PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Zonegran 25 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 25 mg zonisamida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna tvrda kapsula sadrži 0,75 mg hidrogeniranog biljnog ulja (sojinog).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Bijelo neprozirno tijelo i bijela neprozirna kapica s otisnutom oznakom "ZONEGRAN 25" u crnoj boji.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zonegran je indiciran kao:
- monoterapija u liječenju parcijalnih napadaja sa ili bez sekundarne generalizacije u odraslih s novodijagnosticiranom epilepsijom (vidjeti dio 5.1);
- dodatna terapija u liječenju parcijalnih napadaja sa ili bez sekundarne generalizacije u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 i više godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje - odrasli

Postupno povećavanje i održavanje doze
Zonegran se može uzimati kao monoterapija ili ga se može dodati već postojećoj terapiji u odraslih. Dozu treba titrirati na temelju kliničkog učinka. Preporuke za postupno povećavanje doze i doze održavanja navedene su u tablici 1. Neki bolesnici, posebice oni koji ne uzimaju induktore CYP3A4, odgovor mogu postići pri nižim dozama.

Ukidanje
Kada liječenje Zonegranom treba prekinuti, to se treba učiniti postupno (vidjeti dio 4.4). U kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika doza se smanjivala za 100 mg u razmacima od tjedan dana, uz istodobnu prilagodbu doza drugih antiepileptičkih lijekova (gdje je to bilo potrebno).

Tablica 1 Odrasli – preporučeni režim postupnog povećavanja i održavanja doze

Režim liječenja	**Faza titracije**			**Uobičajena doza održavanja**
Monoterapija – novodijagnosticirani odrasli bolesnici	**1. + 2. tjedan**	**3. + 4. tjedan**	**5. + 6. tjedan**	300 mg na dan (jedanput na dan) Ako je potrebna viša doza: u razmacima od dva tjedna povećavati dozu za 100 mg do najviše 500 mg.
	100 mg na dan (jedanput na dan)	200 mg na dan (jedanput na dan)	300 mg na dan (jedanput na dan)	
Dodatna terapija - s lijekovima induktorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5)	**1. tjedan**	**2. tjedan**	**od 3. do 5. tjedna**	300 do 500 mg na dan (jedanput na dan ili podijeljeno u dvije doze)
	50 mg na dan (podijeljeno u dvije doze)	100 mg na dan (podijeljeno u dvije doze)	povećavati u razmacima od tjedan dana s povećanjem doze za 100 mg	
- bez lijekova induktora CYP3A4 ili kod oštećenja bubrega ili jetre	**1. + 2. tjedan**	**3. + 4. tjedan**	**od 5. do 10. tjedna**	300 do 500 mg na dan (jedanput na dan ili podijeljeno u dvije doze) Neki bolesnici mogu odgovoriti na niže doze.
	50 mg na dan (podijeljeno u dvije doze)	100 mg na dan (podijeljeno u dvije doze)	povećavati u razmacima od dva tjedna s povećanjem doze do 100 mg	

Opće preporuke za doziranje Zonegrana u posebnim populacijama bolesnika

Pedijatrijska populacija (u dobi od 6 i više godina)

Postupno povećavanje i održavanje doze
Pedijatrijskim bolesnicima u dobi od 6 i više godina, Zonegran se mora dodati već postojećoj terapiji. Dozu treba titrirati na temelju kliničkog učinka. Preporuke za postupno povećavanje doze i doze održavanja navedene su u tablici 2. Neki bolesnici, posebice oni koji ne uzimaju induktore CYP3A4, odgovor mogu postići pri nižim dozama.

Liječnici moraju upozoriti pedijatrijske bolesnike i njihove roditelje/njegovatelje, na uokvireni tekst (u Uputi o lijeku) sa savjetima za sprječavanje toplinskog udara (vidjeti dio 4.4, Pedijatrijska populacija).

Tablica 2 Pedijatrijska populacija (u dobi od 6 i više godina) – preporučeni režim postupnog povećavanja i održavanja doze

Režim liječenja	**Faza titracije**		**Uobičajena doza održavanja**	
Dodatna terapija	**1. tjedan**	**2. do 8. tjedan**	**Bolesnici težine 20 do 55 kg[a]**	**Bolesnici težine > 55 kg**
- s lijekovima induktorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5)	1 mg/kg na dan (jedanput na dan)	Povećavati u **razmacima od tjedan dana** s povećanjem doze za 1 mg/kg	6 do 8 mg/kg na dan (jedanput na dan)	300 do 500 mg na dan (jedanput na dan)
	1. + 2. tjedan	**≥ 3. tjedan**		
- bez lijekova induktora CYP3A4	1 mg/kg na dan (jedanput na dan)	Povećavati u **razmacima od dva tjedna** s povećanjem doze za 1 mg/kg	6 do 8 mg/kg na dan (jedanput na dan)	300 do 500 mg na dan (jedanput na dan)

Napomena:

a. Kako bi se osiguralo održavanje terapijske doze, potrebno je nadzirati djetetovu tjelesnu težinu i mijenjati dozu u skladu s promjenom težine do 55 kg. Doza iznosi od 6 do 8 mg/kg na dan do maksimalne doze od 500 mg na dan.

Sigurnost i djelotvornost Zonegrana u djece mlađe od 6 godina ili one težine manje od 20 kg još nisu ustanovljene.

Podaci iz kliničkih ispitivanja provedenih u bolesnika tjelesne težine manje od 20 kg su ograničeni. Stoga je potreban oprez pri liječenju djece u dobi od 6 i više godina kojima je tjelesna težina manja od 20 kg.

Nije uvijek moguće precizno postići izračunatu dozu jačinama kapsula Zonegrana dostupnim na tržištu. Stoga se u tim slučajevima preporučuje zaokružiti ukupnu dozu Zonegrana na najbližu višu ili nižu moguću dozu koja se može postići jačinama kapsula Zonegrana dostupnim na tržištu (25 mg, 50 mg i 100 mg).

Ukidanje

Kada liječenje Zonegranom treba prekinuti, to se treba učiniti postupno (vidjeti dio 4.4). U kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika doza se smanjivala za otprilike 2 mg/kg u razmacima od tjedan dana (tj. sukladno režimu navedenom u tablici 3).

Tablica 3 Pedijatrijska populacija (u dobi od 6 i više godina) – preporučeni režim postupnog smanjivanja doze

Težina	**Smanjivanje doze u razmacima od tjedan dana za:**
20 – 28 kg	25 do 50 mg na dan*
29 – 41 kg	50 do 75 mg na dan*
42 – 55 kg	100 mg na dan*
> 55 kg	100 mg na dan*

Napomena:

* Sve doze odnose se na primjenu jedanput na dan.

Stariji bolesnici

Liječenje bolesnika starije dobi treba započeti oprezno jer su podaci o primjeni Zonegrana u tih bolesnika ograničeni. Propisivači lijeka moraju voditi računa i o sigurnosnom profilu Zonegrana (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s oštećenjem bubrega

U liječenju bolesnika s oštećenjem bubrega treba postupati oprezno jer su podaci o primjeni u takvih bolesnika ograničeni i mogle bi biti potrebne sporije titracije Zonegrana. Budući da se zonisamid i njegovi metaboliti izlučuju putem bubrega, liječenje treba obustaviti u bolesnika koji razviju akutno zatajenje bubrega ili kad je opažen klinički značajan ustrajni porast kreatinina u serumu.

U bolesnika s oštećenjem bubrega, bubrežni klirens jednokratnih doza zonisamida pozitivno je korelirao s klirensom kreatinina. AUC zonisamida u plazmi bio je povećan za 35% u ispitanika s klirensom kreatinina < 20 ml/min.

Bolesnici s oštećenjem jetre

Primjena u bolesnika s oštećenjem jetre nije ispitana. Stoga se ne preporučuje primjena u bolesnika s teškim oštećenjem jetre. Treba postupati oprezno u liječenju bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre i može biti potrebna sporija titracija Zonegrana.

Način primjene

Zonegran tvrde kapsule primjenjuju se peroralno.

Učinak hrane

Zonegran se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na sulfonamide.

Zonegran sadrži hidrogenirano biljno ulje (sojino). Bolesnici ne smiju uzimati ovaj lijek ako su alergični na kikiriki ili soju.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Neobjašnjiv osip

Povezano s terapijom Zonegranom javlja se ozbiljan osip, uključujući slučajeve Stevens-Johnsonovog sindroma.

Treba razmisliti o prekidu primjene Zonegrana u bolesnika u kojih se razvije inače neobjašnjiv osip. Sve bolesnike koji razviju osip tijekom primjene Zonegrana treba pomno nadzirati, uz dodatnu pozornost usmjerenu na one bolesnike koji istodobno primaju antiepileptičke lijekove koji sami po sebi mogu prouzročiti pojavu osipa na koži.

Napadaji povezani s ukidanjem lijeka

U skladu s postojećom kliničkom praksom, u bolesnika s epilepsijom Zonegran se mora ukinuti postupnim snižavanjem doze kako bi se umanjila mogućnost napadaja povezanih s ukidanjem lijeka. Nema dovoljno podataka o ukidanju drugih antiepileptičkih lijekova kada su, uz Zonegran kao dodatni lijek, napadaji stavljeni pod nadzor, a čime bi se omogućila monoterapija Zonegranom. Stoga ukidanje istodobno primjenjivanih antiepileptičkih lijekova treba provoditi oprezno.

Reakcije na sulfonamid

Zonegran je derivat benzizoksazola koji sadrži sulfonamidnu skupinu. Ozbiljne nuspojave imunološke naravi povezane s lijekovima koji sadrže sulfonamidnu skupinu uključuju osip, alergijsku reakciju i velike hematološke poremećaje, uključujući aplastičnu anemiju koja vrlo rijetko može imati smrtni ishod.

Zabilježeni su slučajevi agranulocitoze, trombocitopenije, leukopenije, aplastične anemije, pancitopenije i leukocitoze. Nema odgovarajućih podataka da se procijeni odnos, ako postoji, između doze i trajanja liječenja i tih događaja.

Akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Sindrom koji se sastoji od akutne miopije povezane sa sekundarnim glaukomom zatvorenog kuta zabilježen je u odraslih i pedijatrijskih bolesnika koji su primali zonisamid. Simptomi uključuju akutni nastup smanjene oštrine vida i/ili bol u oku. Oftalmološki nalazi mogu uključivati miopiju, plitku prednju očnu komoru i hiperemiju oka (crvenilo) te povišen intraokularni tlak. Ovaj sindrom može biti povezan sa supracilijarnom efuzijom koja rezultira pomicanjem leće i šarenice prema naprijed, uz sekundarni glaukom zatvorenog kuta. Simptomi se mogu pojaviti u roku od nekoliko sati do nekoliko tjedana od početka terapije. Liječenje uključuje što brži prekid primjene zonisamida prema procjeni nadležnog liječnika i poduzimanje odgovarajućih mjera za snižavanje intraokularnog tlaka. Ako se ne liječi, povišeni intraokularni tlak bilo koje etiologije može dovesti do ozbiljnih posljedica, uključujući trajni gubitak vida. Potreban je oprez kada se bolesnike s poremećajima oka u anamnezi liječi zonisamidom.

Suicidalna ideacija i ponašanje

Suicidalna ideacija i ponašanje zabilježeni su u bolesnika liječenih antiepileptičkim lijekovima u nekoliko indikacija. Metaanaliza randomiziranih, placebom kontroliranih ispitivanja antiepileptičkih lijekova također je pokazala malo povećan rizik od suicidalne ideacije i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika za Zonegran.

Stoga bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova suicidalne ideacije i ponašanja te razmotriti odgovarajuće liječenje. Bolesnicima (i njihovim njegovateljima) treba savjetovati da potraže liječnički savjet ako se pojave znakovi suicidalne ideacije ili ponašanja.

Bubrežni kamenci

Za neke bolesnike, a osobito one s predispozicijom za razvoj nefrolitijaze, može postojati povećan rizik od nastanka bubrežnih kamenaca i s time povezanih znakova i simptoma kao što su bubrežne kolike, bolovi u bubrezima ili bol u predjelu slabina. Neftrolitijaza može dovesti do kroničnog oštećenja bubrega. Čimbenici rizika za nefrolitijazu uključuju prethodnu pojavu bubrežnih kamenaca, obiteljsku povijest nefrolitijaze i hiperkalcijuriju. Ni zbog jednog od tih čimbenika rizika ne može se pouzdano predvidjeti nastanak bubrežnih kamenaca za vrijeme liječenja zonisamidom. Osim toga, povećan je rizik za bolesnike koji uzimaju druge lijekove povezane s nefrolitijazom. Povećanje unosa tekućine i izlučivanja mokraće može pomoći u smanjenju rizika od nastanka kamenaca, osobito u onih s predisponirajućim čimbenicima rizika.

Metabolička acidoza

Hiperkloremična metabolička acidoza bez anionskog procjepa (tj. smanjene razine bikarbonata u serumu ispod normalnog raspona vrijednosti u odsutnosti kronične respiratorne alkaloze) povezana je s liječenjem Zonegranom. Tu metaboličku acidozu uzrokuje gubitak bikarbonata mokraćom zbog inhibicijskog učinka zonisamida na karboanhidrazu. Takva neravnoteža elektrolita opažena je uz primjenu Zonegrana u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima te u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Najčešće se metabolička acidoza izazvana zonisamidom javlja rano u postupku

liječenja, iako se slučajevi mogu javiti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja. Razine sniženja količine bikarbonata obično su male do umjerene (u odraslih prosječno smanjenje iznosi približno 3,5 mEq/l pri dozama od 300 mg na dan); rijetko se u bolesnika javljaju izrazitija sniženja. Stanja ili terapije koje su predispozicija acidozi (kao što su bolest bubrega, teški respiratorni poremećaji, epileptički status, proljev, kirurški zahvat, ketogena dijeta ili lijekovi) mogu povećati učinke zonisamida na sniženje bikarbonata.

Rizik od metaboličke acidoze uzrokovane zonisamidom čini se da je učestaliji i teži u mlađih bolesnika. Odgovarajuću procjenu i nadzor razina bikarbonata u serumu treba provoditi u bolesnika koji uzimaju zonisamid a imaju osnovne bolesti koje mogu povećati rizik od acidoze, u bolesnika za koje postoji povećan rizik od štetnih posljedica metaboličke acidoze i u bolesnika sa simptomima koji upućuju na metaboličku acidozu. Ako se metabolička acidoza razvije i potraje, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili obustavu Zonegrana (postupnim ukidanjem lijeka ili smanjivanjem terapijske doze) jer se može razviti osteopenija.
Kada se odluči da bolesnici nastave uzimati Zonegran unatoč ustrajnoj acidozi, treba razmotriti liječenje alkalnim preparatima.

Metabolička acidoza može dovesti do hiperamonijemije koja je prijavljena s encefalopatijom ili bez nje tijekom liječenja zonisamidom. Rizik od hiperamonijemije može biti povećan u bolesnika koji istodobno uzimaju druge lijekove koji mogu uzrokovati hiperamonijemiju (npr. valproat) ili koji u podlozi imaju poremećaj ciklusa ureje ili smanjenu aktivnost mitohondrija jetre. U bolesnika koji tijekom liječenja zonisamidom razviju neobjašnjivu letargiju ili promjene u mentalnom statusu, preporučuje se razmotriti hiperamonijemijsku encefalopatiju i izmjeriti razinu amonijaka.

Zonegran treba primjenjivati oprezno u odraslih bolesnika koji se istodobno liječe inhibitorima karboanhidraze, kao što je topiramat ili acetazolamid, jer nema dovoljno podataka koji bi isključili farmakodinamičku interakciju (vidjeti također dio 4.4, Pedijatrijska populacija i dio 4.5).

Toplinski udar

Slučajevi smanjenog znojenja i povišene tjelesne temperature zabilježeni su uglavnom u pedijatrijskih bolesnika (za sva upozorenja vidjeti dio 4.4, Pedijatrijska populacija). Oprez je potreban u odraslih kada se Zonegran propisuje s drugim lijekovima koji u bolesnika stvaraju predispoziciju na poremećaje povezane s vrućinom; to uključuje inhibitore karboanhidraze i lijekove s antikolinergičkim djelovanjem (vidjeti također dio 4.4, Pedijatrijska populacija).

Pankreatitis

U bolesnika koji uzimaju Zonegran i razviju kliničke znakove i simptome pankreatitisa, preporučuje se nadzor razina pankreatične lipaze i amilaze. Ako je pankreatitis očigledan, u odsutnosti nekog drugog očitog uzroka preporučuje se razmotriti ukidanje Zonegrana i započeti odgovarajuće liječenje.

Rabdomioliza

U bolesnika koji uzimaju Zonegran i razviju jake bolove u mišićima i/ili slabost, bilo u prisutnosti ili odsutnosti vrućice, preporučuje se procijeniti biljege oštećenja mišića uključujući razine kreatin fosfokinaze u serumu i aldolaze. Ako su povišeni, a u odsutnosti nekog drugog očitog uzroka kao što su trauma ili veliki epileptički napadaji (tzv. *grand mal*), preporučuje se razmotriti ukidanje Zonegrana i započeti odgovarajuće liječenje.

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja Zonegranom i još mjesec dana nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.6). Zonegran se ne smije koristiti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju, osim ako za time ne postoji jasna potreba i samo ako moguća korist ne opravdava mogući rizik za plod. Potreban je savjet liječnika specijaliste ženama u reproduktivnoj dobi koje se liječe zonisamidom. Ženu treba u potpunosti obavijestiti o

mogućim učincima Zonegrana na plod te ih ona mora razumjeti, a o tim rizicima naspram koristima treba razgovarati s bolesnicom prije početka liječenja. Prije početka liječenja lijekom Zonegran treba razmotriti testiranje na trudnoću u žena reproduktivne dobi. Žene koje planiraju trudnoću moraju posjetiti specijaliste radi ponovne procjene liječenja Zonegranom i razmatranja drugih terapijskih opcija prije začeća i prije prestanka uporabe kontracepcije. Žene reproduktivne dobi treba savjetovati da se odmah obrate svom liječniku ako zatrudne ili misle da bi mogle biti trudne, a uzimaju Zonegran. Liječnici koji bolesnice liječe Zonegranom trebali bi osigurati da su bolesnici potpuno upoznati o potrebi uporabe odgovarajuće učinkovite kontracepcije te na temelju kliničke prosudbe procijeniti jesu li oralni kontraceptivi, ili doze komponenata oralnih kontraceptiva, odgovarajući s obzirom na kliničku situaciju pojedine bolesnice.

Tjelesna težina

Zonegran može prouzročiti gubitak težine. Ako bolesnik za vrijeme uzimanja ovog lijeka gubi na težini ili je njegova težina manja od prosječne, može se razmotriti upotreba dodataka prehrani ili povećanje unosa hrane. Ako dođe do znatnog neželjenog gubitka težine, potrebno je razmotriti prekid liječenja Zonegranom. Gubitak težine može postati ozbiljniji u djece (vidjeti dio 4.4, Pedijatrijska populacija).

Pedijatrijska populacija

Prethodno navedena upozorenja i mjere opreza primjenjivi su i na adolescente i na pedijatrijske bolesnike. Upozorenja i mjere opreza koje slijede odnose se u većoj mjeri na pedijatrijske i adolescentne bolesnike.

Toplinski udar i dehidracija

Sprječavanje pregrijavanja i dehidracije u djece

Zonegran može u djece prouzročiti smanjeno znojenje i pregrijavanje, a ako se dijete ne liječi to može dovesti do oštećenja mozga i smrti. Rizik je za djecu najveći posebice po vrućini.

Kada se dijete liječi Zonegranom:
- ono treba biti rashlađeno osobito za vrućeg vremena
- mora izbjegavati teške tjelesne aktivnosti osobito kada su vrućine
- mora piti mnogo hladne vode
- ne smije uzimati nijedan od ovih lijekova:

inhibitore karboanhidraze (kao što su topiramat i acetazolamid) i antikolinergičke lijekove (kao što su klomipramin, hidroksizin, difenhidramin, haloperidol, imipramin i oksibutinin).

AKO SE POJAVI BILO ŠTO OD SLJEDEĆEG, DJETETU JE POTREBNA HITNA LIJEČNIČKA POMOĆ:
Koža je vrlo ugrijana uz malo znojenja ili bez znojenja, ili je dijete postalo smeteno ili ima grčeve u mišićima, ili su djetetovi srčani otkucaji ili disanje postali ubrzani.

- Dijete sklonite na hladnije, sjenovito mjesto.
- Djetetovu kožu vodom održavajte rashlađenu.
- Dajte djetetu hladnu vodu za piće.

Slučajevi smanjenog znojenja i povišene tjelesne temperature zabilježeni su uglavnom u pedijatrijskih bolesnika. U nekim je slučajevima dijagnosticiran toplinski udar koji je zahtijevao bolničko liječenje. Zabilježen je slučaj toplinskog udara s potrebnim bolničkim liječenjem koji je doveo do smrtnog ishoda. Većina prijava bila je u razdobljima toplog vremena. Liječnici moraju upoznati bolesnike i njihove njegovatelje s mogućim ozbiljnim posljedicama toplinskog udara, sa situacijama u kojima može doći do toplinskog udara, kao i s mjerama koje treba poduzeti u slučaju bilo kakvih znakova i simptoma. Bolesnike ili njihove njegovatelje treba upozoriti da, ovisno o stanju bolesnika, vode računa o održavanju hidracije i izbjegavanju izlaganja bolesnika visokim temperaturama te napornim

tjelesnim aktivnostima. Liječnici koji propisuju lijek moraju upozoriti pedijatrijske bolesnike i njihove roditelje/njegovatelje na savjete za sprječavanje toplinskog udara i pregrijavanja u djece navedene u uputi o lijeku. U slučaju znakova ili simptoma dehidracije, oligohidroze ili povišene tjelesne temperature, potrebno je razmisliti o ukidanju Zonegrana.

Zonegran se u pedijatrijskih bolesnika ne smije primjenjivati s drugim lijekovima koji u bolesnika stvaraju predispoziciju na poremećaje povezane s vrućinom; to uključuje inhibitore karboanhidraze i lijekove s antikolinergičkim djelovanjem.

Tjelesna težina
Gubitak težine koji vodi do propadanja općeg stanja i propusta u uzimanju antiepileptika povezan je sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Zonegran se ne preporučuje pedijatrijskim bolesnicima kojima je tjelesna težina manja od prosječne (definicija u skladu s preporukama Svjetske zdravstvene organizacije za kategorije indeksa tjelesne mase (BMI) prilagođene prema dobi) ili imaju oslabljen apetit.

Incidencija smanjene tjelesne težine dosljedna je u svim dobnim skupinama (vidjeti dio 4.8), međutim, uzimajući u obzir potencijalnu ozbiljnost gubitka težine u djece, u toj je populaciji težinu potrebno nadzirati. Ako bolesnik ne uspijeva dobivati na težini u skladu s krivuljom rasta, može se razmotriti upotreba dodataka prehrani ili povećanje unosa hrane; u protivnom liječenje Zonegranom treba prekinuti.

Podaci iz kliničkih ispitivanja provedenih u bolesnika tjelesne težine manje od 20 kg su ograničeni. Stoga je potreban oprez pri liječenju djece u dobi od 6 i više godina kojima je tjelesna težina manja od 20 kg. Nepoznati su dugoročni učinci gubitka težine na rast i razvoj u pedijatrijskoj populaciji.

Metabolička acidoza
Rizik od metaboličke acidoze uzrokovane zonisamidom čini se da je učestaliji i teži u pedijatrijskih bolesnika i adolescenata. U ovoj populaciji treba provoditi odgovarajuću procjenu i nadzor razina bikarbonata u serumu (za sva upozorenja vidjeti dio 4.4 – Metabolička acidoza; za incidenciju niske razine bikarbonata vidjeti dio 4.8). Dugoročni učinak niskih razina bikarbonata na rast i razvoj nije poznat.

U pedijatrijskih bolesnika Zonegran se ne smije primjenjivati s drugim inhibitorima karboanhidraze kao što su topiramat i acetazolamid (vidjeti dio 4.5).

Bubrežni kamenci
Nastanak bubrežnih kamenaca zabilježen je u pedijatrijskoj populaciji (za sva upozorenja vidjeti dio 4.4, Bubrežni kamenci).
Za neke bolesnike, a osobito one s predispozicijom za razvoj nefrolitijaze, može postojati povećan rizik od nastanka bubrežnih kamenaca i s time povezanih znakova i simptoma kao što su bubrežne kolike, bolovi u bubrezima ili bol u predjelu slabina. Neftrolitijaza može dovesti do kroničnog oštećenja bubrega. Čimbenici rizika za nefrolitijazu uključuju prethodnu pojavu bubrežnih kamenaca, obiteljsku povijest nefrolitijaze i hiperkalcijuriju. Ni zbog jednog od tih čimbenika rizika ne može se pouzdano predvidjeti nastanak bubrežnih kamenaca za vrijeme liječenja zonisamidom.
Povećanje unosa tekućine i izlučivanja mokraće može pomoći u smanjenju rizika od nastanka kamenaca, osobito u onih s predisponirajućim čimbenicima rizika. Prema prosudbi liječnika treba provoditi ultrazvučne preglede bubrega. U slučaju da se otkriju bubrežni kamenci, liječenje Zonegranom treba prekinuti.

Poremećaj funkcije jetre
U pedijatrijskih i adolescentnih bolesnika pojavile su se povećane razine hepatobilijarnih parametara kao što su alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST), gamaglutamiltransferaza (GGT) i bilirubin, ali bez dosljednog obrasca u opaženim vrijednostima iznad gornje granice normale. Ipak, u slučaju sumnje na događaj povezan s jetrom, funkciju jetre treba provjeriti i razmotriti prekid liječenja Zonegranom.

Kognitivne sposobnosti
Kognitivna oštećenja u bolesnika pogođenih epilepsijom povezana su s temeljnom patologijom i/ili primjenom antiepileptičke terapije. U placebom kontroliranom ispitivanju zonisamida provedenom u pedijatrijskih i adolescentnih bolesnika, udio bolesnika s oštećenim kognitivnim sposobnostima bio je brojčano veći u skupini koja je primala zonisamid nego u skupini koja je primala placebo.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak Zonegrana na enzime citokroma P450

Ispitivanja *in vitro* na mikrosomima ljudske jetre ne pokazuju ili pokazuju malu inhibiciju (< 25%) izoenzima 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ili 3A4 citokroma P450 pri koncentracijama zonisamida koje su bile približno dva ili više puta veće od klinički značajnih koncentracija slobodnog zonisamida u serumu. Stoga se ne očekuje da bi Zonegran utjecao na farmakokinetiku drugih lijekova putem mehanizama posredovanih citokromom P450, kao što se pokazalo *in vivo* za karbamazepin, fenitoin, etinilestradiol i desipramin.

Mogući utjecaji Zonegrana na druge lijekove

Antiepileptički lijekovi
U bolesnika s epilepsijom doziranje Zonegrana u stanju dinamičke ravnoteže nije rezultiralo klinički značajnim farmakokinetičkim učincima na karbamazepin, lamotrigin, fenitoin ili natrijev valproat.

Oralni kontraceptivi
U kliničkim ispitivanjima u zdravih ispitanica, doziranje Zonegrana u stanju dinamičke ravnoteže nije utjecalo na koncentracije etinilestradiola ili noretisterona u serumu u kombiniranom oralnom kontraceptivu.

Inhibitori karboanhidraze
Zonegran treba primjenjivati oprezno u odraslih bolesnika istodobno liječenih inhibitorima karboanhidraze kao što su topiramat i acetazolamid, jer nema dovoljno podataka koji bi isključili moguću farmakodinamičku interakciju (vidjeti dio 4.4).

Zonegran se u pedijatrijskih bolesnika ne smije primjenjivati istodobno s drugim inhibitorima karboanhidraze kao što su topiramat i acetazolamid (vidjeti dio 4.4, Pedijatrijska populacija).

Supstrat P-glikoproteina
U *in vitro* ispitivanju pokazalo se da je zonisamid slab inhibitor P-glikoproteina (P-gp) (MDR1) s IC_{50} od 267 µmol/l pa postoji teoretska mogućnost da će zonisamid utjecati na farmakokinetiku tvari koje su supstrati P-gp-a. Preporučuje se oprez kada se započinje ili prekida liječenje zonisamidom ili kad se mijenja doza zonisamida u bolesnika koji primaju i lijekove koji su supstrati P-gp-a (npr. digoksin, kinidin).

Moguće interakcije drugih lijekova i Zonegrana

U kliničkim ispitivanjim istodobna primjena lamotrigina nije imala vidljiv učinak na farmakokinetiku zonisamida. Kombinacija Zonegrana i drugih lijekova koji mogu dovesti do urolitijaze može povećati rizik od razvoja bubrežnih kamenaca; stoga istodobnu primjenu takvih lijekova treba izbjegavati.

Zonisamid se metabolizira djelomično enzimom CYP3A4 (redukcijsko cijepanje) a također i N-acetil-transferazama i konjugacijom s glukuronskom kiselinom; stoga tvari koje mogu inducirati ili inhibirati te enzime mogu utjecati na farmakokinetiku zonisamida:

- Indukcija enzima: izloženost zonisamidu manja je u bolesnika s epilepsijom koji primaju lijekove koji induciraju CYP3A4, kao što su fenitoin, karbamazepin i fenobarbiton. Nije vjerojatno da će ti učinci biti klinički značajni kada se Zonegran dodaje već postojećoj terapiji; međutim, promjene u koncentracijama zonisamida mogu nastupiti ako se istodobno

primjenjivani antiepileptički lijekovi koji induciraju CYP3A4 ili drugi lijekovi ukidaju, ako im se mijenja doza ili se uvode u liječenje i tada može biti potrebna prilagodba doze Zonegrana. Rifampicin je jak induktor CYP3A4. Ako je potrebna istodobna primjena, bolesnika treba pomno nadzirati a dozu Zonegrana i drugih supstrata CYP3A4 prilagoditi prema potrebi.

- Inhibicija CYP3A4: na temelju kliničkih podataka, poznati specifični i nespecifični inhibitori CYP3A4 čini se da nemaju klinički značajan učinak na farmakokinetičke parametre izloženosti zonisamidu. U zdravih ispitanika doziranje ketokonazola (400 mg na dan) ili cimetidina (1200 mg na dan) u stanju dinamičke ravnoteže nije imalo klinički značajne učinke na farmakokinetiku jednokratne doze zonisamida. Stoga modifikacija doziranja Zonegrana nije potrebna kada se primjenjuje istodobno s poznatim inhibitorima CYP3A4.

Pedijatrijska populacija
Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja Zonegranom i još mjesec dana nakon prestanka liječenja.

Zonegran se ne smije koristiti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju, osim ako za time ne postoji jasna potreba i samo ako moguća korist ne opravdava mogući rizik za plod. Potreban je savjet liječnika specijaliste ženama koje se liječe zonisamidom, a u reproduktivnoj su dobi. Ženu treba u potpunosti obavijestiti o mogućim učincima Zonegrana na plod te ih ona mora razumjeti, a o tim rizicima naspram koristima treba razgovarati s bolesnicom prije početka liječenja. Prije početka liječenja zonisamidom treba razmotriti testiranje na trudnoću u žena reproduktivne dobi. Žene koje planiraju trudnoću moraju posjetiti specijaliste radi ponovne procjene liječenja zonisamidom i razmatranja drugih terapijskih opcija prije začeća i prije prestanka uporabe kontracepcije.

Kao kod svih antiepileptičkih lijekova, potrebno je izbjegavati iznenadni prekid primjene zonisamida jer to može izazvati pojavu napadaja, koji mogu imati ozbiljne posljedice za ženu i nerođeno dijete. Rizik od prirođenih mana povećan je za faktor 2 do 3 u djece majki liječenih nekim antiepileptičkim lijekom. Najčešće prijavljene nuspojave su rascjep usne, kardiovaskularne malformacije i poremećaj neuralne cijevi. Liječenje višestrukim antiepileptičkim lijekovima može biti povezano s višim rizikom od kongenitalnih malformacija nego monoterapijom.

Trudnoća

Podaci o primjeni Zonegrana u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). U ljudi potencijalni rizik od velikih (*major*) kongenitalnih malfomacija i neurorazvojnih poremećaja nije poznat.

Podaci iz registra ukazuju na povećanje u udjelu novorođenčadi s niskom porođajnom težinom, prerano rođenih ili premalih za gestacijsku dob. Ta su povećanja otprilike između 5% i 8% za novorođenčad s niskom porođajnom težinom, otprilike između 8% i 10% za prerano rođenu novorođenčad i otprilike između 7% i 12% za novorođenčad premalu za gestacijsku dob, sve u usporedbi s majkama liječenima monoterapijom lamotriginom.

Zonegran se ne smije uzimati u trudnoći osim ako je to nužno potrebno te samo onda kad se smatra da moguća dobrobit opravdava rizik za fetus. Ako je propisan Zonegran tijekom trudnoće, bolesnice moraju biti upoznate u potpunosti s mogućim štetnim posljedicama za plod i savjetuje se primjena minimalne učinkovite doze uz pažljivo praćenje.

Dojenje

Zonisamid se izlučuje u majčino mlijeko; koncentracija u majčinu mlijeku slična je koncentraciji u plazmi majke. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja Zonegranom. Zbog dugog zadržavanja zonisamida u tijelu, dojenje se ne smije započeti još mjesec dana nakon završetka terapije Zonegranom.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o učincima zonisamida na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su promjene u parametrima plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima. Međutim, s obzirom na to da neki bolesnici mogu osjećati omamljenost ili teškoće s koncentracijom, osobito na početku liječenja ili nakon povećanja doze, bolesnicima treba savjetovati da budu oprezni u aktivnostima koje zahtijevaju visoki stupanj pozornosti, npr. upravljanje vozilima ili rukovanje strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

U kliničkim ispitivanjima Zonegran se primjenjivao u više od 1200 bolesnika, a više od njih 400 primalo je Zonegran najmanje 1 godinu. Osim toga, postoji opsežno iskustvo sa zonisamidom nakon stavljanja lijeka u promet i to u Japanu od 1989. te u Sjedinjenim Državama od 2000. godine.

Treba voditi računa da je Zonegran derivat benzizoksazola koji sadrži sulfonamidnu skupinu. Ozbiljne nuspojave imunološke naravi povezane s lijekovima koji sadrže sulfonamidnu skupinu uključuju osip, alergijsku reakciju i velike hematološke poremećaje, uključujući aplastičnu anemiju koja vrlo rijetko može imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Najčešće nuspojave u kontroliranim ispitivanjima s dodatnom terapijom bile su somnolencija, omaglica i anoreksija. Najčešće nuspojave u randomiziranom, kontroliranom ispitivanju u kojem se usporedila monoterapija zonisamida s karbamazepinom produljenog otpuštanja bile su sniženi bikarbonati, oslabljeni apetit i smanjena težina. Incidencija izrazito nenormalno niske razine bikarbonata u serumu (smanjenje do manje od 17 mEq/l i za više od 5 mEq/l) bila je 3,8%. Incidencija izrazitog smanjenja težine za 20% ili više iznosila je 0,7%.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave povezane s primjenom Zonegrana iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet tablično su prikazane niže. Učestalosti su razvrstane na sljedeći način:

vrlo često	≥ 1/10
često	≥ 1/100 i < 1/10
manje često	≥ 1/1000 i < 1/100
rijetko	≥ 1/10 000 i < 1/1000
vrlo rijetko	< 1/10 000
nepoznato	ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Tablica 4 Nuspojave povezane sa Zonegranom iz kliničkih ispitivanja dodatne primjene i praćenja nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA terminologija)	**Vrlo često**	**Često**	**Manje često**	**Vrlo rijetko**
Infekcije i infestacije			pneumonija, infekcija mokraćnog sustava	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		ekhimoza		agranulocitoza, aplastična anemija, leukocitoza, leukopenija, limfadenopatija, pancitopenija, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost		sindrom preosjetljivosti izazvan lijekom, medikamentozni osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija		hipokalemija	metabolička acidoza, bubrežna tubularna acidoza
Psihijatrijski poremećaji	agitacija, razdražljivost, stanje konfuzije, depresija	afektivna labilnost, anksioznost, nesanica, psihotični poremećaj	ljutnja, agresija, suicidalna ideacija, pokušaj samoubojstva	halucinacije
Poremećaji živčanog sustava	ataksija, omaglica, oslabljeno pamćenje, somnolencija	bradifrenija, poremećaj pažnje, nistagmus, parestezije, poremećaj govora, tremor	konvulzije	amnezija, koma, grand mal napadaj, mijastenijski sindrom, maligni neuroleptički sindrom, epileptički status
Poremećaji oka	diplopija			glaukom zatvorenog kuta, bol u oku, miopija, zamagljen vid, smanjena oštrina vida
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				dispneja, aspiracijska pneumonija, poremećaj disanja, hipersenzitivni pneumonitis
Poremećaji probavnog sustava		bol u trbuhu, konstipacija, proljev, dispepsija, mučnina	povraćanje	pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči			kolecistitis, kolelitijaza	hepatocelularno oštećenje

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA terminologija)	**Vrlo često**	**Često**	**Manje često**	**Vrlo rijetko**
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, pruritus, alopecija		anhidroza, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				rabdomioliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		nefrolitijaza	urinarni kalkulus	hidronefroza, zatajenje bubrega, nenormalna mokraća
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor, bolest nalik gripi, pireksija, periferni edem		
Pretrage	sniženi bikarbonati	smanjena težina		povišena kreatin fosfokinaza u krvi, povišen kreatinin u krvi, povišena urea u krvi, poremećeni nalazi pretraga funkcije jetre
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije				toplinski udar

Osim toga, bilo je izoliranih slučajeva iznenadne neobjašnjive smrti bolesnika s epilepsijom (*Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients* - SUDEP) koji su primali Zonegran.

Tablica 5 Nuspojave iz randomiziranog, kontroliranog ispitivanja monoterapije zonisamidom u usporedbi s monoterapijom karbamazepinom produljenog otpuštanja

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA terminologija†)	**Vrlo često**	**Često**	**Manje često**
Infekcije i infestacije			infekcija mokraćnog sustava, pneumonija
Poremećaji krvi i limfnog sustava			leukopenija, trombocitopenija
Poremećaji metabolizma i prehrane		oslabljen apetit	hipokalemija
Psihijatrijski poremećaji		agitacija, depresija, nesanica, promjene raspoloženja, anksioznost	stanje konfuzije, akutna psihoza, agresija, suicidalna ideacija, halucinacije

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA terminologija†)	**Vrlo često**	**Često**	**Manje često**
Poremećaji živčanog sustava		ataksija, omaglica, oslabljeno pamćenje, somnolencija, bradifrenija, poremećaj pažnje, parestezije	nistagmus, poremećaj govora, tremor, konvulzije
Poremećaji oka		diplopija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			poremećaj disanja
Poremećaji probavnog sustava		konstipacija, proljev, dispepsija, mučnina, povraćanje	bol u trbuhu
Poremećaji jetre i žuči			akutni kolecistitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip	pruritus, ekhimoza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor, pireksija, razdražljivost	
Pretrage	sniženi bikarbonati	smanjena težina, povišena kreatinin fosfokinaza u krvi, povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza	poremećeni rezultati analize mokraće

† MedDRA verzija 13.1

Dodatni podaci o posebnim populacijama

Stariji bolesnici
Objedinjena analiza sigurnosnih podataka za 95 starijih ispitanika pokazala je relativno veću učestalost prijava o perifernom edemu i pruritusu u usporedbi s odraslom populacijom.

Analiza podataka nakon stavljanja lijeka u promet pokazuje da je u bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih, u usporedbi s općom populacijom, zabilježena veća učestalost sljedećih događaja: Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i lijekom izazvani sindrom preosjetljivosti (DIHS).

Pedijatrijska populacija
Profil štetnih događaja za zonisamid u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina bio je u placebom kontroliranim ispitivanjima sličan onome u odraslih. Među 465 ispitanika u bazi podataka o sigurnosti primjene u pedijatrijskih ispitanika (uključujući dodatnih 67 ispitanika iz faze produžetka kontroliranog kliničkog ispitivanja), bilo je 7 smrtnih slučajeva (1,5%; 14,6/1000 osoba-godina), i to 2 slučaja epileptičkog statusa od kojih je jedan bio povezan s teškim gubitkom težine (10% unutar 3 mjeseca) u jednog ispitanika s tjelesnom težinom manjom od prosječne i posljedičnom nemogućnošću uzimanja lijeka; 1 slučaj ozljede glave/hematoma i 4 smrtna slučaja u ispitanika s prethodno postojećim funkcionalnim neurološkim deficitima različitih uzroka (2 slučaja sepse/zatajenja organa prouzročenih upalom pluća, 1 slučaj iznenadne neobjašnjive smrti bolesnika s epilepsijom (SUDEP) i 1 ozljeda glave). Ukupno 70,4% pedijatrijskih ispitanika koji su primali zonisamid u kontroliranom ispitivanju ili u njegovu otvorenom produžetku imali su barem jedno mjerenje bikarbonata ispod

22 mmol/l, što je zahtijevalo liječenje. Niske razine bikarbonata u mjerenjima dugo su se održale (medijan 188 dana).
Objedinjena analiza podataka sigurnosti primjene za 420 pedijatrijskih bolesnika (183 ispitanika u dobi od 6 do 11 godina i 237 ispitanika u dobi od 12 do 16 godina s prosječnim trajanjem izloženosti od približno 12 mjeseci) pokazala je relativno češće zabilježenu upalu pluća, dehidraciju, smanjeno znojenje, nepravilne rezultate pretraga funkcije jetre, upalu srednjeg uha, faringitis, sinusitis i infekciju gornjih dišnih putova, kašalj, epistaksu i rinitis, bol u trbuhu, povraćanje, osip i ekcem te vrućicu u usporedbi s odraslom populacijom (osobito u ispitanika mlađih od 12 godina), a nisku incidenciju amnezije, povećanog kreatinina, limfadenopatije i trombocitopenije. Incidencija smanjenja tjelesne težine od 10% ili više iznosila je 10,7% (vidjeti dio 4.4). U nekim slučajevima gubitka težine postojalo je kašnjenje u prijelazu na sljedeći Tannerov stupanj te u sazrijevanju kostiju.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Zabilježeni su slučajevi nehotičnog i namjernog predoziranja u odraslih i pedijatrijskih bolesnika. U nekim slučajevima predoziranja su bila asimptomatska, osobito onda kada su brzo uslijedili povraćanje ili ispiranje želuca. U drugim slučajevima, predoziranje je bilo popraćeno simptomima kao što su somnolencija, mučnina, gastritis, nistagmus, mioklonus, koma, bradikardija, smanjena funkcija bubrega, hipotenzija i respiratorna depresija. Vrlo visoka koncentracija zonisamida u plazmi od 100,1 µg/ml zabilježena je otprilike 31 sat nakon bolesnikova predoziranja Zonegranom i klonazepamom; bolesnik je postao komatozan i imao je respiratornu depresiju, ali mu se nakon pet dana povratila svijest i nije imao posljedica.

Liječenje

Nisu dostupni nikakvi specifični antidoti za predoziranje Zonegranom. Nakon sumnje na nedavno predoziranje može biti indicirano pražnjenje želuca ispiranjem ili izazivanjem povraćanja uz uobičajene mjere opreza kako bi se zaštitili dišni putevi. Indicirana je opća potporna skrb uključujući učestali nadzor vitalnih znakova te pomno promatranje. Zonisamid ima dugi poluvijek eliminacije pa njegovi učinci mogu biti trajni. Iako nije službeno ispitivana u liječenju predoziranosti, hemodijaliza je smanjila koncentracije zonisamida u plazmi u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega te se može uzeti u obzir za liječenje predoziranosti ako je klinički indicirano.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, drugi antiepileptici, ATK oznaka: N03AX15

Zonisamid je derivat benzizoksazola. To je antiepileptički lijek sa slabom aktivnošću karboanhidraze *in vitro*. Kemijski nije srodan drugim antiepileptičkim lijekovima.

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja zonisamida nije potpuno razjašnjen, ali čini se da on djeluje na natrijeve i kalcijeve kanale osjetljive na napon pri čemu prekida sinkronizirano izbijanje neurona, smanjujući širenje napadaja i prekidajući posljedičnu epileptičnu aktivnost. Zonisamid ima također modulirajući učinak na inhibiciju neurona posredovanu GABA-om.

Farmakodinamički učinci

Antikonvulzivno djelovanje zonisamida procijenjeno je na različitim modelima u više životinjskih vrsta s induciranim ili prirodnim napadajima i čini se da zonisamid u tim modelima djeluje kao antiepileptik širokog spektra. Zonisamid sprječava najveće napadaje izazvane elektroškovima i ograničava njihovo širenje uključujući prijenos napadaja s korteksa u supkortikalne strukture te zaustavlja aktivnost epileptogenog žarišta. Međutim, za razliku od fenitoina i karbamazepina, zonisamid prvenstveno djeluje na napadaje s izvorom u korteksu mozga.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Monoterapija pri parcijalnim napadajima, sa ili bez sekundarne generalizacije

Djelotvornost zonisamida kao monoterapije ustanovljena je u dvostruko slijepoj usporedbi neinferiornosti s karbamazepinom produljenog otpuštanja (PR) u 583 odrasla ispitanika s novodijagnosticiranim parcijalnim napadajima sa ili bez sekundarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja. Ispitanici su bili randomizirani na karbamazepin i zonisamid i liječeni su u trajanju do 24 mjeseca ovisno o odgovoru. Ispitanici su bili titrirani do početne ciljne doze od 600 mg karbamazepina ili 300 mg zonisamida. Ispitanici koji su imali napadaj titrirani su na sljedeću ciljnu dozu, tj. 800 mg karbamazepina ili 400 mg zonisamida. Ispitanici koji su i dalje imali napadaje titrirani su do maksimalne ciljne doze od 1200 mg karbamazepina ili 500 mg zonisamida. Ispitanici koji uz ciljnu dozu nisu imali napadaj 26 tjedana, nastavili su uzimati tu dozu daljnjih 26 tjedana. Glavni ishodi ispitivanja prikazani su u ovoj tablici:

Tablica 6 Rezultati djelotvornosti za monoterapijsko ispitivanje 310

	Zonisamid	**Karbamazepin**		
n (ITT populacija)	281	300		
Šest mjeseci bez napadaja			Razlika	CI 95%
PP populacija*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2%; 3,1%
ITT populacija	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6%; 1,4%
≤ 4 napadaja tijekom početnog razdoblja od 3 mjeseca	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7%; 3,7%
> 4 napadaja tijekom početnog razdoblja od 3 mjeseca	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5%; 5,6%
Dvanaest mjeseci bez napadaja				
PP populacija	67,6%	74,7%	-7,9%	-17,2%; 1,5%
ITT populacija	55,9%	62,3%	-7,7%	-16,1%; 0,7%
≤ 4 napadaja tijekom početnog razdoblja od 3 mjeseca	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7%; 1,3%
> 4 napadaja tijekom početnog razdoblja od 3 mjeseca	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9%; 17,4%

	Zonisamid	Karbamazepin		
n (ITT populacija)	281	300		
Podvrsta napadaja (bez napadaja 6 mjeseci - PP populacija)				
svi parcijalni	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2%; 0,0%
jednostavni parcijalni	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0%; 14,7%
kompleksni parcijalni	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3%; -5,9%
svi generalizirani toničko-klonički	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5%; 6,0%
sekundarni toničko-klonički	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4%; 7,1%
generalizirani toničko-klonički	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1%; 10,5%

PP = populacija koja je završila ispitivanje prema planu ispitivanja (*engl*. per protocol);
ITT = populacija predviđena za liječenje (engl. *intent-to-treat*)
*Primarni ishod

Dodatna terapija u liječenju parcijalnih napadaja sa ili bez sekundarne generalizacije u odraslih bolesnika

U odraslih bolesnika djelotvornost Zonegrana dokazana je u 4 dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u trajanju do 24 tjedna, uz dozu jedanput ili dvaput na dan. Ova ispitivanja pokazuju da je medijan smanjenja učestalosti parcijalnih napadaja povezan s dozom Zonegrana uz održanu djelotvornost pri dozama od 300 do 500 mg na dan.

Pedijatrijska populacija

Dodatna terapija u liječenju parcijalnih napadaja sa ili bez sekundarne generalizacije u adolescenata i pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 i više godina)

U pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 i više godina), djelotvornost zonisamida dokazana je u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju koje je uključilo 207 ispitanika, a trajanje liječenja iznosilo je do 24 tjedna. Smanjenje od 50% ili više u odnosu na početnu učestalost napadaja tijekom razdoblja stabilne doze od 12 tjedana opaženo je u 50% ispitanika liječenih zonisamidom i 31% bolesnika koji su primali placebo.

Specifične teškoće s obzirom na sigurnost primjene koje su se pojavile u pedijatrijskim ispitivanjima bile su smanjeni apetit i gubitak težine, snižene razine bikarbonata, povećan rizik od nastanka bubrežnih kamenaca i dehidracija. Svi ti učinci a posebice gubitak težine mogu imati štetne posljedice na rast i razvoj i mogu dovesti do narušenog općeg zdravlja. Sveukupno, o učincima na dugoročni rast i razvoj postoje samo ograničeni podaci.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Zonisamid se gotovo potpuno apsorbira nakon peroralne primjene, uglavnom dosegnuvši vršne koncentracije u serumu ili plazmi najčešće unutar 2 do 5 sati nakon doziranja. Smatra se da je metabolizam prvog prolaza neznatan. Procijenjena apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 100%. Hrana ne utječe na peroralnu bioraspoloživost, iako vršne koncentracije u plazmi i serumu mogu biti odgođene.

AUC i C_{max} vrijednosti zonisamida povećale su se gotovo linearno nakon jednokratne doze u rasponu doza od 100 do 800 mg i nakon višekratnih doza u rasponu od 100 do 400 mg jedanput na dan. Povećanje u stanju dinamičke ravnoteže bilo je nešto više od očekivanog na temelju doze, vjerojatno

zbog zasićenog vezanja zonisamida na eritrocite. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je u roku od 13 dana. Akumulacija nešto veća od očekivane događa se uz jednokratnu dozu.

Distribucija

Zonisamid je 40 - 50% vezan na proteine u ljudskoj plazmi, s tim da ispitivanja *in vitro* pokazuju da na to ne utječe prisutnost različitih antiepileptičkih lijekova (tj. fenitoina, fenobarbitona, karbamazepina i natrijeva valproata). Prividni volumen distribucije iznosi oko 1,1 - 1,7 l/kg u odraslih, što pokazuje da se zonisamid opsežno raspodjeljuje u tkiva. Omjer eritrociti/plazma iznosi oko 15 pri niskim koncentracijama, a oko 3 pri višim koncentracijama.

Biotransformacija

Zonisamid se metabolizira prvenstveno redukcijskim cijepanjem benzizoksazolskog prstena osnovnog lijeka pomoću CYP3A4 i stvara 2-sulfamoilacetilfenol (SMAP), a također i N-acetilacijom. Osnovni lijek i SMAP mogu dodatno biti glukuronizirani. Metaboliti, koji se nisu mogli otkriti u plazmi, potpuno su lišeni antikonvulzivnog djelovanja. Nema dokaza da zonisamid inducira vlastiti metabolizam.

Eliminacija

Prividni klirens zonisamida u stanju dinamičke ravnoteže nakon peroralne primjene iznosi oko 0,70 l/h, a terminalni poluvijek eliminacije je oko 60 sati u odsutnosti induktora enzima CYP3A4. Poluvijek eliminacije nije ovisio o dozi, a ponavljana primjena nije imala utjecaja na njega. Fluktuacija koncentracija u serumu ili plazmi tijekom intervala doziranja je niska (< 30%). Glavni je put izlučivanja metabolita zonisamida i nepromijenjenog lijeka preko mokraće. Bubrežni klirens nepromijenjenog zonisamida relativno je nizak (približno 3,5 ml/min); oko 15 - 30% doze eliminira se nepromijenjeno.

Linearnost/nelinearnost

Izloženost zonisamidu povećava se s vremenom sve dok se ne postigne stanje dinamičke ravnoteže za otprilike 8 tjedana. Kad se uspoređuju jednake razine doza, čini se da ispitanici veće tjelesne težine imaju niže serumske koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže, ali taj je učinak relativno malen. Nakon prilagodbe za utjecaj tjelesne težine u bolesnika s epilepsijom, dob (≥ 12 godina) i spol nisu primjetno utjecali na izloženost zonisamidu tijekom doziranja u stanju dinamičke ravnoteže. Nema potrebe za prilagodbom doze ni uz jedan antiepileptik, uključujući induktore CYP3A4.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Zonisamid snižava 28-dnevnu prosječnu učestalost napadaja, a smanjenje je proporcionalno (log-linearno) prosječnoj koncentraciji zonisamida.

Posebne skupine bolesnika
Bolesnici s oštećenjem bubrega: bubrežni klirens jednokratnih doza zonisamida pozitivno je korelirao s klirensom kreatinina. AUC zonisamida u plazmi bio je povećan za 35% u ispitanika s klirensom kreatinina < 20 ml/min (vidjeti također dio 4.2).

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre: farmakokinetika zonisamida u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre nije odgovarajuće ispitana.

Stariji: nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici između mlađih (u dobi od 21 do 40 godina) i starijih osoba (od 65 do 75 godina).

Djeca i adolescenti (5 - 18 godina): ograničeni podaci pokazuju da je farmakokinetika u djece i adolescenata, dozirana do stanja dinamičke ravnoteže od 1, 7 ili 12 mg/kg na dan u podijeljenim dozama, slična onoj opaženoj u odraslih nakon korekcije za tjelesnu težinu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nalazi koji nisu bili opaženi u kliničkim ispitivanjima, ali su primijećeni u pasa pri razinama izloženosti sličnim onima u kliničkoj primjeni, bili su promjene na jetri (povećanje, promjena boje u tamnosmeđu, blago povećanje hepatocita s koncentričnim lamelarnim tjelešcima u citoplazmi i vakuolizacija citoplazme) povezano s pojačanim metabolizmom.

Zonisamid nije bio genotoksičan i nije kancerogen.

Zonisamid je uzrokovao razvojne abnormalnosti u miševa, štakora i pasa i bio je embrioletalan u majmuna kada se primjenjivao tijekom organogeneze u dozama i razinama zonisamida u plazmi majke sličnim ili nižim od terapijskih razina u ljudi.

U ispitivanjima toksičnosti s ponovljenom peroralnom dozom u mladih štakora, pri razinama izloženosti sličnima onim opaženim u pedijatrijskih bolesnika pri maksimalnoj preporučenoj dozi, opažena su smanjenja tjelesne težine i promjene parametara bubrežne histopatologije i kliničke patologije te promjene ponašanja. Promjene parametara bubrežne histopatologije i kliničke patologije smatrale su s povezanima s inhibicijom karboanhidraze zonisamidom. Tijekom razdoblja oporavka učinci na toj razini doze bili su reverzibilni. Na višoj razini doze (2-3 puta većoj od sistemske izloženosti u usporedbi s terapijskom izloženošću) učinci na histopatologiju bubrega bili su teži i samo djelomično reverzibilni. Većina nuspojava opažena u mladih štakora bila je slična onima u ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze zonisamida u odraslih štakora, ali hijalne kapljice u bubrežnim kanalićima i prolazna hiperplazija bile su opažene samo u mladih štakora. Pri takvoj višoj razini doze mladi štakori pokazivali su smanjenje parametara rasta, učenja i razvoja. Smatralo se da su ti učinci vjerojatno povezani sa smanjenom tjelesnom težinom i pojačanim farmakološkim učincima zonisamida pri maksimalnoj podnošljivoj dozi.

U štakora smanjeni broj žutih tijela i mjesta ugnježđenja opaženi su pri razinama izloženosti jednakim maksimalnoj terapijskoj dozi u ljudi; pri tri puta većim razinama izloženosti opaženi su neredoviti ciklusi estrusa i manji broj živih fetusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule
celuloza, mikrokristalična
hidrogenirano biljno ulje (sojino)
natrijev laurilsulfat

Ovojnica kapsule
želatina
titanijev dioksid (E171)
šelak
propilenglikol
kalijev hidroksid
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC/aluminij blisteri, pakiranja s 14, 28, 56 i 84 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10. ožujka 2005.
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. prosinca 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

Zonegran 50 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg zonisamida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna tvrda kapsula sadrži 1,5 mg hidrogeniranog biljnog ulja (sojinog).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Bijelo neprozirno tijelo i siva neprozirna kapica s otisnutom oznakom "ZONEGRAN 50" u crnoj boji.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zonegran je indiciran kao:
- monoterapija u liječenju parcijalnih napadaja sa ili bez sekundarne generalizacije u odraslih s novodijagnosticiranom epilepsijom (vidjeti dio 5.1);
- dodatna terapija u liječenju parcijalnih napadaja sa ili bez sekundarne generalizacije u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 i više godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje - odrasli

Postupno povećavanje i održavanje doze
Zonegran se može uzimati kao monoterapija ili ga se može dodati već postojećoj terapiji u odraslih. Dozu treba titrirati na temelju kliničkog učinka. Preporuke za postupno povećavanje doze i doze održavanja navedene su u tablici 1. Neki bolesnici, posebice oni koji ne uzimaju induktore CYP3A4, odgovor mogu postići pri nižim dozama.

Ukidanje
Kada liječenje Zonegranom treba prekinuti, to se treba učiniti postupno (vidjeti dio 4.4). U kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika doza se smanjivala za 100 mg u razmacima od tjedan dana, uz istodobnu prilagodbu doza drugih antiepileptičkih lijekova (gdje je to bilo potrebno).

Tablica 1 Odrasli – preporučeni režim postupnog povećavanja i održavanja doze

Režim liječenja	**Faza titracije**			**Uobičajena doza održavanja**
Monoterapija – novodijagnosticirani odrasli bolesnici	**1. + 2. tjedan**	**3. + 4. tjedan**	**5. + 6. tjedan**	300 mg na dan (jedanput na dan) Ako je potrebna viša doza: u razmacima od dva tjedna povećavati dozu za 100 mg do najviše 500 mg.
	100 mg na dan (jedanput na dan)	200 mg na dan (jedanput na dan)	300 mg na dan (jedanput na dan)	
Dodatna terapija - s lijekovima induktorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5)	**1. tjedan**	**2. tjedan**	**od 3. do 5. tjedna**	300 do 500 mg na dan (jedanput na dan ili podijeljeno u dvije doze)
	50 mg na dan (podijeljeno u dvije doze)	100 mg na dan (podijeljeno u dvije doze)	povećavati u razmacima od tjedan dana s povećanjem doze za 100 mg	
- bez lijekova induktora CYP3A4 ili kod oštećenja bubrega ili jetre	**1. + 2. tjedan**	**3. + 4. tjedan**	**od 5. do 10. tjedna**	300 do 500 mg na dan (jedanput na dan ili podijeljeno u dvije doze) Neki bolesnici mogu odgovoriti na niže doze.
	50 mg na dan (podijeljeno u dvije doze)	100 mg na dan (podijeljeno u dvije doze)	povećavati u razmacima od dva tjedna s povećanjem doze do 100 mg	

Opće preporuke za doziranje Zonegrana u posebnim populacijama bolesnika

Pedijatrijska populacija (u dobi od 6 i više godina)

Postupno povećavanje i održavanje doze
Pedijatrijskim bolesnicima u dobi od 6 i više godina, Zonegran se mora dodati već postojećoj terapiji. Dozu treba titrirati na temelju kliničkog učinka. Preporuke za postupno povećavanje doze i doze održavanja navedene su u tablici 2. Neki bolesnici, posebice oni koji ne uzimaju induktore CYP3A4, odgovor mogu postići pri nižim dozama.

Liječnici moraju upozoriti pedijatrijske bolesnike i njihove roditelje/njegovatelje, na uokvireni tekst (u Uputi o lijeku) sa savjetima za sprječavanje toplinskog udara (vidjeti dio 4.4, Pedijatrijska populacija).

Tablica 2 Pedijatrijska populacija (u dobi od 6 i više godina) – preporučeni režim postupnog povećavanja i održavanja doze

Režim liječenja	**Faza titracije**		**Uobičajena doza održavanja**	
Dodatna terapija	**1. tjedan**	**2. do 8. tjedan**	**Bolesnici težine 20 do 55 kg[a]**	**Bolesnici težine > 55 kg**
- s lijekovima induktorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5)	1 mg/kg na dan (jedanput na dan)	Povećavati u **razmacima od tjedan dana** s povećanjem doze za 1 mg/kg	6 do 8 mg/kg na dan (jedanput na dan)	300 do 500 mg na dan (jedanput na dan)
	1. + 2. tjedan	**≥ 3. tjedan**		
- bez lijekova induktora CYP3A4	1 mg/kg na dan (jedanput na dan)	Povećavati u **razmacima od dva tjedna** s povećanjem doze za 1 mg/kg	6 do 8 mg/kg na dan (jedanput na dan)	300 do 500 mg na dan (jedanput na dan)

Napomena:

a. Kako bi se osiguralo održavanje terapijske doze, potrebno je nadzirati djetetovu tjelesnu težinu i mijenjati dozu u skladu s promjenom težine do 55 kg. Doza iznosi od 6 do 8 mg/kg na dan do maksimalne doze od 500 mg na dan.

Sigurnost i djelotvornost Zonegrana u djece mlađe od 6 godina ili one težine manje od 20 kg još nisu ustanovljene.

Podaci iz kliničkih ispitivanja provedenih u bolesnika tjelesne težine manje od 20 kg su ograničeni. Stoga je potreban oprez pri liječenju djece u dobi od 6 i više godina kojima je tjelesna težina manja od 20 kg.

Nije uvijek moguće precizno postići izračunatu dozu jačinama kapsula Zonegrana dostupnim na tržištu. Stoga se u tim slučajevima preporučuje zaokružiti ukupnu dozu Zonegrana na najbližu višu ili nižu moguću dozu koja se može postići jačinama kapsula Zonegrana dostupnim na tržištu (25 mg, 50 mg i 100 mg).

Ukidanje

Kada liječenje Zonegranom treba prekinuti, to se treba učiniti postupno (vidjeti dio 4.4). U kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika doza se smanjivala za otprilike 2 mg/kg u razmacima od tjedan dana (tj. sukladno režimu navedenom u tablici 3).

Tablica 3 Pedijatrijska populacija (u dobi od 6 i više godina) – preporučeni režim postupnog smanjivanja doze

Težina	**Smanjivanje doze u razmacima od tjedan dana za:**
20 – 28 kg	25 do 50 mg na dan*
29 – 41 kg	50 do 75 mg na dan*
42 – 55 kg	100 mg na dan*
> 55 kg	100 mg na dan*

Napomena:

* Sve doze odnose se na primjenu jedanput na dan.

Stariji bolesnici

Liječenje bolesnika starije dobi treba započeti oprezno jer su podaci o primjeni Zonegrana u tih bolesnika ograničeni. Propisivači lijeka moraju voditi računa i o sigurnosnom profilu Zonegrana (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s oštećenjem bubrega

U liječenju bolesnika s oštećenjem bubrega treba postupati oprezno jer su podaci o primjeni u takvih bolesnika ograničeni i mogle bi biti potrebne sporije titracije Zonegrana. Budući da se zonisamid i njegovi metaboliti izlučuju putem bubrega, liječenje treba obustaviti u bolesnika koji razviju akutno zatajenje bubrega ili kad je opažen klinički značajan ustrajni porast kreatinina u serumu.

U bolesnika s oštećenjem bubrega, bubrežni klirens jednokratnih doza zonisamida pozitivno je korelirao s klirensom kreatinina. AUC zonisamida u plazmi bio je povećan za 35% u ispitanika s klirensom kreatinina < 20 ml/min.

Bolesnici s oštećenjem jetre

Primjena u bolesnika s oštećenjem jetre nije ispitana. Stoga se ne preporučuje primjena u bolesnika s teškim oštećenjem jetre. Treba postupati oprezno u liječenju bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre i može biti potrebna sporija titracija Zonegrana.

Način primjene

Zonegran tvrde kapsule primjenjuju se peroralno.

Učinak hrane

Zonegran se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na sulfonamide.

Zonegran sadrži hidrogenirano biljno ulje (sojino). Bolesnici ne smiju uzimati ovaj lijek ako su alergični na kikiriki ili soju.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Neobjašnjiv osip

Povezano s terapijom Zonegranom javlja se ozbiljan osip, uključujući slučajeve Stevens-Johnsonovog sindroma.

Treba razmisliti o prekidu primjene Zonegrana u bolesnika u kojih se razvije inače neobjašnjiv osip. Sve bolesnike koji razviju osip tijekom primjene Zonegrana treba pomno nadzirati, uz dodatnu pozornost usmjerenu na one bolesnike koji istodobno primaju antiepileptičke lijekove koji sami po sebi mogu prouzročiti pojavu osipa na koži.

Napadaji povezani s ukidanjem lijeka

U skladu s postojećom kliničkom praksom, u bolesnika s epilepsijom Zonegran se mora ukinuti postupnim snižavanjem doze kako bi se umanjila mogućnost napadaja povezanih s ukidanjem lijeka. Nema dovoljno podataka o ukidanju drugih antiepileptičkih lijekova kada su, uz Zonegran kao dodatni lijek, napadaji stavljeni pod nadzor, a čime bi se omogućila monoterapija Zonegranom. Stoga ukidanje istodobno primjenjivanih antiepileptičkih lijekova treba provoditi oprezno.

Reakcije na sulfonamid

Zonegran je derivat benzizoksazola koji sadrži sulfonamidnu skupinu. Ozbiljne nuspojave imunološke naravi povezane s lijekovima koji sadrže sulfonamidnu skupinu uključuju osip, alergijsku reakciju i velike hematološke poremećaje, uključujući aplastičnu anemiju koja vrlo rijetko može imati smrtni ishod.

Zabilježeni su slučajevi agranulocitoze, trombocitopenije, leukopenije, aplastične anemije, pancitopenije i leukocitoze. Nema odgovarajućih podataka da se procijeni odnos, ako postoji, između doze i trajanja liječenja i tih događaja.

Akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Sindrom koji se sastoji od akutne miopije povezane sa sekundarnim glaukomom zatvorenog kuta zabilježen je u odraslih i pedijatrijskih bolesnika koji su primali zonisamid. Simptomi uključuju akutni nastup smanjene oštrine vida i/ili bol u oku. Oftalmološki nalazi mogu uključivati miopiju, plitku prednju očnu komoru i hiperemiju oka (crvenilo) te povišen intraokularni tlak. Ovaj sindrom može biti povezan sa supracilijarnom efuzijom koja rezultira pomicanjem leće i šarenice prema naprijed, uz sekundarni glaukom zatvorenog kuta. Simptomi se mogu pojaviti u roku od nekoliko sati do nekoliko tjedana od početka terapije. Liječenje uključuje što brži prekid primjene zonisamida prema procjeni nadležnog liječnika i poduzimanje odgovarajućih mjera za snižavanje intraokularnog tlaka. Ako se ne liječi, povišeni intraokularni tlak bilo koje etiologije može dovesti do ozbiljnih posljedica, uključujući trajni gubitak vida. Potreban je oprez kada se bolesnike s poremećajima oka u anamnezi liječi zonisamidom.

Suicidalna ideacija i ponašanje

Suicidalna ideacija i ponašanje zabilježeni su u bolesnika liječenih antiepileptičkim lijekovima u nekoliko indikacija. Metaanaliza randomiziranih, placebom kontroliranih ispitivanja antiepileptičkih lijekova također je pokazala malo povećan rizik od suicidalne ideacije i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika za Zonegran.

Stoga bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova suicidalne ideacije i ponašanja te razmotriti odgovarajuće liječenje. Bolesnicima (i njihovim njegovateljima) treba savjetovati da potraže liječnički savjet ako se pojave znakovi suicidalne ideacije ili ponašanja.

Bubrežni kamenci

Za neke bolesnike, a osobito one s predispozicijom za razvoj nefrolitijaze, može postojati povećan rizik od nastanka bubrežnih kamenaca i s time povezanih znakova i simptoma kao što su bubrežne kolike, bolovi u bubrezima ili bol u predjelu slabina. Neftrolitijaza može dovesti do kroničnog oštećenja bubrega. Čimbenici rizika za nefrolitijazu uključuju prethodnu pojavu bubrežnih kamenaca, obiteljsku povijest nefrolitijaze i hiperkalcijuriju. Ni zbog jednog od tih čimbenika rizika ne može se pouzdano predvidjeti nastanak bubrežnih kamenaca za vrijeme liječenja zonisamidom. Osim toga, povećan je rizik za bolesnike koji uzimaju druge lijekove povezane s nefrolitijazom. Povećanje unosa tekućine i izlučivanja mokraće može pomoći u smanjenju rizika od nastanka kamenaca, osobito u onih s predisponirajućim čimbenicima rizika.

Metabolička acidoza

Hiperkloremična metabolička acidoza bez anionskog procjepa (tj. smanjene razine bikarbonata u serumu ispod normalnog raspona vrijednosti u odsutnosti kronične respiratorne alkaloze) povezana je s liječenjem Zonegranom. Tu metaboličku acidozu uzrokuje gubitak bikarbonata mokraćom zbog inhibicijskog učinka zonisamida na karboanhidrazu. Takva neravnoteža elektrolita opažena je uz primjenu Zonegrana u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima te u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Najčešće se metabolička acidoza izazvana zonisamidom javlja rano u postupku

liječenja, iako se slučajevi mogu javiti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja. Razine sniženja količine bikarbonata obično su male do umjerene (u odraslih prosječno smanjenje iznosi približno 3,5 mEq/l pri dozama od 300 mg na dan); rijetko se u bolesnika javljaju izrazitija sniženja. Stanja ili terapije koje su predispozicija acidozi (kao što su bolest bubrega, teški respiratorni poremećaji, epileptički status, proljev, kirurški zahvat, ketogena dijeta ili lijekovi) mogu povećati učinke zonisamida na sniženje bikarbonata.

Rizik od metaboličke acidoze uzrokovane zonisamidom čini se da je učestaliji i teži u mlađih bolesnika. Odgovarajuću procjenu i nadzor razina bikarbonata u serumu treba provoditi u bolesnika koji uzimaju zonisamid a imaju osnovne bolesti koje mogu povećati rizik od acidoze, u bolesnika za koje postoji povećan rizik od štetnih posljedica metaboličke acidoze i u bolesnika sa simptomima koji upućuju na metaboličku acidozu. Ako se metabolička acidoza razvije i potraje, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili obustavu Zonegrana (postupnim ukidanjem lijeka ili smanjivanjem terapijske doze) jer se može razviti osteopenija.
Kada se odluči da bolesnici nastave uzimati Zonegran unatoč ustrajnoj acidozi, treba razmotriti liječenje alkalnim preparatima.

Metabolička acidoza može dovesti do hiperamonijemije koja je prijavljena s encefalopatijom ili bez nje tijekom liječenja zonisamidom. Rizik od hiperamonijemije može biti povećan u bolesnika koji istodobno uzimaju druge lijekove koji mogu uzrokovati hiperamonijemiju (npr. valproat) ili koji u podlozi imaju poremećaj ciklusa ureje ili smanjenu aktivnost mitohondrija jetre. U bolesnika koji tijekom liječenja zonisamidom razviju neobjašnjivu letargiju ili promjene u mentalnom statusu, preporučuje se razmotriti hiperamonijemijsku encefalopatiju i izmjeriti razinu amonijaka.

Zonegran treba primjenjivati oprezno u odraslih bolesnika koji se istodobno liječe inhibitorima karboanhidraze, kao što je topiramat ili acetazolamid, jer nema dovoljno podataka koji bi isključili farmakodinamičku interakciju (vidjeti također dio 4.4, Pedijatrijska populacija i dio 4.5).

Toplinski udar

Slučajevi smanjenog znojenja i povišene tjelesne temperature zabilježeni su uglavnom u pedijatrijskih bolesnika (za sva upozorenja vidjeti dio 4.4, Pedijatrijska populacija). Oprez je potreban u odraslih kada se Zonegran propisuje s drugim lijekovima koji u bolesnika stvaraju predispoziciju na poremećaje povezane s vrućinom; to uključuje inhibitore karboanhidraze i lijekove s antikolinergičkim djelovanjem (vidjeti također dio 4.4, Pedijatrijska populacija).

Pankreatitis

U bolesnika koji uzimaju Zonegran i razviju kliničke znakove i simptome pankreatitisa, preporučuje se nadzor razina pankreatične lipaze i amilaze. Ako je pankreatitis očigledan, u odsutnosti nekog drugog očitog uzroka preporučuje se razmotriti ukidanje Zonegrana i započeti odgovarajuće liječenje.

Rabdomioliza

U bolesnika koji uzimaju Zonegran i razviju jake bolove u mišićima i/ili slabost, bilo u prisutnosti ili odsutnosti vrućice, preporučuje se procijeniti biljege oštećenja mišića uključujući razine kreatin fosfokinaze u serumu i aldolaze. Ako su povišeni, a u odsutnosti nekog drugog očitog uzroka kao što su trauma ili veliki epileptički napadaji (tzv. *grand mal*), preporučuje se razmotriti ukidanje Zonegrana i započeti odgovarajuće liječenje.

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja Zonegranom i još mjesec dana nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.6). Zonegran se ne smije koristiti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju, osim ako za time ne postoji jasna potreba i samo ako moguća korist ne opravdava mogući rizik za plod. Potreban je savjet liječnika specijaliste ženama u reproduktivnoj dobi koje se liječe zonisamidom. Ženu treba u potpunosti obavijestiti o

mogućim učincima Zonegrana na plod te ih ona mora razumjeti, a o tim rizicima naspram koristima treba razgovarati s bolesnicom prije početka liječenja. Prije početka liječenja lijekom Zonegran treba razmotriti testiranje na trudnoću u žena reproduktivne dobi. Žene koje planiraju trudnoću moraju posjetiti specijaliste radi ponovne procjene liječenja Zonegranom i razmatranja drugih terapijskih opcija prije začeća i prije prestanka uporabe kontracepcije. Žene reproduktivne dobi treba savjetovati da se odmah obrate svom liječniku ako zatrudne ili misle da bi mogle biti trudne, a uzimaju Zonegran. Liječnici koji bolesnice liječe Zonegranom trebali bi osigurati da su bolesnici potpuno upoznati o potrebi uporabe odgovarajuće učinkovite kontracepcije te na temelju kliničke prosudbe procijeniti jesu li oralni kontraceptivi, ili doze komponenata oralnih kontraceptiva, odgovarajući s obzirom na kliničku situaciju pojedine bolesnice.

Tjelesna težina

Zonegran može prouzročiti gubitak težine. Ako bolesnik za vrijeme uzimanja ovog lijeka gubi na težini ili je njegova težina manja od prosječne, može se razmotriti upotreba dodataka prehrani ili povećanje unosa hrane. Ako dođe do znatnog neželjenog gubitka težine, potrebno je razmotriti prekid liječenja Zonegranom. Gubitak težine može postati ozbiljniji u djece (vidjeti dio 4.4, Pedijatrijska populacija).

Pedijatrijska populacija

Prethodno navedena upozorenja i mjere opreza primjenjivi su i na adolescente i na pedijatrijske bolesnike. Upozorenja i mjere opreza koje slijede odnose se u većoj mjeri na pedijatrijske i adolescentne bolesnike.

Toplinski udar i dehidracija

Sprječavanje pregrijavanja i dehidracije u djece

Zonegran može u djece prouzročiti smanjeno znojenje i pregrijavanje, a ako se dijete ne liječi to može dovesti do oštećenja mozga i smrti. Rizik je za djecu najveći posebice po vrućini.

Kada se dijete liječi Zonegranom:
- ono treba biti rashlađeno osobito za vrućeg vremena
- mora izbjegavati teške tjelesne aktivnosti osobito kada su vrućine
- mora piti mnogo hladne vode
- ne smije uzimati nijedan od ovih lijekova:

inhibitore karboanhidraze (kao što su topiramat i acetazolamid) i antikolinergičke lijekove (kao što su klomipramin, hidroksizin, difenhidramin, haloperidol, imipramin i oksibutinin).

AKO SE POJAVI BILO ŠTO OD SLJEDEĆEG, DJETETU JE POTREBNA HITNA LIJEČNIČKA POMOĆ:
Koža je vrlo ugrijana uz malo znojenja ili bez znojenja, ili je dijete postalo smeteno ili ima grčeve u mišićima, ili su djetetovi srčani otkucaji ili disanje postali ubrzani.

- Dijete sklonite na hladnije, sjenovito mjesto.
- Djetetovu kožu vodom održavajte rashlađenu.
- Dajte djetetu hladnu vodu za piće.

Slučajevi smanjenog znojenja i povišene tjelesne temperature zabilježeni su uglavnom u pedijatrijskih bolesnika. U nekim je slučajevima dijagnosticiran toplinski udar koji je zahtijevao bolničko liječenje. Zabilježen je slučaj toplinskog udara s potrebnim bolničkim liječenjem koji je doveo do smrtnog ishoda. Većina prijava bila je u razdobljima toplog vremena. Liječnici moraju upoznati bolesnike i njihove njegovatelje s mogućim ozbiljnim posljedicama toplinskog udara, sa situacijama u kojima može doći do toplinskog udara, kao i s mjerama koje treba poduzeti u slučaju bilo kakvih znakova i simptoma. Bolesnike ili njihove njegovatelje treba upozoriti da, ovisno o stanju bolesnika, vode računa o održavanju hidracije i izbjegavanju izlaganja bolesnika visokim temperaturama te napornim

tjelesnim aktivnostima. Liječnici koji propisuju lijek moraju upozoriti pedijatrijske bolesnike i njihove roditelje/njegovatelje na savjete za sprječavanje toplinskog udara i pregrijavanja u djece navedene u uputi o lijeku. U slučaju znakova ili simptoma dehidracije, oligohidroze ili povišene tjelesne temperature, potrebno je razmisliti o ukidanju Zonegrana.

Zonegran se u pedijatrijskih bolesnika ne smije primjenjivati s drugim lijekovima koji u bolesnika stvaraju predispoziciju na poremećaje povezane s vrućinom; to uključuje inhibitore karboanhidraze i lijekove s antikolinergičkim djelovanjem.

Tjelesna težina
Gubitak težine koji vodi do propadanja općeg stanja i propusta u uzimanju antiepileptika povezan je sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Zonegran se ne preporučuje pedijatrijskim bolesnicima kojima je tjelesna težina manja od prosječne (definicija u skladu s preporukama Svjetske zdravstvene organizacije za kategorije indeksa tjelesne mase (BMI) prilagođene prema dobi) ili imaju oslabljen apetit.

Incidencija smanjene tjelesne težine dosljedna je u svim dobnim skupinama (vidjeti dio 4.8), međutim, uzimajući u obzir potencijalnu ozbiljnost gubitka težine u djece, u toj je populaciji težinu potrebno nadzirati. Ako bolesnik ne uspijeva dobivati na težini u skladu s krivuljom rasta, može se razmotriti upotreba dodataka prehrani ili povećanje unosa hrane; u protivnom liječenje Zonegranom treba prekinuti.

Podaci iz kliničkih ispitivanja provedenih u bolesnika tjelesne težine manje od 20 kg su ograničeni. Stoga je potreban oprez pri liječenju djece u dobi od 6 i više godina kojima je tjelesna težina manja od 20 kg. Nepoznati su dugoročni učinci gubitka težine na rast i razvoj u pedijatrijskoj populaciji.

Metabolička acidoza
Rizik od metaboličke acidoze uzrokovane zonisamidom čini se da je učestaliji i teži u pedijatrijskih bolesnika i adolescenata. U ovoj populaciji treba provoditi odgovarajuću procjenu i nadzor razina bikarbonata u serumu (za sva upozorenja vidjeti dio 4.4 – Metabolička acidoza; za incidenciju niske razine bikarbonata vidjeti dio 4.8). Dugoročni učinak niskih razina bikarbonata na rast i razvoj nije poznat.

U pedijatrijskih bolesnika Zonegran se ne smije primjenjivati s drugim inhibitorima karboanhidraze kao što su topiramat i acetazolamid (vidjeti dio 4.5).

Bubrežni kamenci
Nastanak bubrežnih kamenaca zabilježen je u pedijatrijskoj populaciji (za sva upozorenja vidjeti dio 4.4, Bubrežni kamenci).
Za neke bolesnike, a osobito one s predispozicijom za razvoj nefrolitijaze, može postojati povećan rizik od nastanka bubrežnih kamenaca i s time povezanih znakova i simptoma kao što su bubrežne kolike, bolovi u bubrezima ili bol u predjelu slabina. Neftrolitijaza može dovesti do kroničnog oštećenja bubrega. Čimbenici rizika za nefrolitijazu uključuju prethodnu pojavu bubrežnih kamenaca, obiteljsku povijest nefrolitijaze i hiperkalcijuriju. Ni zbog jednog od tih čimbenika rizika ne može se pouzdano predvidjeti nastanak bubrežnih kamenaca za vrijeme liječenja zonisamidom.
Povećanje unosa tekućine i izlučivanja mokraće može pomoći u smanjenju rizika od nastanka kamenaca, osobito u onih s predisponirajućim čimbenicima rizika. Prema prosudbi liječnika treba provoditi ultrazvučne preglede bubrega. U slučaju da se otkriju bubrežni kamenci, liječenje Zonegranom treba prekinuti.

Poremećaj funkcije jetre
U pedijatrijskih i adolescentnih bolesnika pojavile su se povećane razine hepatobilijarnih parametara kao što su alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST), gamaglutamiltransferaza (GGT) i bilirubin, ali bez dosljednog obrasca u opaženim vrijednostima iznad gornje granice normale. Ipak, u slučaju sumnje na događaj povezan s jetrom, funkciju jetre treba provjeriti i razmotriti prekid liječenja Zonegranom.

Kognitivne sposobnosti
Kognitivna oštećenja u bolesnika pogođenih epilepsijom povezana su s temeljnom patologijom i/ili primjenom antiepileptičke terapije. U placebom kontroliranom ispitivanju zonisamida provedenom u pedijatrijskih i adolescentnih bolesnika, udio bolesnika s oštećenim kognitivnim sposobnostima bio je brojčano veći u skupini koja je primala zonisamid nego u skupini koja je primala placebo.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak Zonegrana na enzime citokroma P450

Ispitivanja *in vitro* na mikrosomima ljudske jetre ne pokazuju ili pokazuju malu inhibiciju (< 25%) izoenzima 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ili 3A4 citokroma P450 pri koncentracijama zonisamida koje su bile približno dva ili više puta veće od klinički značajnih koncentracija slobodnog zonisamida u serumu. Stoga se ne očekuje da bi Zonegran utjecao na farmakokinetiku drugih lijekova putem mehanizama posredovanih citokromom P450, kao što se pokazalo *in vivo* za karbamazepin, fenitoin, etinilestradiol i desipramin.

Mogući utjecaji Zonegrana na druge lijekove

Antiepileptički lijekovi
U bolesnika s epilepsijom doziranje Zonegrana u stanju dinamičke ravnoteže nije rezultiralo klinički značajnim farmakokinetičkim učincima na karbamazepin, lamotrigin, fenitoin ili natrijev valproat.

Oralni kontraceptivi
U kliničkim ispitivanjima u zdravih ispitanica, doziranje Zonegrana u stanju dinamičke ravnoteže nije utjecalo na koncentracije etinilestradiola ili noretisterona u serumu u kombiniranom oralnom kontraceptivu.

Inhibitori karboanhidraze
Zonegran treba primjenjivati oprezno u odraslih bolesnika istodobno liječenih inhibitorima karboanhidraze kao što su topiramat i acetazolamid, jer nema dovoljno podataka koji bi isključili moguću farmakodinamičku interakciju (vidjeti dio 4.4).

Zonegran se u pedijatrijskih bolesnika ne smije primjenjivati istodobno s drugim inhibitorima karboanhidraze kao što su topiramat i acetazolamid (vidjeti dio 4.4, Pedijatrijska populacija).

Supstrat P-glikoproteina
U *in vitro* ispitivanju pokazalo se da je zonisamid slab inhibitor P-glikoproteina (P-gp) (MDR1) s IC_{50} od 267 µmol/l pa postoji teoretska mogućnost da će zonisamid utjecati na farmakokinetiku tvari koje su supstrati P-gp-a. Preporučuje se oprez kada se započinje ili prekida liječenje zonisamidom ili kad se mijenja doza zonisamida u bolesnika koji primaju i lijekove koji su supstrati P-gp-a (npr. digoksin, kinidin).

Moguće interakcije drugih lijekova i Zonegrana

U kliničkim ispitivanjim istodobna primjena lamotrigina nije imala vidljiv učinak na farmakokinetiku zonisamida. Kombinacija Zonegrana i drugih lijekova koji mogu dovesti do urolitijaze može povećati rizik od razvoja bubrežnih kamenaca; stoga istodobnu primjenu takvih lijekova treba izbjegavati.

Zonisamid se metabolizira djelomično enzimom CYP3A4 (redukcijsko cijepanje) a također i N-acetil-transferazama i konjugacijom s glukuronskom kiselinom; stoga tvari koje mogu inducirati ili inhibirati te enzime mogu utjecati na farmakokinetiku zonisamida:

- Indukcija enzima: izloženost zonisamidu manja je u bolesnika s epilepsijom koji primaju lijekove koji induciraju CYP3A4, kao što su fenitoin, karbamazepin i fenobarbiton. Nije vjerojatno da će ti učinci biti klinički značajni kada se Zonegran dodaje već postojećoj terapiji; međutim, promjene u koncentracijama zonisamida mogu nastupiti ako se istodobno

primjenjivani antiepileptički lijekovi koji induciraju CYP3A4 ili drugi lijekovi ukidaju, ako im se mijenja doza ili se uvode u liječenje i tada može biti potrebna prilagodba doze Zonegrana. Rifampicin je jak induktor CYP3A4. Ako je potrebna istodobna primjena, bolesnika treba pomno nadzirati a dozu Zonegrana i drugih supstrata CYP3A4 prilagoditi prema potrebi.

- Inhibicija CYP3A4: na temelju kliničkih podataka, poznati specifični i nespecifični inhibitori CYP3A4 čini se da nemaju klinički značajan učinak na farmakokinetičke parametre izloženosti zonisamidu. U zdravih ispitanika doziranje ketokonazola (400 mg na dan) ili cimetidina (1200 mg na dan) u stanju dinamičke ravnoteže nije imalo klinički značajne učinke na farmakokinetiku jednokratne doze zonisamida. Stoga modifikacija doziranja Zonegrana nije potrebna kada se primjenjuje istodobno s poznatim inhibitorima CYP3A4.

Pedijatrijska populacija
Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja Zonegranom i još mjesec dana nakon prestanka liječenja.

Zonegran se ne smije koristiti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju, osim ako za time ne postoji jasna potreba i samo ako moguća korist ne opravdava mogući rizik za plod. Potreban je savjet liječnika specijaliste ženama koje se liječe zonisamidom, a u reproduktivnoj su dobi. Ženu treba u potpunosti obavijestiti o mogućim učincima Zonegrana na plod te ih ona mora razumjeti, a o tim rizicima naspram koristima treba razgovarati s bolesnicom prije početka liječenja. Prije početka liječenja zonisamidom treba razmotriti testiranje na trudnoću u žena reproduktivne dobi. Žene koje planiraju trudnoću moraju posjetiti specijaliste radi ponovne procjene liječenja zonisamidom i razmatranja drugih terapijskih opcija prije začeća i prije prestanka uporabe kontracepcije.

Kao kod svih antiepileptičkih lijekova, potrebno je izbjegavati iznenadni prekid primjene zonisamida jer to može izazvati pojavu napadaja, koji mogu imati ozbiljne posljedice za ženu i nerođeno dijete. Rizik od prirođenih mana povećan je za faktor 2 do 3 u djece majki liječenih nekim antiepileptičkim lijekom. Najčešće prijavljene nuspojave su rascjep usne, kardiovaskularne malformacije i poremećaj neuralne cijevi. Liječenje višestrukim antiepileptičkim lijekovima može biti povezano s višim rizikom od kongenitalnih malformacija nego monoterapijom.

Trudnoća

Podaci o primjeni Zonegrana u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). U ljudi potencijalni rizik od velikih (*major*) kongenitalnih malfomacija i neurorazvojnih poremećaja nije poznat.

Podaci iz registra ukazuju na povećanje u udjelu novorođenčadi s niskom porođajnom težinom, prerano rođenih ili premalih za gestacijsku dob. Ta su povećanja otprilike između 5% i 8% za novorođenčad s niskom porođajnom težinom, otprilike između 8% i 10% za prerano rođenu novorođenčad i otprilike između 7% i 12% za novorođenčad premalu za gestacijsku dob, sve u usporedbi s majkama liječenima monoterapijom lamotriginom.

Zonegran se ne smije uzimati u trudnoći osim ako je to nužno potrebno te samo onda kad se smatra da moguća dobrobit opravdava rizik za fetus. Ako je propisan Zonegran tijekom trudnoće, bolesnice moraju biti upoznate u potpunosti s mogućim štetnim posljedicama za plod i savjetuje se primjena minimalne učinkovite doze, uz pažljivo praćenje.

Dojenje

Zonisamid se izlučuje u majčino mlijeko; koncentracija u majčinu mlijeku slična je koncentraciji u plazmi majke. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja Zonegranom. Zbog dugog zadržavanja zonisamida u tijelu, dojenje se ne smije započeti još mjesec dana nakon završetka terapije Zonegranom.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o učincima zonisamida na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su promjene u parametrima plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima. Međutim, s obzirom na to da neki bolesnici mogu osjećati omamljenost ili teškoće s koncentracijom, osobito na početku liječenja ili nakon povećanja doze, bolesnicima treba savjetovati da budu oprezni u aktivnostima koje zahtijevaju visoki stupanj pozornosti, npr. upravljanje vozilima ili rukovanje strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

U kliničkim ispitivanjima Zonegran se primjenjivao u više od 1200 bolesnika, a više od njih 400 primalo je Zonegran najmanje 1 godinu. Osim toga, postoji opsežno iskustvo sa zonisamidom nakon stavljanja lijeka u promet i to u Japanu od 1989. te u Sjedinjenim Državama od 2000. godine.

Treba voditi računa da je Zonegran derivat benzizoksazola koji sadrži sulfonamidnu skupinu. Ozbiljne nuspojave imunološke naravi povezane s lijekovima koji sadrže sulfonamidnu skupinu uključuju osip, alergijsku reakciju i velike hematološke poremećaje, uključujući aplastičnu anemiju koja vrlo rijetko može imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Najčešće nuspojave u kontroliranim ispitivanjima s dodatnom terapijom bile su somnolencija, omaglica i anoreksija. Najčešće nuspojave u randomiziranom, kontroliranom ispitivanju u kojem se usporedila monoterapija zonisamida s karbamazepinom produljenog otpuštanja bile su sniženi bikarbonati, oslabljeni apetit i smanjena težina. Incidencija izrazito nenormalno niske razine bikarbonata u serumu (smanjenje do manje od 17 mEq/l i za više od 5 mEq/l) bila je 3,8%. Incidencija izrazitog smanjenja težine za 20% ili više iznosila je 0,7%.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave povezane s primjenom Zonegrana iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet tablično su prikazane niže. Učestalosti su razvrstane na sljedeći način:

vrlo često	≥ 1/10
često	≥ 1/100 i < 1/10
manje često	≥ 1/1000 i < 1/100
rijetko	≥ 1/10 000 i < 1/1000
vrlo rijetko	< 1/10 000
nepoznato	ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Tablica 4 Nuspojave povezane sa Zonegranom iz kliničkih ispitivanja dodatne primjene i praćenja nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA terminologija)	**Vrlo često**	**Često**	**Manje često**	**Vrlo rijetko**
Infekcije i infestacije			pneumonija, infekcija mokraćnog sustava	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		ekhimoza		agranulocitoza, aplastična anemija, leukocitoza, leukopenija, limfadenopatija, pancitopenija, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost		sindrom preosjetljivosti izazvan lijekom, medikamentozni osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija		hipokalemija	metabolička acidoza, bubrežna tubularna acidoza
Psihijatrijski poremećaji	agitacija, razdražljivost, stanje konfuzije, depresija	afektivna labilnost, anksioznost, nesanica, psihotični poremećaj	ljutnja, agresija, suicidalna ideacija, pokušaj samoubojstva	halucinacije
Poremećaji živčanog sustava	ataksija, omaglica, oslabljeno pamćenje, somnolencija	bradifrenija, poremećaj pažnje, nistagmus, parestezije, poremećaj govora, tremor	konvulzije	amnezija, koma, grand mal napadaj, mijastenijski sindrom, maligni neuroleptički sindrom, epileptički status
Poremećaji oka	diplopija			glaukom zatvorenog kuta, bol u oku, miopija, zamagljen vid, smanjena oštrina vida
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				dispneja, aspiracijska pneumonija, poremećaj disanja, hipersenzitivni pneumonitis
Poremećaji probavnog sustava		bol u trbuhu, konstipacija, proljev, dispepsija, mučnina	povraćanje	pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči			kolecistitis, kolelitijaza	hepatocelularno oštećenje

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA terminologija)	**Vrlo često**	**Često**	**Manje često**	**Vrlo rijetko**
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, pruritus, alopecija		anhidroza, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				rabdomioliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		nefrolitijaza	urinarni kalkulus	hidronefroza, zatajenje bubrega, nenormalna mokraća
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor, bolest nalik gripi, pireksija, periferni edem		
Pretrage	sniženi bikarbonati	smanjena težina		povišena kreatin fosfokinaza u krvi, povišen kreatinin u krvi, povišena urea u krvi, poremećeni nalazi pretraga funkcije jetre
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije				toplinski udar

Osim toga, bilo je izoliranih slučajeva iznenadne neobjašnjive smrti bolesnika s epilepsijom (*Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients* - SUDEP) koji su primali Zonegran.

Tablica 5 Nuspojave iz randomiziranog, kontroliranog ispitivanja monoterapije zonisamidom u usporedbi s monoterapijom karbamazepinom produljenog otpuštanja

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA terminologija†)	**Vrlo često**	**Često**	**Manje često**
Infekcije i infestacije			infekcija mokraćnog sustava, pneumonija
Poremećaji krvi i limfnog sustava			leukopenija, trombocitopenija
Poremećaji metabolizma i prehrane		oslabljen apetit	hipokalemija
Psihijatrijski poremećaji		agitacija, depresija, nesanica, promjene raspoloženja, anksioznost	stanje konfuzije, akutna psihoza, agresija, suicidalna ideacija, halucinacije

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA terminologija†)	**Vrlo često**	**Često**	**Manje često**
Poremećaji živčanog sustava		ataksija, omaglica, oslabljeno pamćenje, somnolencija, bradifrenija, poremećaj pažnje, parestezije	nistagmus, poremećaj govora, tremor, konvulzije
Poremećaji oka		diplopija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			poremećaj disanja
Poremećaji probavnog sustava		konstipacija, proljev, dispepsija, mučnina, povraćanje	bol u trbuhu
Poremećaji jetre i žuči			akutni kolecistitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip	pruritus, ekhimoza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor, pireksija, razdražljivost	
Pretrage	sniženi bikarbonati	smanjena težina, povišena kreatinin fosfokinaza u krvi, povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza	poremećeni rezultati analize mokraće

† MedDRA verzija 13.1

Dodatni podaci o posebnim populacijama

Stariji bolesnici
Objedinjena analiza sigurnosnih podataka za 95 starijih ispitanika pokazala je relativno veću učestalost prijava o perifernom edemu i pruritusu u usporedbi s odraslom populacijom.

Analiza podataka nakon stavljanja lijeka u promet pokazuje da je u bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih, u usporedbi s općom populacijom, zabilježena veća učestalost sljedećih događaja: Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i lijekom izazvani sindrom preosjetljivosti (DIHS).

Pedijatrijska populacija
Profil štetnih događaja za zonisamid u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina bio je u placebom kontroliranim ispitivanjima sličan onome u odraslih. Među 465 ispitanika u bazi podataka o sigurnosti primjene u pedijatrijskih ispitanika (uključujući dodatnih 67 ispitanika iz faze produžetka kontroliranog kliničkog ispitivanja), bilo je 7 smrtnih slučajeva (1,5%; 14,6/1000 osoba-godina), i to 2 slučaja epileptičkog statusa od kojih je jedan bio povezan s teškim gubitkom težine (10% unutar 3 mjeseca) u jednog ispitanika s tjelesnom težinom manjom od prosječne i posljedičnom nemogućnošću uzimanja lijeka; 1 slučaj ozljede glave/hematoma i 4 smrtna slučaja u ispitanika s prethodno postojećim funkcionalnim neurološkim deficitima različitih uzroka (2 slučaja sepse/zatajenja organa prouzročenih upalom pluća, 1 slučaj iznenadne neobjašnjive smrti bolesnika s epilepsijom (SUDEP) i 1 ozljeda glave). Ukupno 70,4% pedijatrijskih ispitanika koji su primali zonisamid u kontroliranom ispitivanju ili u njegovu otvorenom produžetku imali su barem jedno mjerenje bikarbonata ispod

22 mmol/l, što je zahtijevalo liječenje. Niske razine bikarbonata u mjerenjima dugo su se održale (medijan 188 dana).
Objedinjena analiza podataka sigurnosti primjene za 420 pedijatrijskih bolesnika (183 ispitanika u dobi od 6 do 11 godina i 237 ispitanika u dobi od 12 do 16 godina s prosječnim trajanjem izloženosti od približno 12 mjeseci) pokazala je relativno češće zabilježenu upalu pluća, dehidraciju, smanjeno znojenje, nepravilne rezultate pretraga funkcije jetre, upalu srednjeg uha, faringitis, sinusitis i infekciju gornjih dišnih putova, kašalj, epistaksu i rinitis, bol u trbuhu, povraćanje, osip i ekcem te vrućicu u usporedbi s odraslom populacijom (osobito u ispitanika mlađih od 12 godina), a nisku incidenciju amnezije, povećanog kreatinina, limfadenopatije i trombocitopenije. Incidencija smanjenja tjelesne težine od 10% ili više iznosila je 10,7% (vidjeti dio 4.4). U nekim slučajevima gubitka težine postojalo je kašnjenje u prijelazu na sljedeći Tannerov stupanj te u sazrijevanju kostiju.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Zabilježeni su slučajevi nehotičnog i namjernog predoziranja u odraslih i pedijatrijskih bolesnika. U nekim slučajevima predoziranja su bila asimptomatska, osobito onda kada su brzo uslijedili povraćanje ili ispiranje želuca. U drugim slučajevima, predoziranje je bilo popraćeno simptomima kao što su somnolencija, mučnina, gastritis, nistagmus, mioklonus, koma, bradikardija, smanjena funkcija bubrega, hipotenzija i respiratorna depresija. Vrlo visoka koncentracija zonisamida u plazmi od 100,1 µg/ml zabilježena je otprilike 31 sat nakon bolesnikova predoziranja Zonegranom i klonazepamom; bolesnik je postao komatozan i imao je respiratornu depresiju, ali mu se nakon pet dana povratila svijest i nije imao posljedica.

Liječenje

Nisu dostupni nikakvi specifični antidoti za predoziranje Zonegranom. Nakon sumnje na nedavno predoziranje može biti indicirano pražnjenje želuca ispiranjem ili izazivanjem povraćanja uz uobičajene mjere opreza kako bi se zaštitili dišni putevi. Indicirana je opća potporna skrb uključujući učestali nadzor vitalnih znakova te pomno promatranje. Zonisamid ima dugi poluvijek eliminacije pa njegovi učinci mogu biti trajni. Iako nije službeno ispitivana u liječenju predoziranosti, hemodijaliza je smanjila koncentracije zonisamida u plazmi u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega te se može uzeti u obzir za liječenje predoziranosti ako je klinički indicirano.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, drugi antiepileptici, ATK oznaka: N03AX15

Zonisamid je derivat benzizoksazola. To je antiepileptički lijek sa slabom aktivnošću karboanhidraze *in vitro*. Kemijski nije srodan drugim antiepileptičkim lijekovima.

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja zonisamida nije potpuno razjašnjen, ali čini se da on djeluje na natrijeve i kalcijeve kanale osjetljive na napon pri čemu prekida sinkronizirano izbijanje neurona, smanjujući širenje napadaja i prekidajući posljedičnu epileptičnu aktivnost. Zonisamid ima također modulirajući učinak na inhibiciju neurona posredovanu GABA-om.

Farmakodinamički učinci

Antikonvulzivno djelovanje zonisamida procijenjeno je na različitim modelima u više životinjskih vrsta s induciranim ili prirodnim napadajima i čini se da zonisamid u tim modelima djeluje kao antiepileptik širokog spektra. Zonisamid sprječava najveće napadaje izazvane elektroškovima i ograničava njihovo širenje uključujući prijenos napadaja s korteksa u supkortikalne strukture te zaustavlja aktivnost epileptogenog žarišta. Međutim, za razliku od fenitoina i karbamazepina, zonisamid prvenstveno djeluje na napadaje s izvorom u korteksu mozga.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Monoterapija pri parcijalnim napadajima, sa ili bez sekundarne generalizacije

Djelotvornost zonisamida kao monoterapije ustanovljena je u dvostruko slijepoj usporedbi neinferiornosti s karbamazepinom produljenog otpuštanja (PR) u 583 odrasla ispitanika s novodijagnosticiranim parcijalnim napadajima sa ili bez sekundarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja. Ispitanici su bili randomizirani na karbamazepin i zonisamid i liječeni su u trajanju do 24 mjeseca ovisno o odgovoru. Ispitanici su bili titrirani do početne ciljne doze od 600 mg karbamazepina ili 300 mg zonisamida. Ispitanici koji su imali napadaj titrirani su na sljedeću ciljnu dozu, tj. 800 mg karbamazepina ili 400 mg zonisamida. Ispitanici koji su i dalje imali napadaje titrirani su do maksimalne ciljne doze od 1200 mg karbamazepina ili 500 mg zonisamida. Ispitanici koji uz ciljnu dozu nisu imali napadaj 26 tjedana, nastavili su uzimati tu dozu daljnjih 26 tjedana. Glavni ishodi ispitivanja prikazani su u ovoj tablici:

Tablica 6 Rezultati djelotvornosti za monoterapijsko ispitivanje 310

	Zonisamid	**Karbamazepin**		
n (ITT populacija)	281	300		
Šest mjeseci bez napadaja			Razlika	CI 95%
PP populacija*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2%; 3,1%
ITT populacija	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6%; 1,4%
≤ 4 napadaja tijekom početnog razdoblja od 3 mjeseca	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7%; 3,7%
> 4 napadaja tijekom početnog razdoblja od 3 mjeseca	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5%; 5,6%
Dvanaest mjeseci bez napadaja				
PP populacija	67,6%	74,7%	-7,9%	-17,2%; 1,5%
ITT populacija	55,9%	62,3%	-7,7%	-16,1%; 0,7%
≤ 4 napadaja tijekom početnog razdoblja od 3 mjeseca	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7%; 1,3%
> 4 napadaja tijekom početnog razdoblja od 3 mjeseca	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9%; 17,4%

	Zonisamid	Karbamazepin		
n (ITT populacija)	281	300		
Podvrsta napadaja (bez napadaja 6 mjeseci - PP populacija)				
svi parcijalni	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2%; 0,0%
jednostavni parcijalni	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0%; 14,7%
kompleksni parcijalni	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3%; -5,9%
svi generalizirani toničko-klonički	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5%; 6,0%
sekundarni toničko-klonički	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4%; 7,1%
generalizirani toničko-klonički	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1%; 10,5%

PP = populacija koja je završila ispitivanje prema planu ispitivanja (*engl*. per protocol);
ITT = populacija predviđena za liječenje (engl. *intent-to-treat*)
*Primarni ishod

Dodatna terapija u liječenju parcijalnih napadaja sa ili bez sekundarne generalizacije u odraslih bolesnika

U odraslih bolesnika djelotvornost Zonegrana dokazana je u 4 dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u trajanju do 24 tjedna, uz dozu jedanput ili dvaput na dan. Ova ispitivanja pokazuju da je medijan smanjenja učestalosti parcijalnih napadaja povezan s dozom Zonegrana uz održanu djelotvornost pri dozama od 300 do 500 mg na dan.

Pedijatrijska populacija

Dodatna terapija u liječenju parcijalnih napadaja sa ili bez sekundarne generalizacije u adolescenata i pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 i više godina)

U pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 i više godina), djelotvornost zonisamida dokazana je u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju koje je uključilo 207 ispitanika, a trajanje liječenja iznosilo je do 24 tjedna. Smanjenje od 50% ili više u odnosu na početnu učestalost napadaja tijekom razdoblja stabilne doze od 12 tjedana opaženo je u 50% ispitanika liječenih zonisamidom i 31% bolesnika koji su primali placebo.

Specifične teškoće s obzirom na sigurnost primjene koje su se pojavile u pedijatrijskim ispitivanjima bile su smanjeni apetit i gubitak težine, snižene razine bikarbonata, povećan rizik od nastanka bubrežnih kamenaca i dehidracija. Svi ti učinci a posebice gubitak težine mogu imati štetne posljedice na rast i razvoj i mogu dovesti do narušenog općeg zdravlja. Sveukupno, o učincima na dugoročni rast i razvoj postoje samo ograničeni podaci.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Zonisamid se gotovo potpuno apsorbira nakon peroralne primjene, uglavnom dosegnuvši vršne koncentracije u serumu ili plazmi najčešće unutar 2 do 5 sati nakon doziranja. Smatra se da je metabolizam prvog prolaza neznatan. Procijenjena apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 100%. Hrana ne utječe na peroralnu bioraspoloživost, iako vršne koncentracije u plazmi i serumu mogu biti odgođene.

AUC i C_{max} vrijednosti zonisamida povećale su se gotovo linearno nakon jednokratne doze u rasponu doza od 100 do 800 mg i nakon višekratnih doza u rasponu od 100 do 400 mg jedanput na dan. Povećanje u stanju dinamičke ravnoteže bilo je nešto više od očekivanog na temelju doze, vjerojatno

zbog zasićenog vezanja zonisamida na eritrocite. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je u roku od 13 dana. Akumulacija nešto veća od očekivane događa se uz jednokratnu dozu.

Distribucija

Zonisamid je 40 - 50% vezan na proteine u ljudskoj plazmi, s tim da ispitivanja *in vitro* pokazuju da na to ne utječe prisutnost različitih antiepileptičkih lijekova (tj. fenitoina, fenobarbitona, karbamazepina i natrijeva valproata). Prividni volumen distribucije iznosi oko 1,1 - 1,7 l/kg u odraslih, što pokazuje da se zonisamid opsežno raspodjeljuje u tkiva. Omjer eritrociti/plazma iznosi oko 15 pri niskim koncentracijama, a oko 3 pri višim koncentracijama.

Biotransformacija

Zonisamid se metabolizira prvenstveno redukcijskim cijepanjem benzizoksazolskog prstena osnovnog lijeka pomoću CYP3A4 i stvara 2-sulfamoilacetilfenol (SMAP), a također i N-acetilacijom. Osnovni lijek i SMAP mogu dodatno biti glukuronizirani. Metaboliti, koji se nisu mogli otkriti u plazmi, potpuno su lišeni antikonvulzivnog djelovanja. Nema dokaza da zonisamid inducira vlastiti metabolizam.

Eliminacija

Prividni klirens zonisamida u stanju dinamičke ravnoteže nakon peroralne primjene iznosi oko 0,70 l/h, a terminalni poluvijek eliminacije je oko 60 sati u odsutnosti induktora enzima CYP3A4. Poluvijek eliminacije nije ovisio o dozi, a ponavljana primjena nije imala utjecaja na njega. Fluktuacija koncentracija u serumu ili plazmi tijekom intervala doziranja je niska (< 30%). Glavni je put izlučivanja metabolita zonisamida i nepromijenjenog lijeka preko mokraće. Bubrežni klirens nepromijenjenog zonisamida relativno je nizak (približno 3,5 ml/min); oko 15 - 30% doze eliminira se nepromijenjeno.

Linearnost/nelinearnost

Izloženost zonisamidu povećava se s vremenom sve dok se ne postigne stanje dinamičke ravnoteže za otprilike 8 tjedana. Kad se uspoređuju jednake razine doza, čini se da ispitanici veće tjelesne težine imaju niže serumske koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže, ali taj je učinak relativno malen. Nakon prilagodbe za utjecaj tjelesne težine u bolesnika s epilepsijom, dob (≥ 12 godina) i spol nisu primjetno utjecali na izloženost zonisamidu tijekom doziranja u stanju dinamičke ravnoteže. Nema potrebe za prilagodbom doze ni uz jedan antiepileptik, uključujući induktore CYP3A4.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Zonisamid snižava 28-dnevnu prosječnu učestalost napadaja, a smanjenje je proporcionalno (log-linearno) prosječnoj koncentraciji zonisamida.

Posebne skupine bolesnika

Bolesnici s oštećenjem bubrega: bubrežni klirens jednokratnih doza zonisamida pozitivno je korelirao s klirensom kreatinina. AUC zonisamida u plazmi bio je povećan za 35% u ispitanika s klirensom kreatinina < 20 ml/min (vidjeti također dio 4.2).

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre: farmakokinetika zonisamida u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre nije odgovarajuće ispitana.

Stariji: nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici između mlađih (u dobi od 21 do 40 godina) i starijih osoba (od 65 do 75 godina).

Djeca i adolescenti (5 - 18 godina): ograničeni podaci pokazuju da je farmakokinetika u djece i adolescenata, dozirana do stanja dinamičke ravnoteže od 1, 7 ili 12 mg/kg na dan u podijeljenim dozama, slična onoj opaženoj u odraslih nakon korekcije za tjelesnu težinu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nalazi koji nisu bili opaženi u kliničkim ispitivanjima, ali su primijećeni u pasa pri razinama izloženosti sličnim onima u kliničkoj primjeni, bili su promjene na jetri (povećanje, promjena boje u tamnosmeđu, blago povećanje hepatocita s koncentričnim lamelarnim tjelešcima u citoplazmi i vakuolizacija citoplazme) povezano s pojačanim metabolizmom.

Zonisamid nije bio genotoksičan i nije kancerogen.

Zonisamid je uzrokovao razvojne abnormalnosti u miševa, štakora i pasa i bio je embrioletalan u majmuna kada se primjenjivao tijekom organogeneze u dozama i razinama zonisamida u plazmi majke sličnim ili nižim od terapijskih razina u ljudi.

U ispitivanjima toksičnosti s ponovljenom peroralnom dozom u mladih štakora, pri razinama izloženosti sličnima onim opaženim u pedijatrijskih bolesnika pri maksimalnoj preporučenoj dozi, opažena su smanjenja tjelesne težine i promjene parametara bubrežne histopatologije i kliničke patologije te promjene ponašanja. Promjene parametara bubrežne histopatologije i kliničke patologije smatrale su s povezanima s inhibicijom karboanhidraze zonisamidom. Tijekom razdoblja oporavka učinci na toj razini doze bili su reverzibilni. Na višoj razini doze (2-3 puta većoj od sistemske izloženosti u usporedbi s terapijskom izloženošću) učinci na histopatologiju bubrega bili su teži i samo djelomično reverzibilni. Većina nuspojava opažena u mladih štakora bila je slična onima u ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze zonisamida u odraslih štakora, ali hijalne kapljice u bubrežnim kanalićima i prolazna hiperplazija bile su opažene samo u mladih štakora. Pri takvoj višoj razini doze mladi štakori pokazivali su smanjenje parametara rasta, učenja i razvoja. Smatralo se da su ti učinci vjerojatno povezani sa smanjenom tjelesnom težinom i pojačanim farmakološkim učincima zonisamida pri maksimalnoj podnošljivoj dozi.

U štakora smanjeni broj žutih tijela i mjesta ugnježđenja opaženi su pri razinama izloženosti jednakim maksimalnoj terapijskoj dozi u ljudi; pri tri puta većim razinama izloženosti opaženi su neredoviti ciklusi estrusa i manji broj živih fetusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule
celuloza, mikrokristalična
hidrogenirano biljno ulje (sojino)
natrijev laurilsulfat

Ovojnica kapsule
želatina
titanijev dioksid (E171)
šelak
propilenglikol
kalijev hidroksid
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC/aluminij blisteri, pakiranja s 14, 28, 56 i 84 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10.ožujka 2005.
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. prosinca 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

Zonegran 100 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg zonisamida.

Pomoćne tvari: 0,002 mg boje *sunset yellow* FCF (E110) i 0,147 mg boje *allura red* AC (E129).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna tvrda kapsula sadrži 3 mg hidrogeniranog biljnog ulja (sojinog).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Bijelo neprozirno tijelo i crvena neprozirna kapica s otisnutom oznakom "ZONEGRAN 100" u crnoj boji.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zonegran je indiciran kao:
- monoterapija u liječenju parcijalnih napadaja sa ili bez sekundarne generalizacije u odraslih s novodijagnosticiranom epilepsijom (vidjeti dio 5.1);
- dodatna terapija u liječenju parcijalnih napadaja sa ili bez sekundarne generalizacije u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 i više godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje - odrasli

Postupno povećavanje i održavanje doze
Zonegran se može uzimati kao monoterapija ili ga se može dodati već postojećoj terapiji u odraslih. Dozu treba titrirati na temelju kliničkog učinka. Preporuke za postupno povećavanje doze i doze održavanja navedene su u tablici 1. Neki bolesnici, posebice oni koji ne uzimaju induktore CYP3A4, odgovor mogu postići pri nižim dozama.

Ukidanje
Kada liječenje Zonegranom treba prekinuti, to se treba učiniti postupno (vidjeti dio 4.4). U kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika doza se smanjivala za 100 mg u razmacima od tjedan dana, uz istodobnu prilagodbu doza drugih antiepileptičkih lijekova (gdje je to bilo potrebno).

Tablica 1 Odrasli – preporučeni režim postupnog povećavanja i održavanja doze

Režim liječenja	**Faza titracije**			**Uobičajena doza održavanja**
Monoterapija – novodijagnosticirani odrasli bolesnici	**1. + 2. tjedan**	**3. + 4. tjedan**	**5. + 6. tjedan**	300 mg na dan (jedanput na dan) Ako je potrebna viša doza: u razmacima od dva tjedna povećavati dozu za 100 mg do najviše 500 mg.
	100 mg na dan (jedanput na dan)	200 mg na dan (jedanput na dan)	300 mg na dan (jedanput na dan)	
Dodatna terapija - s lijekovima induktorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5)	**1. tjedan**	**2. tjedan**	**od 3. do 5. tjedna**	300 do 500 mg na dan (jedanput na dan ili podijeljeno u dvije doze)
	50 mg na dan (podijeljeno u dvije doze)	100 mg na dan (podijeljeno u dvije doze)	povećavati u razmacima od tjedan dana s povećanjem doze za 100 mg	
- bez lijekova induktora CYP3A4 ili kod oštećenja bubrega ili jetre	**1. + 2. tjedan**	**3. + 4. tjedan**	**od 5. do 10. tjedna**	300 do 500 mg na dan (jedanput na dan ili podijeljeno u dvije doze) Neki bolesnici mogu odgovoriti na niže doze.
	50 mg na dan (podijeljeno u dvije doze)	100 mg na dan (podijeljeno u dvije doze)	povećavati u razmacima od dva tjedna s povećanjem doze do 100 mg	

Opće preporuke za doziranje Zonegrana u posebnim populacijama bolesnika

Pedijatrijska populacija (u dobi od 6 i više godina)

Postupno povećavanje i održavanje doze
Pedijatrijskim bolesnicima u dobi od 6 i više godina, Zonegran se mora dodati već postojećoj terapiji. Dozu treba titrirati na temelju kliničkog učinka. Preporuke za postupno povećavanje doze i doze održavanja navedene su u tablici 2. Neki bolesnici, posebice oni koji ne uzimaju induktore CYP3A4, odgovor mogu postići pri nižim dozama.

Liječnici moraju upozoriti pedijatrijske bolesnike i njihove roditelje/njegovatelje, na uokvireni tekst (u Uputi o lijeku) sa savjetima za sprječavanje toplinskog udara (vidjeti dio 4.4, Pedijatrijska populacija).

Tablica 2 Pedijatrijska populacija (u dobi od 6 i više godina) – preporučeni režim postupnog povećavanja i održavanja doze

Režim liječenja	**Faza titracije**		**Uobičajena doza održavanja**	
Dodatna terapija	**1. tjedan**	**2. do 8. tjedan**	**Bolesnici težine 20 do 55 kg[a]**	**Bolesnici težine > 55 kg**
- s lijekovima induktorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5)	1 mg/kg na dan (jedanput na dan)	Povećavati u **razmacima od tjedan dana** s povećanjem doze za 1 mg/kg	6 do 8 mg/kg na dan (jedanput na dan)	300 do 500 mg na dan (jedanput na dan)
	1. + 2. tjedan	**≥ 3. tjedan**		
- bez lijekova induktora CYP3A4	1 mg/kg na dan (jedanput na dan)	Povećavati u **razmacima od dva tjedna** s povećanjem doze za 1 mg/kg	6 do 8 mg/kg na dan (jedanput na dan)	300 do 500 mg na dan (jedanput na dan)

Napomena:

a. Kako bi se osiguralo održavanje terapijske doze, potrebno je nadzirati djetetovu tjelesnu težinu i mijenjati dozu u skladu s promjenom težine do 55 kg. Doza iznosi od 6 do 8 mg/kg na dan do maksimalne doze od 500 mg na dan.

Sigurnost i djelotvornost Zonegrana u djece mlađe od 6 godina ili one težine manje od 20 kg još nisu ustanovljene.

Podaci iz kliničkih ispitivanja provedenih u bolesnika tjelesne težine manje od 20 kg su ograničeni. Stoga je potreban oprez pri liječenju djece u dobi od 6 i više godina kojima je tjelesna težina manja od 20 kg.

Nije uvijek moguće precizno postići izračunatu dozu jačinama kapsula Zonegrana dostupnim na tržištu. Stoga se u tim slučajevima preporučuje zaokružiti ukupnu dozu Zonegrana na najbližu višu ili nižu moguću dozu koja se može postići jačinama kapsula Zonegrana dostupnim na tržištu (25 mg, 50 mg i 100 mg).

Ukidanje

Kada liječenje Zonegranom treba prekinuti, to se treba učiniti postupno (vidjeti dio 4.4). U kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika doza se smanjivala za otprilike 2 mg/kg u razmacima od tjedan dana (tj. sukladno režimu navedenom u tablici 3).

Tablica 3 Pedijatrijska populacija (u dobi od 6 i više godina) – preporučeni režim postupnog smanjivanja doze

Težina	**Smanjivanje doze u razmacima od tjedan dana za:**
20 – 28 kg	25 do 50 mg na dan*
29 – 41 kg	50 do 75 mg na dan*
42 – 55 kg	100 mg na dan*
> 55 kg	100 mg na dan*

Napomena:

* Sve doze odnose se na primjenu jedanput na dan.

Stariji bolesnici

Liječenje bolesnika starije dobi treba započeti oprezno jer su podaci o primjeni Zonegrana u tih bolesnika ograničeni. Propisivači lijeka moraju voditi računa i o sigurnosnom profilu Zonegrana (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s oštećenjem bubrega

U liječenju bolesnika s oštećenjem bubrega treba postupati oprezno jer su podaci o primjeni u takvih bolesnika ograničeni i mogle bi biti potrebne sporije titracije Zonegrana. Budući da se zonisamid i njegovi metaboliti izlučuju putem bubrega, liječenje treba obustaviti u bolesnika koji razviju akutno zatajenje bubrega ili kad je opažen klinički značajan ustrajni porast kreatinina u serumu.

U bolesnika s oštećenjem bubrega, bubrežni klirens jednokratnih doza zonisamida pozitivno je korelirao s klirensom kreatinina. AUC zonisamida u plazmi bio je povećan za 35% u ispitanika s klirensom kreatinina < 20 ml/min.

Bolesnici s oštećenjem jetre

Primjena u bolesnika s oštećenjem jetre nije ispitana. Stoga se ne preporučuje primjena u bolesnika s teškim oštećenjem jetre. Treba postupati oprezno u liječenju bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre i može biti potrebna sporija titracija Zonegrana.

Način primjene

Zonegran tvrde kapsule primjenjuju se peroralno.

Učinak hrane

Zonegran se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na sulfonamide.

Zonegran sadrži hidrogenirano biljno ulje (sojino). Bolesnici ne smiju uzimati ovaj lijek ako su alergični na kikiriki ili soju.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Neobjašnjiv osip

Povezano s terapijom Zonegranom javlja se ozbiljan osip, uključujući slučajeve Stevens-Johnsonovog sindroma.

Treba razmisliti o prekidu primjene Zonegrana u bolesnika u kojih se razvije inače neobjašnjiv osip. Sve bolesnike koji razviju osip tijekom primjene Zonegrana treba pomno nadzirati, uz dodatnu pozornost usmjerenu na one bolesnike koji istodobno primaju antiepileptičke lijekove koji sami po sebi mogu prouzročiti pojavu osipa na koži.

Napadaji povezani s ukidanjem lijeka

U skladu s postojećom kliničkom praksom, u bolesnika s epilepsijom Zonegran se mora ukinuti postupnim snižavanjem doze kako bi se umanjila mogućnost napadaja povezanih s ukidanjem lijeka. Nema dovoljno podataka o ukidanju drugih antiepileptičkih lijekova kada su, uz Zonegran kao dodatni lijek, napadaji stavljeni pod nadzor, a čime bi se omogućila monoterapija Zonegranom. Stoga ukidanje istodobno primjenjivanih antiepileptičkih lijekova treba provoditi oprezno.

Reakcije na sulfonamid

Zonegran je derivat benzizoksazola koji sadrži sulfonamidnu skupinu. Ozbiljne nuspojave imunološke naravi povezane s lijekovima koji sadrže sulfonamidnu skupinu uključuju osip, alergijsku reakciju i velike hematološke poremećaje, uključujući aplastičnu anemiju koja vrlo rijetko može imati smrtni ishod.

Zabilježeni su slučajevi agranulocitoze, trombocitopenije, leukopenije, aplastične anemije, pancitopenije i leukocitoze. Nema odgovarajućih podataka da se procijeni odnos, ako postoji, između doze i trajanja liječenja i tih događaja.

Akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Sindrom koji se sastoji od akutne miopije povezane sa sekundarnim glaukomom zatvorenog kuta zabilježen je u odraslih i pedijatrijskih bolesnika koji su primali zonisamid. Simptomi uključuju akutni nastup smanjene oštrine vida i/ili bol u oku. Oftalmološki nalazi mogu uključivati miopiju, plitku prednju očnu komoru i hiperemiju oka (crvenilo) te povišen intraokularni tlak. Ovaj sindrom može biti povezan sa supracilijarnom efuzijom koja rezultira pomicanjem leće i šarenice prema naprijed, uz sekundarni glaukom zatvorenog kuta. Simptomi se mogu pojaviti u roku od nekoliko sati do nekoliko tjedana od početka terapije. Liječenje uključuje što brži prekid primjene zonisamida prema procjeni nadležnog liječnika i poduzimanje odgovarajućih mjera za snižavanje intraokularnog tlaka. Ako se ne liječi, povišeni intraokularni tlak bilo koje etiologije može dovesti do ozbiljnih posljedica, uključujući trajni gubitak vida. Potreban je oprez kada se bolesnike s poremećajima oka u anamnezi liječi zonisamidom.

Suicidalna ideacija i ponašanje

Suicidalna ideacija i ponašanje zabilježeni su u bolesnika liječenih antiepileptičkim lijekovima u nekoliko indikacija. Metaanaliza randomiziranih, placebom kontroliranih ispitivanja antiepileptičkih lijekova također je pokazala malo povećan rizik od suicidalne ideacije i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika za Zonegran.

Stoga bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova suicidalne ideacije i ponašanja te razmotriti odgovarajuće liječenje. Bolesnicima (i njihovim njegovateljima) treba savjetovati da potraže liječnički savjet ako se pojave znakovi suicidalne ideacije ili ponašanja.

Bubrežni kamenci

Za neke bolesnike, a osobito one s predispozicijom za razvoj nefrolitijaze, može postojati povećan rizik od nastanka bubrežnih kamenaca i s time povezanih znakova i simptoma kao što su bubrežne kolike, bolovi u bubrezima ili bol u predjelu slabina. Neftrolitijaza može dovesti do kroničnog oštećenja bubrega. Čimbenici rizika za nefrolitijazu uključuju prethodnu pojavu bubrežnih kamenaca, obiteljsku povijest nefrolitijaze i hiperkalcijuriju. Ni zbog jednog od tih čimbenika rizika ne može se pouzdano predvidjeti nastanak bubrežnih kamenaca za vrijeme liječenja zonisamidom. Osim toga, povećan je rizik za bolesnike koji uzimaju druge lijekove povezane s nefrolitijazom. Povećanje unosa tekućine i izlučivanja mokraće može pomoći u smanjenju rizika od nastanka kamenaca, osobito u onih s predisponirajućim čimbenicima rizika.

Metabolička acidoza

Hiperkloremična metabolička acidoza bez anionskog procjepa (tj. smanjene razine bikarbonata u serumu ispod normalnog raspona vrijednosti u odsutnosti kronične respiratorne alkaloze) povezana je s liječenjem Zonegranom. Tu metaboličku acidozu uzrokuje gubitak bikarbonata mokraćom zbog inhibicijskog učinka zonisamida na karboanhidrazu. Takva neravnoteža elektrolita opažena je uz primjenu Zonegrana u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima te u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Najčešće se metabolička acidoza izazvana zonisamidom javlja rano u postupku

liječenja, iako se slučajevi mogu javiti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja. Razine sniženja količine bikarbonata obično su male do umjerene (u odraslih prosječno smanjenje iznosi približno 3,5 mEq/l pri dozama od 300 mg na dan); rijetko se u bolesnika javljaju izrazitija sniženja. Stanja ili terapije koje su predispozicija acidozi (kao što su bolest bubrega, teški respiratorni poremećaji, epileptički status, proljev, kirurški zahvat, ketogena dijeta ili lijekovi) mogu povećati učinke zonisamida na sniženje bikarbonata.

Rizik od metaboličke acidoze uzrokovane zonisamidom čini se da je učestaliji i teži u mlađih bolesnika. Odgovarajuću procjenu i nadzor razina bikarbonata u serumu treba provoditi u bolesnika koji uzimaju zonisamid a imaju osnovne bolesti koje mogu povećati rizik od acidoze, u bolesnika za koje postoji povećan rizik od štetnih posljedica metaboličke acidoze i u bolesnika sa simptomima koji upućuju na metaboličku acidozu. Ako se metabolička acidoza razvije i potraje, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili obustavu Zonegrana (postupnim ukidanjem lijeka ili smanjivanjem terapijske doze) jer se može razviti osteopenija.
Kada se odluči da bolesnici nastave uzimati Zonegran unatoč ustrajnoj acidozi, treba razmotriti liječenje alkalnim preparatima.

Metabolička acidoza može dovesti do hiperamonijemije koja je zabilježena s encefalopatijom ili bez nje tijekom liječenja zonisamidom. Rizik od hiperamonijemije može biti povećan u bolesnika koji istodobno uzimaju druge lijekove koji mogu uzrokovati hiperamonijemiju (npr. valproat) ili koji u podlozi imaju poremećaj ciklusa ureje ili smanjenu aktivnost mitohondrija jetre. U bolesnika koji tijekom liječenja zonisamidom razviju neobjašnjivu letargiju ili promjene u mentalnom statusu, preporučuje se razmotriti hiperamonijemijsku encefalopatiju i izmjeriti razinu amonijaka.

Zonegran treba primjenjivati oprezno u odraslih bolesnika koji se istodobno liječe inhibitorima karboanhidraze, kao što je topiramat ili acetazolamid, jer nema dovoljno podataka koji bi isključili farmakodinamičku interakciju (vidjeti također dio 4.4, Pedijatrijska populacija i dio 4.5).

Toplinski udar

Slučajevi smanjenog znojenja i povišene tjelesne temperature zabilježeni su uglavnom u pedijatrijskih bolesnika (za sva upozorenja vidjeti dio 4.4, Pedijatrijska populacija). Oprez je potreban u odraslih kada se Zonegran propisuje s drugim lijekovima koji u bolesnika stvaraju predispoziciju na poremećaje povezane s vrućinom; to uključuje inhibitore karboanhidraze i lijekove s antikolinergičkim djelovanjem (vidjeti također dio 4.4, Pedijatrijska populacija).

Pankreatitis

U bolesnika koji uzimaju Zonegran i razviju kliničke znakove i simptome pankreatitisa, preporučuje se nadzor razina pankreatične lipaze i amilaze. Ako je pankreatitis očigledan, u odsutnosti nekog drugog očitog uzroka preporučuje se razmotriti ukidanje Zonegrana i započeti odgovarajuće liječenje.

Rabdomioliza

U bolesnika koji uzimaju Zonegran i razviju jake bolove u mišićima i/ili slabost, bilo u prisutnosti ili odsutnosti vrućice, preporučuje se procijeniti biljege oštećenja mišića uključujući razine kreatin fosfokinaze u serumu i aldolaze. Ako su povišeni, a u odsutnosti nekog drugog očitog uzroka kao što su trauma ili veliki epileptički napadaji (tzv. *grand mal*), preporučuje se razmotriti ukidanje Zonegrana i započeti odgovarajuće liječenje.

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja Zonegranom i još mjesec dana nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.6). Zonegran se ne smije koristiti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju, osim ako za time ne postoji jasna potreba i samo ako moguća korist ne opravdava mogući rizik za plod. Potreban je savjet liječnika specijaliste ženama u reproduktivnoj dobi koje se liječe zonisamidom. Ženu treba u potpunosti obavijestiti o

mogućim učincima Zonegrana na plod te ih ona mora razumjeti, a o tim rizicima naspram koristima treba razgovarati s bolesnicom prije početka liječenja. Prije početka liječenja lijekom Zonegran treba razmotriti testiranje na trudnoću u žena reproduktivne dobi. Žene koje planiraju trudnoću moraju posjetiti specijaliste radi ponovne procjene liječenja Zonegranom i razmatranja drugih terapijskih opcija prije začeća i prije prestanka uporabe kontracepcije. Žene reproduktivne dobi treba savjetovati da se odmah obrate svom liječniku ako zatrudne ili misle da bi mogle biti trudne, a uzimaju Zonegran. Liječnici koji bolesnice liječe Zonegranom trebali bi osigurati da su bolesnici potpuno upoznati o potrebi uporabe odgovarajuće učinkovite kontracepcije te na temelju kliničke prosudbe procijeniti jesu li oralni kontraceptivi, ili doze komponenata oralnih kontraceptiva, odgovarajući s obzirom na kliničku situaciju pojedine bolesnice.

Tjelesna težina

Zonegran može prouzročiti gubitak težine. Ako bolesnik za vrijeme uzimanja ovog lijeka gubi na težini ili je njegova težina manja od prosječne, može se razmotriti upotreba dodataka prehrani ili povećanje unosa hrane. Ako dođe do znatnog neželjenog gubitka težine, potrebno je razmotriti prekid liječenja Zonegranom. Gubitak težine može postati ozbiljniji u djece (vidjeti dio 4.4, Pedijatrijska populacija).

Pedijatrijska populacija

Prethodno navedena upozorenja i mjere opreza primjenjivi su i na adolescente i na pedijatrijske bolesnike. Upozorenja i mjere opreza koje slijede odnose se u većoj mjeri na pedijatrijske i adolescentne bolesnike.

Toplinski udar i dehidracija

Sprječavanje pregrijavanja i dehidracije u djece

Zonegran može u djece prouzročiti smanjeno znojenje i pregrijavanje, a ako se dijete ne liječi to može dovesti do oštećenja mozga i smrti. Rizik je za djecu najveći posebice po vrućini.

Kada se dijete liječi Zonegranom:
- ono treba biti rashlađeno osobito za vrućeg vremena
- mora izbjegavati teške tjelesne aktivnosti osobito kada su vrućine
- mora piti mnogo hladne vode
- ne smije uzimati nijedan od ovih lijekova:

inhibitore karboanhidraze (kao što su topiramat i acetazolamid) i antikolinergičke lijekove (kao što su klomipramin, hidroksizin, difenhidramin, haloperidol, imipramin i oksibutinin).

AKO SE POJAVI BILO ŠTO OD SLJEDEĆEG, DJETETU JE POTREBNA HITNA LIJEČNIČKA POMOĆ:
Koža je vrlo ugrijana uz malo znojenja ili bez znojenja, ili je dijete postalo smeteno ili ima grčeve u mišićima, ili su djetetovi srčani otkucaji ili disanje postali ubrzani.

- Dijete sklonite na hladnije, sjenovito mjesto.
- Djetetovu kožu vodom održavajte rashlađenu.
- Dajte djetetu hladnu vodu za piće.

Slučajevi smanjenog znojenja i povišene tjelesne temperature zabilježeni su uglavnom u pedijatrijskih bolesnika. U nekim je slučajevima dijagnosticiran toplinski udar koji je zahtijevao bolničko liječenje. Zabilježen je slučaj toplinskog udara s potrebnim bolničkim liječenjem koji je doveo do smrtnog ishoda. Većina prijava bila je u razdobljima toplog vremena. Liječnici moraju upoznati bolesnike i njihove njegovatelje s mogućim ozbiljnim posljedicama toplinskog udara, sa situacijama u kojima može doći do toplinskog udara, kao i s mjerama koje treba poduzeti u slučaju bilo kakvih znakova i simptoma. Bolesnike ili njihove njegovatelje treba upozoriti da, ovisno o stanju bolesnika, vode računa o održavanju hidracije i izbjegavanju izlaganja bolesnika visokim temperaturama te napornim

tjelesnim aktivnostima. Liječnici koji propisuju lijek moraju upozoriti pedijatrijske bolesnike i njihove roditelje/njegovatelje na savjete za sprječavanje toplinskog udara i pregrijavanja u djece navedene u uputi o lijeku. U slučaju znakova ili simptoma dehidracije, oligohidroze ili povišene tjelesne temperature, potrebno je razmisliti o ukidanju Zonegrana.

Zonegran se u pedijatrijskih bolesnika ne smije primjenjivati s drugim lijekovima koji u bolesnika stvaraju predispoziciju na poremećaje povezane s vrućinom; to uključuje inhibitore karboanhidraze i lijekove s antikolinergičkim djelovanjem.

Tjelesna težina
Gubitak težine koji vodi do propadanja općeg stanja i propusta u uzimanju antiepileptika povezan je sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Zonegran se ne preporučuje pedijatrijskim bolesnicima kojima je tjelesna težina manja od prosječne (definicija u skladu s preporukama Svjetske zdravstvene organizacije za kategorije indeksa tjelesne mase (BMI) prilagođene prema dobi) ili imaju oslabljen apetit.

Incidencija smanjene tjelesne težine dosljedna je u svim dobnim skupinama (vidjeti dio 4.8), međutim, uzimajući u obzir potencijalnu ozbiljnost gubitka težine u djece, u toj je populaciji težinu potrebno nadzirati. Ako bolesnik ne uspijeva dobivati na težini u skladu s krivuljom rasta, može se razmotriti upotreba dodataka prehrani ili povećanje unosa hrane; u protivnom liječenje Zonegranom treba prekinuti.

Podaci iz kliničkih ispitivanja provedenih u bolesnika tjelesne težine manje od 20 kg su ograničeni. Stoga je potreban oprez pri liječenju djece u dobi od 6 i više godina kojima je tjelesna težina manja od 20 kg. Nepoznati su dugoročni učinci gubitka težine na rast i razvoj u pedijatrijskoj populaciji.

Metabolička acidoza
Rizik od metaboličke acidoze uzrokovane zonisamidom čini se da je učestaliji i teži u pedijatrijskih bolesnika i adolescenata. U ovoj populaciji treba provoditi odgovarajuću procjenu i nadzor razina bikarbonata u serumu (za sva upozorenja vidjeti dio 4.4 – Metabolička acidoza; za incidenciju niske razine bikarbonata vidjeti dio 4.8). Dugoročni učinak niskih razina bikarbonata na rast i razvoj nije poznat.

U pedijatrijskih bolesnika Zonegran se ne smije primjenjivati s drugim inhibitorima karboanhidraze kao što su topiramat i acetazolamid (vidjeti dio 4.5).

Bubrežni kamenci
Nastanak bubrežnih kamenaca zabilježen je u pedijatrijskoj populaciji (za sva upozorenja vidjeti dio 4.4, Bubrežni kamenci).
Za neke bolesnike, a osobito one s predispozicijom za razvoj nefrolitijaze, može postojati povećan rizik od nastanka bubrežnih kamenaca i s time povezanih znakova i simptoma kao što su bubrežne kolike, bolovi u bubrezima ili bol u predjelu slabina. Neftrolitijaza može dovesti do kroničnog oštećenja bubrega. Čimbenici rizika za nefrolitijazu uključuju prethodnu pojavu bubrežnih kamenaca, obiteljsku povijest nefrolitijaze i hiperkalcijuriju. Ni zbog jednog od tih čimbenika rizika ne može se pouzdano predvidjeti nastanak bubrežnih kamenaca za vrijeme liječenja zonisamidom.
Povećanje unosa tekućine i izlučivanja mokraće može pomoći u smanjenju rizika od nastanka kamenaca, osobito u onih s predisponirajućim čimbenicima rizika. Prema prosudbi liječnika treba provoditi ultrazvučne preglede bubrega. U slučaju da se otkriju bubrežni kamenci, liječenje Zonegranom treba prekinuti.

Poremećaj funkcije jetre
U pedijatrijskih i adolescentnih bolesnika pojavile su se povećane razine hepatobilijarnih parametara kao što su alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST), gamaglutamiltransferaza (GGT) i bilirubin, ali bez dosljednog obrasca u opaženim vrijednostima iznad gornje granice normale. Ipak, u slučaju sumnje na događaj povezan s jetrom, funkciju jetre treba provjeriti i razmotriti prekid liječenja Zonegranom.

Kognitivne sposobnosti
Kognitivna oštećenja u bolesnika pogođenih epilepsijom povezana su s temeljnom patologijom i/ili primjenom antiepileptičke terapije. U placebom kontroliranom ispitivanju zonisamida provedenom u pedijatrijskih i adolescentnih bolesnika, udio bolesnika s oštećenim kognitivnim sposobnostima bio je brojčano veći u skupini koja je primala zonisamid nego u skupini koja je primala placebo.

Pomoćne tvari

Zonegran 100 mg tvrde kapsule sadrže žutu boju pod nazivom *sunset yellow* FCF (E110) i crvenu boju pod nazivom *allura red* AC (E129), koje mogu uzrokovati alergijsku reakciju.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak Zonegrana na enzime citokroma P450

Ispitivanja *in vitro* na mikrosomima ljudske jetre ne pokazuju ili pokazuju malu inhibiciju (< 25%) izoenzima 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ili 3A4 citokroma P450 pri koncentracijama zonisamida koje su bile približno dva ili više puta veće od klinički značajnih koncentracija slobodnog zonisamida u serumu. Stoga se ne očekuje da bi Zonegran utjecao na farmakokinetiku drugih lijekova putem mehanizama posredovanih citokromom P450, kao što se pokazalo *in vivo* za karbamazepin, fenitoin, etinilestradiol i desipramin.

Mogući utjecaji Zonegrana na druge lijekove

Antiepileptički lijekovi
U bolesnika s epilepsijom doziranje Zonegrana u stanju dinamičke ravnoteže nije rezultiralo klinički značajnim farmakokinetičkim učincima na karbamazepin, lamotrigin, fenitoin ili natrijev valproat.

Oralni kontraceptivi
U kliničkim ispitivanjima u zdravih ispitanica, doziranje Zonegrana u stanju dinamičke ravnoteže nije utjecalo na koncentracije etinilestradiola ili noretisterona u serumu u kombiniranom oralnom kontraceptivu.

Inhibitori karboanhidraze
Zonegran treba primjenjivati oprezno u odraslih bolesnika istodobno liječenih inhibitorima karboanhidraze kao što su topiramat i acetazolamid, jer nema dovoljno podataka koji bi isključili moguću farmakodinamičku interakciju (vidjeti dio 4.4).

Zonegran se u pedijatrijskih bolesnika ne smije primjenjivati istodobno s drugim inhibitorima karboanhidraze kao što su topiramat i acetazolamid (vidjeti dio 4.4, Pedijatrijska populacija).

Supstrat P-glikoproteina
U *in vitro* ispitivanju pokazalo se da je zonisamid slab inhibitor P-glikoproteina (P-gp) (MDR1) s IC_{50} od 267 µmol/l pa postoji teoretska mogućnost da će zonisamid utjecati na farmakokinetiku tvari koje su supstrati P-gp-a. Preporučuje se oprez kada se započinje ili prekida liječenje zonisamidom ili kad se mijenja doza zonisamida u bolesnika koji primaju i lijekove koji su supstrati P-gp-a (npr. digoksin, kinidin).

Moguće interakcije drugih lijekova i Zonegrana

U kliničkim ispitivanjim istodobna primjena lamotrigina nije imala vidljiv učinak na farmakokinetiku zonisamida. Kombinacija Zonegrana i drugih lijekova koji mogu dovesti do urolitijaze može povećati rizik od razvoja bubrežnih kamenaca; stoga istodobnu primjenu takvih lijekova treba izbjegavati.

Zonisamid se metabolizira djelomično enzimom CYP3A4 (redukcijsko cijepanje) a također i N-acetil-transferazama i konjugacijom s glukuronskom kiselinom; stoga tvari koje mogu inducirati ili inhibirati te enzime mogu utjecati na farmakokinetiku zonisamida:

- Indukcija enzima: izloženost zonisamidu manja je u bolesnika s epilepsijom koji primaju lijekove koji induciraju CYP3A4, kao što su fenitoin, karbamazepin i fenobarbiton. Nije vjerojatno da će ti učinci biti klinički značajni kada se Zonegran dodaje već postojećoj terapiji; međutim, promjene u koncentracijama zonisamida mogu nastupiti ako se istodobno primjenjivani antiepileptički lijekovi koji induciraju CYP3A4 ili drugi lijekovi ukidaju, ako im se mijenja doza ili se uvode u liječenje i tada može biti potrebna prilagodba doze Zonegrana. Rifampicin je jak induktor CYP3A4. Ako je potrebna istodobna primjena, bolesnika treba pomno nadzirati a dozu Zonegrana i drugih supstrata CYP3A4 prilagoditi prema potrebi.

- Inhibicija CYP3A4: na temelju kliničkih podataka, poznati specifični i nespecifični inhibitori CYP3A4 čini se da nemaju klinički značajan učinak na farmakokinetičke parametre izloženosti zonisamidu. U zdravih ispitanika doziranje ketokonazola (400 mg na dan) ili cimetidina (1200 mg na dan) u stanju dinamičke ravnoteže nije imalo klinički značajne učinke na farmakokinetiku jednokratne doze zonisamida. Stoga modifikacija doziranja Zonegrana nije potrebna kada se primjenjuje istodobno s poznatim inhibitorima CYP3A4.

Pedijatrijska populacija
Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja Zonegranom i još mjesec dana nakon prestanka liječenja.

Zonegran se ne smije koristiti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju, osim ako za time ne postoji jasna potreba i samo ako moguća korist ne opravdava mogući rizik za plod. Potreban je savjet liječnika specijaliste ženama koje se liječe zonisamidom, a u reproduktivnoj su dobi. Ženu treba u potpunosti obavijestiti o mogućim učincima Zonegrana na plod te ih ona mora razumjeti, a o tim rizicima naspram koristima treba razgovarati s bolesnicom prije početka liječenja. Prije početka liječenja zonisamidom treba razmotriti testiranje na trudnoću u žena reproduktivne dobi. Žene koje planiraju trudnoću moraju posjetiti specijaliste radi ponovne procjene liječenja zonisamidom i razmatranja drugih terapijskih opcija prije začeća i prije prestanka uporabe kontracepcije.

Kao kod svih antiepileptičkih lijekova, potrebno je izbjegavati iznenadni prekid primjene zonisamida jer to može izazvati pojavu napadaja, koji mogu imati ozbiljne posljedice za ženu i nerođeno dijete. Rizik od prirođenih mana povećan je za faktor 2 do 3 u djece majki liječenih nekim antiepileptičkim lijekom. Najčešće prijavljene nuspojave su rascjep usne, kardiovaskularne malformacije i poremećaj neuralne cijevi. Liječenje višestrukim antiepileptičkim lijekovima može biti povezano s višim rizikom od kongenitalnih malformacija nego monoterapijom.

Trudnoća

Podaci o primjeni Zonegrana u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). U ljudi potencijalni rizik od velikih (*major*) kongenitalnih malfomacija i neurorazvojnih poremećaja nije poznat.

Podaci iz registra ukazuju na povećanje u udjelu novorođenčadi s niskom porođajnom težinom, prerano rođenih ili premalih za gestacijsku dob. Ta su povećanja otprilike između 5% i 8% za novorođenčad s niskom porođajnom težinom, otprilike između 8% i 10% za prerano rođenu novorođenčad i otprilike između 7% i 12% za novorođenčad premalu za gestacijsku dob, sve u usporedbi s majkama liječenima monoterapijom lamotriginom.

Zonegran se ne smije uzimati u trudnoći osim ako je to nužno potrebno te samo onda kad se smatra da moguća dobrobit opravdava rizik za fetus. Ako je propisan Zonegran tijekom trudnoće, bolesnice moraju biti upoznate u potpunosti s mogućim štetnim posljedicama za plod i savjetuje se primjena minimalne učinkovite doze, uz pažljivo praćenje.

Dojenje

Zonisamid se izlučuje u majčino mlijeko; koncentracija u majčinu mlijeku slična je koncentraciji u plazmi majke. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja Zonegranom. Zbog dugog zadržavanja zonisamida u tijelu, dojenje se ne smije započeti još mjesec dana nakon završetka terapije Zonegranom.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o učincima zonisamida na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su promjene u parametrima plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima. Međutim, s obzirom na to da neki bolesnici mogu osjećati omamljenost ili teškoće s koncentracijom, osobito na početku liječenja ili nakon povećanja doze, bolesnicima treba savjetovati da budu oprezni u aktivnostima koje zahtijevaju visoki stupanj pozornosti, npr. upravljanje vozilima ili rukovanje strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

U kliničkim ispitivanjima Zonegran se primjenjivao u više od 1200 bolesnika, a više od njih 400 primalo je Zonegran najmanje 1 godinu. Osim toga, postoji opsežno iskustvo sa zonisamidom nakon stavljanja lijeka u promet i to u Japanu od 1989. te u Sjedinjenim Državama od 2000. godine.

Treba voditi računa da je Zonegran derivat benzizoksazola koji sadrži sulfonamidnu skupinu. Ozbiljne nuspojave imunološke naravi povezane s lijekovima koji sadrže sulfonamidnu skupinu uključuju osip, alergijsku reakciju i velike hematološke poremećaje, uključujući aplastičnu anemiju koja vrlo rijetko može imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Najčešće nuspojave u kontroliranim ispitivanjima s dodatnom terapijom bile su somnolencija, omaglica i anoreksija. Najčešće nuspojave u randomiziranom, kontroliranom ispitivanju u kojem se usporedila monoterapija zonisamida s karbamazepinom produljenog otpuštanja bile su sniženi bikarbonati, oslabljeni apetit i smanjena težina. Incidencija izrazito nenormalno niske razine bikarbonata u serumu (smanjenje do manje od 17 mEq/l i za više od 5 mEq/l) bila je 3,8%. Incidencija izrazitog smanjenja težine za 20% ili više iznosila je 0,7%.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave povezane s primjenom Zonegrana iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet tablično su prikazane niže. Učestalosti su razvrstane na sljedeći način:

vrlo često	≥ 1/10
često	≥ 1/100 i < 1/10
manje često	≥ 1/1000 i < 1/100
rijetko	≥ 1/10 000 i < 1/1000
vrlo rijetko	< 1/10 000
nepoznato	ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Tablica 4 Nuspojave povezane sa Zonegranom iz kliničkih ispitivanja dodatne primjene i praćenja nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA terminologija)	**Vrlo često**	**Često**	**Manje često**	**Vrlo rijetko**
Infekcije i infestacije			pneumonija, infekcija mokraćnog sustava	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		ekhimoza		agranulocitoza, aplastična anemija, leukocitoza, leukopenija, limfadenopatija, pancitopenija, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost		sindrom preosjetljivosti izazvan lijekom, medikamentozni osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija		hipokalemija	metabolička acidoza, bubrežna tubularna acidoza
Psihijatrijski poremećaji	agitacija, razdražljivost, stanje konfuzije, depresija	afektivna labilnost, anksioznost, nesanica, psihotični poremećaj	ljutnja, agresija, suicidalna ideacija, pokušaj samoubojstva	halucinacije
Poremećaji živčanog sustava	ataksija, omaglica, oslabljeno pamćenje, somnolencija	bradifrenija, poremećaj pažnje, nistagmus, parestezije, poremećaj govora, tremor	konvulzije	amnezija, koma, grand mal napadaj, mijastenijski sindrom, maligni neuroleptički sindrom, epileptički status
Poremećaji oka	diplopija			glaukom zatvorenog kuta, bol u oku, miopija, zamagljen vid, smanjena oštrina vida
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				dispneja, aspiracijska pneumonija, poremećaj disanja, hipersenzitivni pneumonitis
Poremećaji probavnog sustava		bol u trbuhu, konstipacija, proljev, dispepsija, mučnina	povraćanje	pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči			kolecistitis, kolelitijaza	hepatocelularno oštećenje

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA terminologija)	**Vrlo često**	**Često**	**Manje često**	**Vrlo rijetko**
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, pruritus, alopecija		anhidroza, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				rabdomioliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		nefrolitijaza	urinarni kalkulus	hidronefroza, zatajenje bubrega, nenormalna mokraća
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor, bolest nalik gripi, pireksija, periferni edem		
Pretrage	sniženi bikarbonati	smanjena težina		povišena kreatin fosfokinaza u krvi, povišen kreatinin u krvi, povišena urea u krvi, poremećeni nalazi pretraga funkcije jetre
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije				toplinski udar

Osim toga, bilo je izoliranih slučajeva iznenadne neobjašnjive smrti bolesnika s epilepsijom (*Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients* - SUDEP) koji su primali Zonegran.

Tablica 5 Nuspojave iz randomiziranog, kontroliranog ispitivanja monoterapije zonisamidom u usporedbi s monoterapijom karbamazepinom produljenog otpuštanja

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA terminologija†)	**Vrlo često**	**Često**	**Manje često**
Infekcije i infestacije			infekcija mokraćnog sustava, pneumonija
Poremećaji krvi i limfnog sustava			leukopenija, trombocitopenija
Poremećaji metabolizma i prehrane		oslabljen apetit	hipokalemija
Psihijatrijski poremećaji		agitacija, depresija, nesanica, promjene raspoloženja, anksioznost	stanje konfuzije, akutna psihoza, agresija, suicidalna ideacija, halucinacije

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA terminologija†)	**Vrlo često**	**Često**	**Manje često**
Poremećaji živčanog sustava		ataksija, omaglica, oslabljeno pamćenje, somnolencija, bradifrenija, poremećaj pažnje, parestezije	nistagmus, poremećaj govora, tremor, konvulzije
Poremećaji oka		diplopija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			poremećaj disanja
Poremećaji probavnog sustava		konstipacija, proljev, dispepsija, mučnina, povraćanje	bol u trbuhu
Poremećaji jetre i žuči			akutni kolecistitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip	pruritus, ekhimoza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor, pireksija, razdražljivost	
Pretrage	sniženi bikarbonati	smanjena težina, povišena kreatinin fosfokinaza u krvi, povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza	poremećeni rezultati analize mokraće

† MedDRA verzija 13.1

Dodatni podaci o posebnim populacijama

Stariji bolesnici
Objedinjena analiza sigurnosnih podataka za 95 starijih ispitanika pokazala je relativno veću učestalost prijava o perifernom edemu i pruritusu u usporedbi s odraslom populacijom.

Analiza podataka nakon stavljanja lijeka u promet pokazuje da je u bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih, u usporedbi s općom populacijom, zabilježena veća učestalost sljedećih događaja: Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i lijekom izazvani sindrom preosjetljivosti (DIHS).

Pedijatrijska populacija
Profil štetnih događaja za zonisamid u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina bio je u placebom kontroliranim ispitivanjima sličan onome u odraslih. Među 465 ispitanika u bazi podataka o sigurnosti primjene u pedijatrijskih ispitanika (uključujući dodatnih 67 ispitanika iz faze produžetka kontroliranog kliničkog ispitivanja), bilo je 7 smrtnih slučajeva (1,5%; 14,6/1000 osoba-godina), i to 2 slučaja epileptičkog statusa od kojih je jedan bio povezan s teškim gubitkom težine (10% unutar 3 mjeseca) u jednog ispitanika s tjelesnom težinom manjom od prosječne i posljedičnom nemogućnošću uzimanja lijeka; 1 slučaj ozljede glave/hematoma i 4 smrtna slučaja u ispitanika s prethodno postojećim funkcionalnim neurološkim deficitima različitih uzroka (2 slučaja sepse/zatajenja organa prouzročenih upalom pluća, 1 slučaj iznenadne neobjašnjive smrti bolesnika s epilepsijom (SUDEP) i 1 ozljeda glave). Ukupno 70,4% pedijatrijskih ispitanika koji su primali zonisamid u kontroliranom ispitivanju ili u njegovu otvorenom produžetku imali su barem jedno mjerenje bikarbonata ispod

22 mmol/l, što je zahtijevalo liječenje. Niske razine bikarbonata u mjerenjima dugo su se održale (medijan 188 dana).
Objedinjena analiza podataka sigurnosti primjene za 420 pedijatrijskih bolesnika (183 ispitanika u dobi od 6 do 11 godina i 237 ispitanika u dobi od 12 do 16 godina s prosječnim trajanjem izloženosti od približno 12 mjeseci) pokazala je relativno češće zabilježenu upalu pluća, dehidraciju, smanjeno znojenje, nepravilne rezultate pretraga funkcije jetre, upalu srednjeg uha, faringitis, sinusitis i infekciju gornjih dišnih putova, kašalj, epistaksu i rinitis, bol u trbuhu, povraćanje, osip i ekcem te vrućicu u usporedbi s odraslom populacijom (osobito u ispitanika mlađih od 12 godina), a nisku incidenciju amnezije, povećanog kreatinina, limfadenopatije i trombocitopenije. Incidencija smanjenja tjelesne težine od 10% ili više iznosila je 10,7% (vidjeti dio 4.4). U nekim slučajevima gubitka težine postojalo je kašnjenje u prijelazu na sljedeći Tannerov stupanj te u sazrijevanju kostiju.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Zabilježeni su slučajevi nehotičnog i namjernog predoziranja u odraslih i pedijatrijskih bolesnika. U nekim slučajevima predoziranja su bila asimptomatska, osobito onda kada su brzo uslijedili povraćanje ili ispiranje želuca. U drugim slučajevima, predoziranje je bilo popraćeno simptomima kao što su somnolencija, mučnina, gastritis, nistagmus, mioklonus, koma, bradikardija, smanjena funkcija bubrega, hipotenzija i respiratorna depresija. Vrlo visoka koncentracija zonisamida u plazmi od 100,1 µg/ml zabilježena je otprilike 31 sat nakon bolesnikova predoziranja Zonegranom i klonazepamom; bolesnik je postao komatozan i imao je respiratornu depresiju, ali mu se nakon pet dana povratila svijest i nije imao posljedica.

Liječenje

Nisu dostupni nikakvi specifični antidoti za predoziranje Zonegranom. Nakon sumnje na nedavno predoziranje može biti indicirano pražnjenje želuca ispiranjem ili izazivanjem povraćanja uz uobičajene mjere opreza kako bi se zaštitili dišni putevi. Indicirana je opća potporna skrb uključujući učestali nadzor vitalnih znakova te pomno promatranje. Zonisamid ima dugi poluvijek eliminacije pa njegovi učinci mogu biti trajni. Iako nije službeno ispitivana u liječenju predoziranosti, hemodijaliza je smanjila koncentracije zonisamida u plazmi u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega te se može uzeti u obzir za liječenje predoziranosti ako je klinički indicirano.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, drugi antiepileptici, ATK oznaka: N03AX15

Zonisamid je derivat benzizoksazola. To je antiepileptički lijek sa slabom aktivnošću karboanhidraze *in vitro*. Kemijski nije srodan drugim antiepileptičkim lijekovima.

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja zonisamida nije potpuno razjašnjen, ali čini se da on djeluje na natrijeve i kalcijeve kanale osjetljive na napon pri čemu prekida sinkronizirano izbijanje neurona, smanjujući širenje napadaja i prekidajući posljedičnu epileptičnu aktivnost. Zonisamid ima također modulirajući učinak na inhibiciju neurona posredovanu GABA-om.

Farmakodinamički učinci

Antikonvulzivno djelovanje zonisamida procijenjeno je na različitim modelima u više životinjskih vrsta s induciranim ili prirodnim napadajima i čini se da zonisamid u tim modelima djeluje kao antiepileptik širokog spektra. Zonisamid sprječava najveće napadaje izazvane elektroškovima i ograničava njihovo širenje uključujući prijenos napadaja s korteksa u supkortikalne strukture te zaustavlja aktivnost epileptogenog žarišta. Međutim, za razliku od fenitoina i karbamazepina, zonisamid prvenstveno djeluje na napadaje s izvorom u korteksu mozga.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Monoterapija pri parcijalnim napadajima, sa ili bez sekundarne generalizacije

Djelotvornost zonisamida kao monoterapije ustanovljena je u dvostruko slijepoj usporedbi neinferiornosti s karbamazepinom produljenog otpuštanja (PR) u 583 odrasla ispitanika s novodijagnosticiranim parcijalnim napadajima sa ili bez sekundarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja. Ispitanici su bili randomizirani na karbamazepin i zonisamid i liječeni su u trajanju do 24 mjeseca ovisno o odgovoru. Ispitanici su bili titrirani do početne ciljne doze od 600 mg karbamazepina ili 300 mg zonisamida. Ispitanici koji su imali napadaj titrirani su na sljedeću ciljnu dozu, tj. 800 mg karbamazepina ili 400 mg zonisamida. Ispitanici koji su i dalje imali napadaje titrirani su do maksimalne ciljne doze od 1200 mg karbamazepina ili 500 mg zonisamida. Ispitanici koji uz ciljnu dozu nisu imali napadaj 26 tjedana, nastavili su uzimati tu dozu daljnjih 26 tjedana. Glavni ishodi ispitivanja prikazani su u ovoj tablici:

Tablica 6 Rezultati djelotvornosti za monoterapijsko ispitivanje 310

	Zonisamid	**Karbamazepin**		
n (ITT populacija)	281	300		
Šest mjeseci bez napadaja			Razlika	CI 95%
PP populacija*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2%; 3,1%
ITT populacija	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6%; 1,4%
≤ 4 napadaja tijekom početnog razdoblja od 3 mjeseca	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7%; 3,7%
> 4 napadaja tijekom početnog razdoblja od 3 mjeseca	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5%; 5,6%
Dvanaest mjeseci bez napadaja				
PP populacija	67,6%	74,7%	-7,9%	-17,2%; 1,5%
ITT populacija	55,9%	62,3%	-7,7%	-16,1%; 0,7%
≤ 4 napadaja tijekom početnog razdoblja od 3 mjeseca	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7%; 1,3%
> 4 napadaja tijekom početnog razdoblja od 3 mjeseca	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9%; 17,4%

	Zonisamid	Karbamazepin		
n (ITT populacija)	281	300		
Podvrsta napadaja (bez napadaja 6 mjeseci - PP populacija)				
svi parcijalni	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2%; 0,0%
jednostavni parcijalni	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0%; 14,7%
kompleksni parcijalni	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3%; -5,9%
svi generalizirani toničko-klonički	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5%; 6,0%
sekundarni toničko-klonički	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4%; 7,1%
generalizirani toničko-klonički	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1%; 10,5%

PP = populacija koja je završila ispitivanje prema planu ispitivanja (*engl*. per protocol);
ITT = populacija predviđena za liječenje (engl. *intent-to-treat*)
*Primarni ishod

Dodatna terapija u liječenju parcijalnih napadaja sa ili bez sekundarne generalizacije u odraslih bolesnika

U odraslih bolesnika djelotvornost Zonegrana dokazana je u 4 dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u trajanju do 24 tjedna, uz dozu jedanput ili dvaput na dan. Ova ispitivanja pokazuju da je medijan smanjenja učestalosti parcijalnih napadaja povezan s dozom Zonegrana uz održanu djelotvornost pri dozama od 300 do 500 mg na dan.

Pedijatrijska populacija

Dodatna terapija u liječenju parcijalnih napadaja sa ili bez sekundarne generalizacije u adolescenata i pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 i više godina)

U pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 i više godina), djelotvornost zonisamida dokazana je u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju koje je uključilo 207 ispitanika, a trajanje liječenja iznosilo je do 24 tjedna. Smanjenje od 50% ili više u odnosu na početnu učestalost napadaja tijekom razdoblja stabilne doze od 12 tjedana opaženo je u 50% ispitanika liječenih zonisamidom i 31% bolesnika koji su primali placebo.

Specifične teškoće s obzirom na sigurnost primjene koje su se pojavile u pedijatrijskim ispitivanjima bile su smanjeni apetit i gubitak težine, snižene razine bikarbonata, povećan rizik od nastanka bubrežnih kamenaca i dehidracija. Svi ti učinci a posebice gubitak težine mogu imati štetne posljedice na rast i razvoj i mogu dovesti do narušenog općeg zdravlja. Sveukupno, o učincima na dugoročni rast i razvoj postoje samo ograničeni podaci.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Zonisamid se gotovo potpuno apsorbira nakon peroralne primjene, uglavnom dosegnuvši vršne koncentracije u serumu ili plazmi najčešće unutar 2 do 5 sati nakon doziranja. Smatra se da je metabolizam prvog prolaza neznatan. Procijenjena apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 100%. Hrana ne utječe na peroralnu bioraspoloživost, iako vršne koncentracije u plazmi i serumu mogu biti odgođene.

AUC i C_{max} vrijednosti zonisamida povećale su se gotovo linearno nakon jednokratne doze u rasponu doza od 100 do 800 mg i nakon višekratnih doza u rasponu od 100 do 400 mg jedanput na dan. Povećanje u stanju dinamičke ravnoteže bilo je nešto više od očekivanog na temelju doze, vjerojatno

zbog zasićenog vezanja zonisamida na eritrocite. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je u roku od 13 dana. Akumulacija nešto veća od očekivane događa se uz jednokratnu dozu.

Distribucija

Zonisamid je 40 - 50% vezan na proteine u ljudskoj plazmi, s tim da ispitivanja *in vitro* pokazuju da na to ne utječe prisutnost različitih antiepileptičkih lijekova (tj. fenitoina, fenobarbitona, karbamazepina i natrijeva valproata). Prividni volumen distribucije iznosi oko 1,1 - 1,7 l/kg u odraslih, što pokazuje da se zonisamid opsežno raspodjeljuje u tkiva. Omjer eritrociti/plazma iznosi oko 15 pri niskim koncentracijama, a oko 3 pri višim koncentracijama.

Biotransformacija

Zonisamid se metabolizira prvenstveno redukcijskim cijepanjem benzizoksazolskog prstena osnovnog lijeka pomoću CYP3A4 i stvara 2-sulfamoilacetilfenol (SMAP), a također i N-acetilacijom. Osnovni lijek i SMAP mogu dodatno biti glukuronizirani. Metaboliti, koji se nisu mogli otkriti u plazmi, potpuno su lišeni antikonvulzivnog djelovanja. Nema dokaza da zonisamid inducira vlastiti metabolizam.

Eliminacija

Prividni klirens zonisamida u stanju dinamičke ravnoteže nakon peroralne primjene iznosi oko 0,70 l/h, a terminalni poluvijek eliminacije je oko 60 sati u odsutnosti induktora enzima CYP3A4. Poluvijek eliminacije nije ovisio o dozi, a ponavljana primjena nije imala utjecaja na njega. Fluktuacija koncentracija u serumu ili plazmi tijekom intervala doziranja je niska (< 30%). Glavni je put izlučivanja metabolita zonisamida i nepromijenjenog lijeka preko mokraće. Bubrežni klirens nepromijenjenog zonisamida relativno je nizak (približno 3,5 ml/min); oko 15 - 30% doze eliminira se nepromijenjeno.

Linearnost/nelinearnost

Izloženost zonisamidu povećava se s vremenom sve dok se ne postigne stanje dinamičke ravnoteže za otprilike 8 tjedana. Kad se uspoređuju jednake razine doza, čini se da ispitanici veće tjelesne težine imaju niže serumske koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže, ali taj je učinak relativno malen. Nakon prilagodbe za utjecaj tjelesne težine u bolesnika s epilepsijom, dob (≥ 12 godina) i spol nisu primjetno utjecali na izloženost zonisamidu tijekom doziranja u stanju dinamičke ravnoteže. Nema potrebe za prilagodbom doze ni uz jedan antiepileptik, uključujući induktore CYP3A4.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Zonisamid snižava 28-dnevnu prosječnu učestalost napadaja, a smanjenje je proporcionalno (log-linearno) prosječnoj koncentraciji zonisamida.

Posebne skupine bolesnika
Bolesnici s oštećenjem bubrega: bubrežni klirens jednokratnih doza zonisamida pozitivno je korelirao s klirensom kreatinina. AUC zonisamida u plazmi bio je povećan za 35% u ispitanika s klirensom kreatinina < 20 ml/min (vidjeti također dio 4.2).

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre: farmakokinetika zonisamida u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre nije odgovarajuće ispitana.

Stariji: nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici između mlađih (u dobi od 21 do 40 godina) i starijih osoba (od 65 do 75 godina).

Djeca i adolescenti (5 - 18 godina): ograničeni podaci pokazuju da je farmakokinetika u djece i adolescenata, dozirana do stanja dinamičke ravnoteže od 1, 7 ili 12 mg/kg na dan u podijeljenim dozama, slična onoj opaženoj u odraslih nakon korekcije za tjelesnu težinu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nalazi koji nisu bili opaženi u kliničkim ispitivanjima, ali su primijećeni u pasa pri razinama izloženosti sličnim onima u kliničkoj primjeni, bili su promjene na jetri (povećanje, promjena boje u tamnosmeđu, blago povećanje hepatocita s koncentričnim lamelarnim tjelešcima u citoplazmi i vakuolizacija citoplazme) povezano s pojačanim metabolizmom.

Zonisamid nije bio genotoksičan i nije kancerogen.

Zonisamid je uzrokovao razvojne abnormalnosti u miševa, štakora i pasa i bio je embrioletalan u majmuna kada se primjenjivao tijekom organogeneze u dozama i razinama zonisamida u plazmi majke sličnim ili nižim od terapijskih razina u ljudi.

U ispitivanjima toksičnosti s ponovljenom peroralnom dozom u mladih štakora, pri razinama izloženosti sličnima onim opaženim u pedijatrijskih bolesnika pri maksimalnoj preporučenoj dozi, opažena su smanjenja tjelesne težine i promjene parametara bubrežne histopatologije i kliničke patologije te promjene ponašanja. Promjene parametara bubrežne histopatologije i kliničke patologije smatrale su s povezanima s inhibicijom karboanhidraze zonisamidom. Tijekom razdoblja oporavka učinci na toj razini doze bili su reverzibilni. Na višoj razini doze (2-3 puta većoj od sistemske izloženosti u usporedbi s terapijskom izloženošću) učinci na histopatologiju bubrega bili su teži i samo djelomično reverzibilni. Većina nuspojava opažena u mladih štakora bila je slična onima u ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze zonisamida u odraslih štakora, ali hijalne kapljice u bubrežnim kanalićima i prolazna hiperplazija bile su opažene samo u mladih štakora. Pri takvoj višoj razini doze mladi štakori pokazivali su smanjenje parametara rasta, učenja i razvoja. Smatralo se da su ti učinci vjerojatno povezani sa smanjenom tjelesnom težinom i pojačanim farmakološkim učincima zonisamida pri maksimalnoj podnošljivoj dozi.

U štakora smanjeni broj žutih tijela i mjesta ugnježđenja opaženi su pri razinama izloženosti jednakim maksimalnoj terapijskoj dozi u ljudi; pri tri puta većim razinama izloženosti opaženi su neredoviti ciklusi estrusa i manji broj živih fetusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule
celuloza, mikrokristalična
hidrogenirano biljno ulje (sojino)
natrijev laurilsulfat

Ovojnica kapsule
želatina
titanijev dioksid (E171)
bojilo *allura red* AC (E129)
bojilo *sunset yellow* FCF (E110)
šelak
propilenglikol
kalijev hidroksid
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC/aluminij blisteri, pakiranja s 28, 56, 84, 98 i 196 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10. ožujka 2005.
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. prosinca 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

<Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.>

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Zonegran 25 mg tvrde kapsule
zonisamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 25 mg zonisamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Hidrogenirano biljno ulje (sojino).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tvrdih kapsula
28 tvrdih kapsula
56 tvrdih kapsula
84 tvrde kapsule

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Zonegran 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister pakiranje

1. NAZIV LIJEKA

Zonegran 25 mg tvrde kapsule
zonisamid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amdipharm

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Zonegran 50 mg tvrde kapsule
zonisamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg zonisamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Hidrogenirano biljno ulje (sojino).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tvrdih kapsula
28 tvrdih kapsula
56 tvrdih kapsula
84 tvrde kapsule

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Zonegran 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister pakiranje

1. NAZIV LIJEKA

Zonegran 50 mg tvrde kapsule
zonisamid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amdipharm

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Zonegran 100 mg tvrde kapsule
zonisamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg zonisamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži hidrogenirano biljno ulje (sojino), boju *sunset yellow* FCF (E110) i boju *allura red* AC (E129). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 tvrdih kapsula
56 tvrdih kapsula
84 tvrde kapsule
98 tvrdih kapsula
196 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Zonegran 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister pakiranje

1. NAZIV LIJEKA

Zonegran 100 mg tvrde kapsule
zonisamid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amdipharm

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Zonegran 25 mg, 50 mg i 100 mg tvrde kapsule
zonisamid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Zonegran i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zonegran
3. Kako uzimati Zonegran
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zonegran
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zonegran i za što se koristi

Zonegran sadrži djelatnu tvar zonisamid i koristi se kao lijek protiv epilepsije.

Zonegran se primjenjuje za liječenje napadaja koji zahvaćaju jedan dio mozga (parcijalni napadaj), nakon kojih može ali ne mora slijediti napadaj koji zahvaća cijeli mozak (sekundarna generalizacija).

Zonegran se može primjenjivati:
- kao samostalni lijek za liječenje napadaja u odraslih
- s drugim lijekovima protiv epilepsije za liječenje napadaja u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 i više godina.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zonegran

Nemojte uzimati Zonegran:
- ako ste alergični na zonisamid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6),
- ako ste alergični na druge sulfonamidne lijekove. Primjeri uključuju: sulfonamidne antibiotike, tiazidne diuretike i lijekove protiv šećerne bolesti iz skupine sulfonilureje,
- ako ste alergični na kikiriki ili soju, nemojte uzimati ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza
Zonegran pripada skupini lijekova (sulfonamida) koji mogu uzrokovati teške alergijske reakcije, teške osipe na koži i poremećaje krvi, vrlo rijetko sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4, Moguće nuspojave).

Povezano s terapijom Zonegranom javlja se ozbiljan osip, uključujući slučajeve Stevens-Johnsonovog sindroma.

Primjena lijeka Zonegran može dovesti do visoke razine amonijaka u krvi što može dovesti do promjene u radu mozga, posebno ako uzimate i druge lijekove koji mogu povećati razinu amonijaka (na primjer valproat), imate genetski poremećaj koji uzrokuje nakupljanje prevelike količine amonijaka u tijelu (poremećaj ciklusa ureje) ili ako imate problema s jetrom. Odmah se obratite liječniku ako postanete neuobičajeno pospani ili smeteni.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Zonegran ako ste:
- mlađi od 12 godina jer kod Vas može postojati veći rizik od *smanjenog znojenja, toplinskog udara, upale pluća i tegoba s jetrom*; ako ste mlađi od 6 godina, Zonegran se za Vas ne preporučuje.
- starije dobi, jer Vašu dozu Zonegrana možda treba prilagoditi i kod Vas je veća vjerojatnost pojave alergijske reakcije, teškog osipa na koži, oticanja stopala i nogu te svrbeža kada uzimate Zonegran (vidjeti dio 4. Moguće nuspojave)
- patite od tegoba s jetrom jer Vam možda treba prilagoditi dozu Zonegrana
- imate tegobe s očima poput glaukoma
- patite od tegoba s bubrezima jer Vam možda treba prilagoditi dozu Zonegrana
- ako ste prethodno patili od bubrežnih kamenaca jer u Vas možda postoji rizik da ćete razviti još više bubrežnih kamenaca. **Smanjite rizik od nastanka bubrežnih kamenaca tako da pijete dovoljno vode.**
- ako živite u podneblju gdje je toplo vrijeme ili ste na odmoru u području s takvim vremenom; od Zonegrana se možete manje znojiti što može prouzročiti povišenje Vaše tjelesne temperature. **Opasnost od pregrijavanja smanjite tako da pijete dovoljno vode i budete rashlađeni.**
- ako je Vaša tjelesna težina manja od prosječne ili ako ste mnogo izgubili na težini jer Zonegran može izazvati daljnji gubitak težine. Obavijestite svog liječnika jer to možda treba nadzirati.
- ako ste trudni ili biste mogli zatrudnjeti (vidjeti dio „Trudnoća, dojenje i plodnost“ za više informacija).

Ako se nešto od toga odnosi na Vas, obratite se liječniku prije nego što uzmete Zonegran.

Djeca i adolescenti
Posavjetujte se s liječnikom zbog sljedećih rizika:

Sprječavanje pregrijavanja i dehidracije u djece

Zonegran može u Vašeg djeteta prouzročiti smanjeno znojenje i pregrijavanje, pa ako se dijete ne liječi, to može dovesti do oštećenja mozga i smrti. Rizik je za djecu najveći po vrućini.

Kada se Vaše dijete liječi Zonegranom:
- ono treba biti rashlađeno osobito za vrućeg vremena
- mora izbjegavati teške tjelesne aktivnosti osobito kada su vrućine
- mora piti mnogo hladne vode
- ne smije uzimati nijedan od ovih lijekova:

inhibitore karboanhidraze (kao što su topiramat i acetazolamid) i antikolinergičke lijekove (kao što su klomipramin, hidroksizin, difenhidramin, haloperidol, imipramin i oksibutinin).

Ako je koža Vašega djeteta vrlo ugrijana uz malo znojenja ili bez znojenja, dijete je postalo smeteno, ima grčeve u mišićima, ili su djetetovi srčani otkucaji ili disanje postali ubrzani:
- sklonite dijete na hladnije mjesto u sjeni
- spužvom vlažite kožu djeteta vodom normalne temperature (ne hladnom)
- dajte djetetu hladnu vodu za piće
- potražite hitnu medicinsku pomoć.

- Tjelesna težina: morate mjeriti djetetovu tjelesnu težinu svaki mjesec i obratiti se liječniku što prije ako Vaše dijete ne dobiva na težini onoliko koliko bi trebalo. Zonegran se ne preporučuje za djecu kojoj je tjelesna težina manja od prosječne ili koja imaju slab apetit, a u djece težine manje od 20 kg treba ga primjenjivati s oprezom.
- Povišena razina kiselina u krvi i bubrežni kamenci: smanjite ove rizike tako da vodite računa da dijete pije dovoljno vode i da ne uzima neki drugi lijek koji bi mogao prouzročiti nastanak

bubrežnih kamenaca (vidjeti Drugi lijekovi i Zonegran). Liječnik će nadzirati razine bikarbonata u krvi Vašeg djeteta i stanje bubrega (vidjeti također dio 4).

Ovaj lijek nemojte davati djeci mlađoj od 6 godina jer za tu dobnu skupinu nije poznato jesu li moguće koristi veće od rizika.

Drugi lijekovi i Zonegran
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.
- Zonegran u odraslih treba primjenjivati s oprezom kad se uzima s lijekovima koji mogu prouzročiti nastanak bubrežnih kamenaca, poput topiramata ili acetazolamida. U djece se ova kombinacija ne preporučuje.
- Zonegran bi mogao povisiti razinu lijekova kao što su digoksin i kinidin u Vašoj krvi, stoga može biti potrebno smanjiti dozu tih lijekova.
- Drugi lijekovi kao što su fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton i rifampicin mogu smanjiti razine Zonegrana u krvi zbog čega Vam može biti potrebno prilagoditi dozu Zonegrana.

Zonegran s hranom i pićem
Zonegran se može uzimati s hranom ili bez nje.

Trudnoća, dojenje i plodnost
Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, morate koristiti odgovarajuću kontracepciju dok uzimate Zonegran i još mjesec dana nakon prestanka liječenja.
Ako planirate trudnoću, razgovarajte sa svojim liječnikom o mogućnosti prelaska na druge prikladne opcije liječenja prije nego što prestanete uzimati kontracepciju i prije nego što zatrudnite. Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, odmah se obratite svom liječniku. Ne smijete prekinuti liječenje bez konzultacija sa svojim liječnikom.
Za vrijeme trudnoće Zonegran smijete uzeti samo ako Vam je to rekao liječnik. Istraživanja su pokazala povećan rizik od prirođenih mana u djece majki koje uzimaju lijekove protiv epilepsije. Nije poznat rizik od prirođenih mana ili neurorazvojnih poremećaja (problema s razvojem mozga) za Vaše dijete nakon uzimanja lijeka Zonegran tijekom trudnoće. Ispitivanje je pokazalo da je novorođenčad koju su rodile majke koje su uzimale zonisamid tijekom trudnoće premala u odnosu na očekivano za dob pri rođenju, u usporedbi s novorođenčadi koju su rodile majke liječene monoterapijom lamotriginom. Uvjerite se da ste potpuno upoznati s rizicima i koristima korištenja zonisamida za epilepsiju tijekom trudnoće.

Dojenje treba prekinuti za vrijeme uzimanja ili još mjesec dana nakon prekida uzimanja Zonegrana.

Nema kliničkih podataka o učincima zonisamida na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su promjene u parametrima plodnosti.

Upravljanje vozilima i strojevima
Zonegran može utjecati na Vašu koncentraciju, sposobnost reagiranja, i može izazvati pospanost, osobito na početku liječenja ili kada Vam se poveća doza. Ako Zonegran na Vas tako djeluje, budite posebno oprezni kada upravljate vozilima ili rukujete strojevima.

Važne informacije o nekim sastojcima Zonegrana

Zonegran sadrži boje *sunset yellow* FCF (E110) i *allura red* AC (E129)
Zonegran 100 mg tvrde kapsule sadrže žutu boju pod nazivom *sunset yellow* FCF (E110) i crvenu boju pod nazivom *allura red* AC (E129), koje mogu prouzročiti alergijske reakcije.

Zonegran sadrži sojino ulje. Ako ste alergični na kikiriki ili soju, nemojte uzimati ovaj lijek.

3. Kako uzimati Zonegran

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza za odrasle

Kada uzimate samo Zonegran:
- Početna doza je 100 mg jedanput na dan.
- Ta se doza može povećavati za do 100 mg u razmacima od dva tjedna.
- Preporučena doza je 300 mg jedanput na dan.

Kada uzimate Zonegran s drugim lijekovima protiv epilepsije:
- Početna je doza 50 mg na dan, a uzima se u dvije jednake doze od 25 mg.
- Ta se doza može povećavati za do 100 mg u razmacima od jednog do dva tjedna.
- Preporučena je dnevna doza između 300 mg i 500 mg.
- Neke osobe reagiraju na niže doze. Doza se može sporije povećavati ako Vam se pojave popratni učinci (nuspojave), ako ste stariji ili imate tegobe s bubrezima ili jetrom.

Primjena u djece (u dobi od 6 do 11 godina) i adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina) kojima je tjelesna težina najmanje 20 kg:
- Početna je doza 1 mg po kilogramu tjelesne težine, a uzima se jedanput na dan.
- Ta se doza može povećavati za 1 mg po kilogramu tjelesne težine u razmacima od jednog do dva tjedna.
- Preporučena je dnevna doza od 6 mg do 8 mg po kilogramu za djecu tjelesne težine do 55 kg ili od 300 do 500 mg za djecu tjelesne težine iznad 55 kg (koja god je doza niža), a uzima se jedanput na dan.

Primjer: Dijete težine 25 kg treba uzimati 25 mg jedanput na dan prvih tjedan dana, a zatim se dnevna doza treba povećavati za 25 mg na početku svakog tjedna sve dok se ne dosegne dnevna doza između 150 mg i 200 mg.

Ako smatrate da je učinak lijeka Zonegran prejak ili preslab, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

- Kapsule Zonegrana je potrebno progutati cijele s vodom.
- Kapsule nemojte žvakati.
- Zonegran se može uzimati jedanput ili dvaput na dan, prema uputama liječnika.
- Uzimate li Zonegran dvaput na dan, pola dnevne doze uzmite ujutro a drugu polovicu navečer.

Ako uzmete više Zonegrana nego što ste trebali
Ako ste možda uzeli više Zonegrana nego što ste trebali, kažite osobi koja brine o Vama (rodbina ili prijatelj), svom liječniku ili ljekarniku ili otiđite u hitnu službu najbliže bolnice, a lijek ponesite sa sobom. Mogli biste osjetiti pospanost i izgubiti svijest. Također, možete osjećati mučninu, imati bolove u želucu, trzanje mišića, pokrete oka, možete osjećati nesvjesticu, imati usporene otkucaje srca, smanjeno disanje i smanjenu funkciju bubrega. Ne pokušavajte voziti.

Ako ste zaboravili uzeti Zonegran
- Ako zaboravite uzeti svoju dozu, ne brinite: sljedeću dozu uzmite kada bude vrijeme po uobičajenom rasporedu.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Zonegran
- Zonegran je namijenjen kao lijek koji se uzima na dulje vrijeme. Nemojte smanjiti dozu ili prestati uzimati lijek osim ako Vam je to rekao liječnik.
- Ako Vam liječnik savjetuje da prestanete uzimati Zonegran, dozu će Vam postupno smanjivati kako bi se smanjio rizik od dodatnih napadaja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Zonegran pripada skupini lijekova (sulfonamida) koji mogu uzrokovati teške alergijske reakcije, teške osipe na koži i poremećaje krvi, vrlo rijetko sa smrtnim ishodom.

Odmah se obratite liječniku ako Vam se pojavi:
- otežano disanje, oticanje lica, usana ili jezika ili teški osip na koži jer ti simptomi mogu značiti da imate tešku alergijsku reakciju
- znakovi pregrijanosti – visoka tjelesna temperatura, ali uz malo znojenja ili bez znojenja, brzi otkucaji srca i brzo disanje, grčevi u mišićima i smetenost
- pomišljate da se ozlijedite ili počinite samoubojstvo; mali broj osoba liječenih antiepileptičnim lijekovima kao što je Zonegran pomišljali su na to da se ozlijede ili počine samoubojstvo
- bol u mišićima ili osjećaj slabosti, jer to može biti znak nenormalne razgradnje mišića što može dovesti do tegoba s bubrezima
- iznenada Vas zaboli u leđima ili trbuhu, boli vas pri mokrenju ili opazite krv u mokraći, jer to može biti znak bubrežnih kamenaca
- tegobe s vidom kao što je bol u oku ili zamagljen vid dok uzimate Zonegran.

Obratite se liječniku čim prije ako:
- imate neobjašnjiv osip na koži, jer se to može razviti u teži osip ili ljuštenje kože
- osjećate se neobično umorno ili kao da imate temperaturu, boli Vas grlo, imate otečene žlijezde ili Vam se češće stvaraju modrice, jer to može značiti da imate poremećaj krvi
- opazite znakove povećane razine kiseline u krvi - glavobolje, osjećate omamljenost, nedostatak zraka i gubitak apetita. To će liječnik možda morati nadzirati i liječiti.

Liječnik može odlučiti da morate prestati uzimati Zonegran.

Najčešće nuspojave Zonegrana su blage. Događaju se tijekom prvog mjeseca liječenja i obično se smanjuju s nastavkom liječenja. U djece u dobi od 6 do 17 godina, nuspojave su se podudarale s niže opisanima uz sljedeće iznimke: upala pluća, dehidracija, smanjeno znojenje (često) i poremećeni jetreni enzimi (manje često).

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- uznemirenost, razdražljivost, smetenost, depresija
- loša koordinacija mišića, omaglica, oslabljeno pamćenje, pospanost, dvoslike
- gubitak apetita, smanjene razine bikarbonata u krvi (tvar koja sprječava da Vam krv postane kisela)

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- teškoće sa spavanjem, čudne i neobične misli, osjećaj tjeskobe ili pretjerane osjećajnosti
- usporene misli, gubitak koncentracije, smetnje govora, neuobičajeni osjeti vezani uz kožu (trnci), drhtanje, nevoljni pokreti očiju
- bubrežni kamenci
- osipi po koži, svrbež, alergijske reakcije, vrućica, umor, simptomi nalik gripi, gubitak kose
- ekhimoza (mala modrica koju uzrokuje istjecanje krvi iz oštećenih krvnih žila u koži)
- gubitak težine, mučnina, probavne tegobe, bolovi u želucu, proljev, zatvor
- oticanje stopala i nogu

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- ljutnja, agresija, misli o samoubojstvu, pokušaj samoubojstva

- povraćanje
- upala žučnog mjehura, žučni kamenci
- mokraćni kamenci
- infekcija / upala pluća, infekcije mokraćnog sustava
- niske razine kalija u krvi, konvulzije / napadaji

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):
- halucinacije, gubitak pamćenja, koma, maligni neuroleptički sindrom (nemogućnost kretanja, znojenje, vrućica, nemogućnost zadržavanja mokraće), epileptički status (produljeni ili ponavljani napadaji)
- poremećaji disanja, nedostatak zraka, upala pluća
- upala gušterače (jaki bol u trbuhu ili leđima)
- tegobe s jetrom, zatajenje bubrega, povećane razine kreatinina u krvi (otpadni produkt koji bi u normalnim okolnostima Vaši bubrezi trebali ukloniti)
- teški osipi ili ljuštenje kože (a istodobno se možete osjećati loše ili razviti vrućicu)
- nenormalno propadanje mišića (možete osjećati bol ili slabost u mišićima) koje može dovesti do tegoba s bubrezima
- otečene žlijezde, poremećaji krvi (smanjeni broj krvnih stanica zbog čega se može povećati mogućnost nastanka infekcije i možete biti blijedi, osjećati se umorno i kao da imate vrućicu, lako Vam se stvaraju modrice)
- smanjeno znojenje, pregrijanost
- glaukom, što je blokiranje tekućine unutar oka koje uzrokuje povećan tlak u oku. Mogu se javiti bol u oku, zamagljen vid ili slabljenje vida, a to mogu biti znakovi glaukoma.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zonegran

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakvo oštećenje na kapsulama, blisteru ili kutiji ili neki vidljivi znak propadanja lijeka. Pakiranje vratite svom ljekarniku.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zonegran sadrži
Djelatna tvar u Zonegranu je zonisamid.

Zonegran 25 mg tvrde kapsule sadrže 25 mg zonisamida. Zonegran 50 mg tvrde kapsule sadrže 50 mg zonisamida. Zonegran 100 mg tvrde kapsule sadrže 100 mg zonisamida.

- Drugi sastojci koje sadrži kapsula: mikrokristalična celuloza, hidrogenirano biljno ulje (sojino) i natrijev laurilsulfat.

- Ovojnica kapsule sadrži: želatinu, titanijev dioksid (E171), šelak, propilenglikol, kalijev hidroksid, crni željezov oksid (E172). Osim toga ovojnica kapsule od 100 mg sadrži boju *sunset yellow* FCF (E110) i boju *allura red* (E129).

Vidjeti dio 2 za važne podatke o sastojcima: boje *sunset yellow* FCF (E110) i *allura red* AC (E129) i hidrogenirano biljno ulje (sojino).

Kako Zonegran izgleda i sadržaj pakiranja
- Zonegran 25 mg tvrde kapsule imaju bijelo neprozirno tijelo i bijelu neprozirnu kapicu s otisnutom oznakom "ZONEGRAN 25" u crnoj boji.
- Zonegran 50 mg tvrde kapsule imaju bijelo neprozirno tijelo i sivu neprozirnu kapicu s otisnutom oznakom "ZONEGRAN 50" u crnoj boji.
- Zonegran 100 mg tvrde kapsule imaju bijelo neprozirno tijelo i crvenu neprozirnu kapicu s otisnutom oznakom "ZONEGRAN 100" u crnoj boji.

Zonegran kapsule pakirane su u blisterima koji se nalaze u kutijama koje sadrže:

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Amdipharm Limited
Unit 17, Northwood House,
Northwood Crescent, Northwood,
Dublin 9, D09 V504,
Irska
e-mail: medicalinformation@advanzpharma.com

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Amdipharm Limited
Tél/Tel: +32 (0)28 088 620
България
Amdipharm Limited
Тел.: +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

Česká republika
Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131
Danmark
Amdipharm Limited
Tlf: +44 (0) 208 588 9131
Deutschland
Amdipharm Limited
Tel: +49 (0) 800 1840 212
Eesti
Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131
Ελλάδα
Amdipharm Limited
Τηλ: +44 (0) 208 588 9131
España
Advanz Pharma Spain S.L.U.
Tel: +34 900 834 889
France
CENTRE SPECIALITES
PHARMACEUTIQUES
Tél: 01.47.04.80.46
Hrvatska
Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131
Ireland
Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131
Ísland
Amdipharm Limited
Sími: +44 (0) 208 588 9131
Italia
Amdipharm Limited
Tel: +39 02 600 630 37
Κύπρος
Amdipharm Limited
Τηλ: +44 (0) 208 588 9131
Latvija
Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

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

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.