonisamid

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Amdipharm

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**5. DRUGI PODATKI**



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Zonegran 100 mg trde kapsule  
zonisamid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg zonisamida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi hidrogenirano rastlinsko olje (sojino), barvili sončno rumeno FCF (E110) in alurno rdeče AC (E129). Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 trdih kapsul  
56 trdih kapsul  
84 trdih kapsul  
98 trdih kapsul  
196 trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Zonegran 100 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**Pretisni omot**

**1. IME ZDRAVILA**

Zonegran 100 mg trde kapsule  
zonisamid

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Amdipharm

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### **Zonegran 25 mg trde kapsule Zonegran 50 mg trde kapsule Zonegran 100 mg trde kapsule zonisamid**

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Zonegran in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zonegran
3. Kako jemati zdravilo Zonegran
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zonegran
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Zonegran in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Zonegran vsebuje učinkovino zonisamid in se uporablja kot antiepileptično zdravilo.

Zdravilo Zonegran se uporablja za zdravljenje epileptičnih napadov, ki prizadenejo del možganov (parcialni napadi), tem pa lahko sledi napad, ki prizadene vse možgane (sekundarna generalizacija), lahko pa tudi ne.

Zdravilo Zonegran se lahko uporablja:

- kot samostojno zdravilo za zdravljenje epileptičnih napadov pri odraslih,
- z drugimi antiepileptiki za zdravljenje epileptičnih napadov pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let ali več.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zonegran**

##### **Ne jemljite zdravila Zonegran**

- če ste alergični na zonisamid ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste alergični na druga sulfonamidna zdravila, kot so na primer: sulfonamidni antibiotiki, tiazidni diuretiki in sulfonilurea (zdravilo za sladkorno bolezen),
- če ste alergični na arašide ali sojo, ne jemljite tega zdravila.

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Zdravilo Zonegran pripada skupini zdravil (sulfonamidi), ki lahko povzročajo hude alergijske reakcije, hude kožne izpuščaje in bolezni krvi, ki zelo redko lahko povzročijo smrt (glejte poglavje 4, Možni neželeni učinki).

**V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Zonegran se pojavljajo resni izpuščaji, vključno s primeri Stevens-Johnsonovega sindroma.**

Uporaba zdravila Zonegran lahko povzroči visoke koncentracije amoniaka v krvi, kar lahko privede do spremenjenega delovanja možganov, zlasti če jemljete tudi druga zdravila, ki lahko povečajo koncentracijo amoniaka (na primer valproat), imate genetsko motnjo, ki povzroča prekomerno kopičenje amoniaka v telesu (motnje ciklusa sečnine), ali težave z jetri. Če postanete neobičajno zaspani ali zmedeni, se nemudoma obrnite na svojega zdravnika.

Pred začetkom jemanja zdravila Zonegran se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste mlajši kot 12 let, saj je pri vas morda večje tveganje za *zmanjšano znojenje, vročinsko kap, pljučnico in težave z jetri*. Če ste mlajši od 6 let, zdravilo Zonegran za vas ni priporočljivo;
- če ste starejši, ker bo vaš odmerek zdravila Zonegran morda potrebno prilagoditi in ker se utegnejo med jemanjem zdravila Zonegran pogosteje pojaviti alergijska reakcija, hud kožni izpuščaj, oteklost stopal in nog ter srbenje (glejte poglavje 4, Možni neželeni učinki);
- če imate težave z jetri, ker bo vaš odmerek zdravila Zonegran morda potrebno prilagoditi;
- če imate težave z očmi, na primer glavkom;
- če imate težave z ledvicami, ker bo vaš odmerek zdravila Zonegran morda potrebno prilagoditi;
- če ste že prej imeli ledvične kamne, ker ste mogoče v večji nevarnosti za pojav novih ledvičnih kamnov. **Zmanjšajte nevarnost za ledvične kamne s pitjem zadostnih količin vode;**
- če živite ali dopustujete v kraju, kjer je vreme toplo. Mogoče se boste zaradi zdravila Zonegran manj znojili, zaradi česar se vam lahko zviša telesna temperatura. **Zmanjšajte nevarnost pregretja telesa z uživanjem zadostne količine vode in zadrževanjem v hladnejšem okolju;**
- če imate premajhno telesno maso ali če ste zelo shujšali, ker je mogoče, da boste zaradi zdravila Zonegran še bolj shujšali. O tem obvestite svojega zdravnika, ker bo mogoče to treba spremljati.
- če ste noseči ali lahko zanosite (za več informacij glejte poglavje "Nosečnost, dojenje in plodnost").

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas, to povejte zdravniku, preden začnete jemati zdravilo Zonegran.

### Otroci in mladostniki

Z zdravnikom se posvetujte o naslednjih tveganjih:

#### Preprečevanje pregretja in dehidracije pri otrocih

Zdravilo Zonegran lahko povzroči, da se vaš otrok manj znoji in se pregreje. Če se to stanje pri otroku ne zdravi, lahko povzroči poškodovanje možganov in smrt. Otroci so tveganju najbolj izpostavljeni, ko je vroče.

Če vaš otrok jemlje zdravilo Zonegran:

- ⑩ mora ostati hladen, zlasti ob vročem vremenu;
- ⑩ se mora izogibati pretirani telesni vadbi, zlasti ob vročem vremenu;
- ⑩ mu dajte piti veliko hladne vode,
- ⑩ ne sme jemati nobenega od naslednjih zdravil:

zaviralcev karboanhidraze (kot sta topiramid in acetazolamid) in antiholinergičnih zdravil (kot so klomipramin, hidrokiszin, difenhidramin, haloperidol, imipramin in oksibutin).

Če postane koža vašega otroka na otip zelo vroča in je znojenja zelo malo ali ga ni, ali otrok postane zmeden ali ima mišične krče ali postaneta srčni utrip ali dihanje hitrejša:

- otroka spravite na hladno in v senco,
- otrokovo kožo hladite s hladno (ne mrzlo) vodo,
- otroku dajte piti mrzlo vodo,
- poiščite nujno zdravniško pomoč.

- Telesna masa: vsak mesec spremljajte telesno maso svojega otroka in pojdite k zdravniku takoj, ko lahko, če otrok ne pridobiva ustreznega telesnega mase. Zdravilo Zonegran ni priporočljivo za

otroke, ki imajo premajhno telesno maso ali imajo slab apetit, pri tistih, ki tehtajo manj kot 20 kg, pa ga je treba uporabljati previdno.

- Zvišana raven kisline v krvi in ledvični kamni: Ta tveganja zmanjšajte tako, da zagotovite, da otrok pije dovolj vode in da ne jemlje drugih zdravil, ki bi lahko povzročila ledvične kamne (glejte Druga zdravila). Vaš zdravnik bo spremljal ravni bikarbonata v krvi in ledvice vašega otroka (glejte tudi poglavje 4).

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 6 let, saj za to starostno skupino ni znano, ali so morebitne koristi večje od tveganj.

### **Druga zdravila in zdravilo Zonegran**

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

- Zdravilo Zonegran je treba pri odraslih previdno uporabljati, kadar se jemlje skupaj z zdravili, ki lahko povzročajo ledvične kamne, na primer s topiramatom ali acetazolamidom. Pri otrocih se ta kombinacija ne priporoča.
- Zdravilo Zonegran bi pri vas lahko zvišalo koncentracijo nekaterih zdravil v krvi, na primer digoksina in kinidina, zato bo mogoče treba zmanjšati njihov odmerek.
- Druga zdravila, na primer fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton in rifampicin, lahko zmanjšajo koncentracijo zdravila Zonegran v vaši krvi, zato bo mogoče treba prilagoditi odmerek zdravila Zonegran, ki ga jemljete.

### **Zdravilo Zonegran skupaj s hrano in pijačo**

Zdravilo Zonegran se lahko jemlje skupaj s hrano in pijačo ali brez njih.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Če ste ženska v rodni dobi, morate uporabljati primerno obliko kontracepcije med zdravljenjem in še mesec dni po končanem zdravljenju z zdravilom Zonegran.

Če načrtujete nosečnost se, preden prenehate s kontracepcijo in preden zanosite, pogovorite s svojim zdravnikom o možnosti, da bi prešli na druga primerna zdravljenja. Če ste že noseči ali mislite, da bi lahko bili noseči, o tem takoj obvestite svojega zdravnika. Ne prenehajte zdravljenja, ne da bi se pred tem posvetovali z zdravnikom.

Med nosečnostjo lahko jemljete zdravilo Zonegran le v primeru, da vam je tako svetoval zdravnik. Raziskave so pokazale, da je pri otrocih žensk, ki jemljejo antiepileptična zdravila, tveganje prirojenih okvar zvečano. Tveganje za okvare ob rojstvu ali nevrorazvojne motnje (motnje, ki vplivajo na razvoj živčevja) pri vašem otroku ob jemanju zdravila Zonergan med nosečnostjo ni znano. Študija je pokazala, da so otroci mater, ki so med nosečnostjo uporabljale zonisamid, manjši kot je pričakovano za njihovo starost ob rojstvu, v primerjavi z otroci mater, ki so se med nosečnostjo zdravile z monoterapijo z lamotriginom. Prepričajte se, da ste o tveganjih in koristih uporabe zonisamida za epilepsijo med nosečnostjo v celoti obveščeni.

Ne dojte med zdravljenjem ter vsaj še mesec dni po končanem zdravljenju z zdravilom Zonegran.

Ni kliničnih podatkov o vplivu zonisamida na plodnost pri ljudeh. Študije na živalih so pokazale spremembe v parametrih plodnosti.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Zonegran lahko vpliva na vašo koncentracijo, sposobnost reagiranja in povzroča zaspanost, še posebno ob začetku zdravljenja ali ko vam odmerek zvečujejo. Če zdravilo Zonegran vpliva na vas na ta način, bodite med vožnjo in upravljanjem strojev še posebno previdni.

### **Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Zonegran**

#### **Zdravilo Zonegran vsebuje barvili sončno rumeno FCF (E110) in alurno rdeče AC (E129)**

Zdravilo Zonegran 100 mg trde kapsule vsebujejo rumeno barvilo, imenovano sončno rumeno FCF (E110), in rdeče barvilo, imenovano alurno rdeče AC (E129), ki lahko povzročata alergijske reakcije.

Zdravilo Zonegran vsebuje sojino olje. Če ste alergični na arašide ali sojo, ne jemljite tega zdravila.

### 3. Kako jemati zdravilo Zonegran

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### Priporočeni odmerek za odrasle

##### Pri jemanju samo zdravila Zonegran:

- Začetni odmerek je 100 mg enkrat na dan.
- Ta odmerek se lahko zvečuje v korakih po največ 100 mg v dvotedenskih intervalih.
- Priporočeni odmerek je 300 mg enkrat na dan.

##### Pri jemanju zdravila Zonegran skupaj z drugimi antiepileptiki:

- Začetni odmerek je 50 mg na dan, razdeljen v dva enaka odmerka po 25 mg.
- Ta odmerek se lahko zvečuje v korakih po največ 100 mg v enotedenskih do dvotedenskih intervalih.
- Priporočeni dnevni odmerek je med 300 mg in 500 mg.
- Nekateri ljudje se odzivajo že na manjše odmerke. Zdravnik vam bo odmerek mogoče zvečeval počasneje, če se bodo pojavili neželeni učinki, če ste starejši ali če imate težave z ledvicami ali jetri.

#### Uporaba pri otrocih (starih 6 do 11 let) in mladostnikih (starih 12 do 17 let) s telesno maso vsaj 20 kg:

- Začetni odmerek je 1 mg na kg telesne mase enkrat na dan.
- Ta odmerek se lahko zvečuje v korakih po 1 mg na kg telesne mase v enotedenskih do dvotedenskih intervalih.
- Priporočeni dnevni odmerek je 6 do 8 mg na kg za otroka s telesno maso do 55 kg ali 300 do 500 mg za otroka s telesno maso več kot 55 kg (tisti odmerek, ki je manjši) enkrat na dan.

*Primer: Otrok, ki tehtja 25 kg, naj vzame 25 mg enkrat na dan prvi teden, nato pa zveča dnevni odmerek za 25 mg na začetku vsakega tedna, dokler ni dosežen dnevni odmerek med 150 do 200 mg.*

Če imate občutek, da je učinek zdravila Zonegran premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

- Kapsule zdravila Zonegran morate pogoltniti cele z nekaj vode.
- Kapsul ne žvečite.
- Zdravilo Zonegran lahko jemljete enkrat ali dvakrat na dan, kot vam je naročil zdravnik.
- Če jemljete zdravilo Zonegran dvakrat na dan, vzemite polovico dnevnega odmerka zjutraj, drugo polovico pa zvečer.

#### Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zonegran, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zonegran, kot bi smeli, o tem takoj obvestite svojega skrbnika (sorodnika ali prijatelja), svojega zdravnika ali farmacevta ali pa se zglasite na oddelku za nujno medicinsko pomoč najbližje bolnišnice in s seboj prinesite zdravilo. Lahko postanete zaspani in izgubite zavest. Lahko vam je tudi slabo, imate bolečine v želodcu, trzanje mišic in oči, mogoče se vam zdi, da boste omedleli, imate upočasnen srčni utrip in zmanjšano delovanje pljuč in ledvic. V tem času ne vozite avtomobila.

#### Če ste pozabili vzeti zdravilo Zonegran

- Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila Zonegran, ne skrbite. Vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.



### Če ste prenehali jemati zdravilo Zonegran

- Zdravilo Zonegran je zdravilo, ki je namenjeno za dolgotrajno zdravljenje. Ne zmanjšujte odmerka in ne prenehajte z zdravljenjem, razen če vam tako svetuje zdravnik.
- Če vam bo zdravnik svetoval, da prenehajte jemati zdravilo Zonegran, vam bo odmerek zmanjševal postopoma, da bi zmanjšal nevarnost pogostejših epileptičnih napadov.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

## 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Zonegran spada v skupino zdravil (sulfonamidi), ki lahko povzročajo hude alergijske reakcije, hude kožne izpuščaje in bolezni krvi, kar je zelo redko lahko usodno.

### Nemudoma se obrnite na svojega zdravnika, če:

- če se pojavijo težave pri dihanju, vam otečejo obraz, ustnice ali jezik ali se pojavi hud kožni izpuščaj, ker ti simptomi lahko kažejo na to, da imate hudo alergijsko reakcijo;
- če se pojavijo znaki pregretja – visoka telesna temperatura z malo ali brez potenja, hiter srčni utrip in dihanje, mišični krči in zmedenost;
- če razmišljate o tem, da bi se samopoškodovali ali naredili samomor. Pri majhnem številu bolnikov, ki so se zdravili z antiepileptiki, kot je zdravilo Zonegran, so se pojavile misli o samopoškodovanju ali samomoru;
- če se pojavi bolečina v mišicah ali občutek oslabelosti, ker je to lahko znak nenormalne razgradnje mišic, ki utegne povzročiti težave z ledvicami;
- če se pojavijo nenadne bolečine v hrbtu ali trebuhu, imate bolečine pri uriniranju (odvajanju vode) ali opazite kri v urinu, ker so to lahko znaki ledvičnih kamnov;
- če se med jemanjem zdravila Zonegran razvijejo težave z vidom, na primer bolečine v očeh ali zamegljen vid.

### Čimprej obvestite svojega zdravnika:

- če imate nepojasnen kožni izpuščaj, ker bi se utegnil močno poslabšati ali bi se vam začela luščiti koža;
- če se počutite nenavadno utrujeni ali vročični, imate vneto žrelo, oteklo bezgavke ali opazite, da vam brez omembe vrednega vzroka nastajajo modrice, ker bi to lahko pomenilo, da imate bolezen krvi;
- če imate znake zvišane ravni kisline v krvi – glavobole, ste zaspani, imate kratko sapo in zmanjšan apetit. Vaš zdravnik bo morda moral to spremljati ali zdraviti.

Mogoče bo zdravnik odločil, da morate prenehati jemati zdravilo Zonegran.

Najpogostejši neželeni učinki zdravila Zonegran so blagi. Pojavljajo se med prvim mesecem zdravljenja in se navadno ublažijo, ko se zdravljenje nadaljuje. Pri otrocih, starih 6–17 let, so neželeni učinki skladni s tistimi, opisanimi spodaj, z naslednjimi izjemami: pljučnica, dehidracija, zmanjšanje potenja (pogosti) in nenormalni rezultati jetrnih encimov (občasni).

### Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- agitiranost, razdražljivost, zmedenost, depresivnost;
- poslabšana koordinacija mišic, omotica, motnje spomina, zaspanost, dvojni vid;
- izguba apetita, znižana koncentracija bikarbonata (snov, ki preprečuje, da bi vaša kri postala kislina) v krvi.

### Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- motnje spanja, čudne ali neobičajne misli, tesnoba ali pretirano čustveno počutje;

- upočasnjene misli, izguba koncentracije, motnje govora, nenormalni občutki na koži (mravljinčenje), tremor, nehotni gibi oči;
- ledvični kamni;
- kožni izpuščaji, srbenje, alergijske reakcije, vročina, utrujenost, gripi podobni simptomi, izpadanje las;
- ekhimoza (manjša podplutba zaradi uhajanja krvi iz poškodovanih žil v koži);
- hujšanje, slabost, dispepsija, bolečine v trebuhu, diareja (driska), zaprtost,
- oteklost stopal in nog.

**Občasni neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- bes, agresivnost, misli na samomor, poskus samomora;
- bruhanje;
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- kamni v sečilih;
- okužba / vnetje pljuč, okužbe sečil;
- znižana koncentracija kalija v krvi, konvulzije/epileptični napadi.

**Zelo redki neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- halucinacije, izguba spomina, koma, nevroleptični maligni sindrom (nezmožnost gibanja, znojenje, vročina, inkontinenca), epileptični status (dolgotrajen ali ponavljajoč se napad krčev);
- dihalne motnje, kratka sapa, vnetje pljuč;
- vnetja trebušne slinavke (hude bolečine v trebuhu ali križu);
- težave z jetri, ledvična odpoved, zvišan nivo kreatinina (odpadna snov, ki se ponavadi izloča skozi ledvice) v krvi;
- hudi izpuščaji ali luščenje kože (hkrati se lahko slabo počutite ali dobite vročino);
- nenormalna razgradnja mišic (lahko čutite bolečine ali oslabeledost mišic), ki lahko povzroči težave z ledvicami;
- otekle bezgavke, boleznj krvi (zmanjšanje števila krvničk, zaradi katerega se lažje okužite, ste bleedi, utrujeni in vročni in vam brez omembe vrednega vzroka nastajajo modrice);
- zmanjšano znojenje, pregrevanje telesa;
- glavkom, ki je zapora tekočine v očesu, kar povzroči zvišanje znotraj očesnega tlaka. Lahko se pojavijo bolečine v očeh, zamegljen vid ali zmanjšana ostrina vida, ki so lahko znaki glavkoma.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Zonegran**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite kakršno koli poškodbo kapsul, pretisnega omota ali škatlice ali kakšne vidne znake kvarjenja zdravila. Odnosite škatlico nazaj v lekarno.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Zonegran

Učinkovina v zdravilu Zonegran je zonisamid.

Zonegran 25 mg trde kapsule vsebujejo 25 mg zonisamida. Zonegran 50 mg trde kapsule vsebujejo 50 mg zonisamida. Zonegran 100 mg trde kapsule vsebujejo 100 mg zonisamida.

- Druge sestavine v kapsulah so: mikrokristalna celuloza, hidrogenirano rastlinsko olje (sojino) in natrijev lavrilsulfat.
- Ovojnica kapsule vsebuje: želatino, titanov dioksid (E171), šelak, propilenglikol, kalijev hidroksid, črni železov oksid (E172). Poleg tega ovojnica 100-miligramske kapsule vsebuje še barvili sončno rumeno FCF (E110) in alurno rdeče AC (E129).

**Za pomembne podatke o sestavi barvil sončno rumeno FCF (E110) in alurno rdeče AC (E129) in hidrogeniranem rastlinskem olju (sojinem) glejte poglavje 2.**

### Izgled zdravila Zonegran in vsebina pakiranja

- Zonegran 25 mg trde kapsule imajo bel, neprozoren spodnji del kapsule in bel, neprozoren zgornji del kapsule, na katerem je natisnjeno "ZONEGRAN 25" v črni barvi.
- Zonegran 50 mg trde kapsule imajo bel, neprozoren spodnji del kapsule in siv, neprozoren zgornji del kapsule, na katerem je natisnjeno "ZONEGRAN 50" v črni barvi.
- Zonegran 100 mg trde kapsule imajo bel, neprozoren spodnji del kapsule in rdeč, neprozoren zgornji del kapsule, na katerem je natisnjeno "ZONEGRAN 100" v črni barvi.

Zonegran kapsule so pakirane v pretisnih omotih v škatlah, ki vsebujejo:

- 25 mg: 14, 28, 56 in 84 kapsul,
- 50 mg: 14, 28, 56 84 kapsul,
- 100 mg: 28, 56, 84, 98 in 196 kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

### Izdelovalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

CENTRE SPECIALITES  
PHARMACEUTIQUES  
Tél: 01.47.04.80.46

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

Amdipharm Limited  
Tel: +39 02 600 630 37

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Amdipharm Limited  
+44 (0) 208 588 9131

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.

**PRILOGA IV**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO  
POGOJEV DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

## Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za zonisamid je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

„Uporaba v nosečnosti“ je pomembno možno tveganje za zonisamid. Zonisamida ne smejo uporabljati ženske med nosečnostjo ali v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen če je nujno potrebno in le, če se oceni, da možna korist upravičuje tveganje za plod. Klinični podatki o možnih tveganjih prirojenih malformacij in nevrozvojnih motenj, povezanih z uporabo zonisamida med nosečnostjo, so zelo omejeni in ta tveganja ostajajo neznana. Trenutne informacije o zdravilu kažejo, da možno tveganje uporabe zonisamida med nosečnostjo pri ljudeh ni znano, vendar se ne nanašajo posebej na tveganja prirojenih malformacij in razvojnih motenj živčevja. Smatra se, da morajo informacije o zdravilu jasno odražati trenutna razpoložljiva znanstvena spoznanja v zvezi s temi možnimi tveganji, da se zagotovi, da so zdravstveni delavci in bolnice ustrezno obveščene o tem, kar je znano o tveganjih, povezanih z uporabo med nosečnostjo. Poleg tega je treba spremeniti ukrepe za zmanjšanje tveganja v zvezi z uporabo pri ženskah v rodni dobi in med nosečnostjo, navedene v informacijah o zdravilu. Ob upoštevanju zahteve, da morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo, in negotovosti glede tveganj za plod, povezanih z uporabo med nosečnostjo, je treba pred začetkom zdravljenja razmisliti o testiranju nosečnosti, da se izključi nosečnost, kot je priporočljivo za druga antiepileptična zdravila. Poleg tega mora biti v informacijah o zdravilu jasno navedeno, da je treba pred spočetjem in pred prekinitvijo kontracepcije opraviti ponovno oceno antiepileptičnega zdravljenja, medtem ko mora biti v informacijah o zdravilu jasno navedena potreba po nujnem pregledu s strani bolničinega lečečega zdravnika v primeru suma ali potrjene nosečnosti. PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo zonisamid, ustrezno spremeniti.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za zonisamid odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) zonisamid nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.