

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Zonibon 50 mg tvrdé kapsuly  
Zonibon 100 mg tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### Zonibon 50 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 50 mg zonisamidu.

#### Zonibon 100 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg zonisamidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Kapsula, tvrdá.

#### Zonibon 50 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá želatínová kapsula veľkosti „3“ (15,9 mm x 5,8 mm) s bielym až takmer bielym nepriehľadným vrchnákom a šedým nepriehľadným telom s potlačou „A735“ na vrchnáku, potlač je čiernym atramentom obsahujúcim biely až takmer biely zrnitý prášok.

#### Zonibon 100 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá želatínová kapsula veľkosti „1“ (19,4 mm x 6,9 mm) s bielym až takmer bielym nepriehľadným vrchnákom a telom s potlačou „A740“ na vrchnáku, potlač je čiernym atramentom obsahujúcim biely až takmer biely zrnitý prášok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Zonibon je indikovaný ako:

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

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie - Dospelí

##### *Zvýšenie dávkovania a udržiavacie dávky*

Zonibon môže byť podávaný ako monoterapia alebo pridaný k existujúcej liečbe u dospelých. Dávka má byť titrovaná na základe klinického účinku. Odporúčaná titrácia a udržiavacie dávky sú uvedené v tabuľke 1. Niektorí pacienti, najmä tí, ktorí neužívajú indukory CYP3A4, môžu reagovať na nižšie dávky.

*Vysadenie*

Ak sa má liečba Zonibonom ukončiť, jeho vysadzovanie musí byť postupné (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách s dospelými pacientmi sa dávka znižovala o 100 mg v týždňových intervaloch so súbežnou úpravou dávok iného antiepileptika (ak to bolo potrebné).

**Tabuľka 1. Dospelí – odporúčaná titrácia dávky a udržiavací režim**

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

Všeobecné odporúčania pre dávkovanie Zonibonu pre osobitné populácie pacientov

Pediatrická populácia (vo veku 6 rokov a starší)

*Zvýšenie dávkovania a udržiavacie dávky*

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

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

**Tabuľka 2. Pediatrická populácia (vo veku 6 rokov a starší) – odporúčaná titrácia dávky a udržiavací režim**

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

**Poznámka:**

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

Bezpečnosť a účinnosť zonisamidu u detí mladších ako 6 rokov a u tých, ktoré majú hmotnosť menej ako 20 kg, neboli doteraz stanovené.

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

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

*Vysadenie*

Ak sa má liečba Zonibonom ukončiť, jeho vysadzovanie musí byť postupné (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách u pediatrických pacientov bolo znižovanie titrácie dokončené znížením dávky v týždenných intervaloch asi o 2 mg/kg (t.j. v súlade s plánom v tabuľke 3).

**Tabuľka 3. Pediatrická populácia (vo veku 6 rokov a starší) – odporúčaný plán znižovania titrácie**

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

**Poznámka:**

\* Všetky dávky sú raz denne.

*Starší pacienti*

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

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

Hodnoty renálneho klírensu po podaní jednotlivej dávky zonisamidu pozitívne korelujú s hodnotami klírensu kreatinínu u osôb s poruchou funkcie obličiek. Hodnota AUC zonisamidu v plazme sa zvýšila o 35 % u osôb s hodnotami klírensu kreatinínu < 20 ml/min.

#### Pacienti s poruchou funkcie pečene

Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene nebolo študované. Preto sa použitie u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene neodporúča. Pri liečení pacientov so slabou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa musí postupovať opatrne a môže byť potrebná pomalšia titrácia Zonibonu.

#### Spôsob podávania

Zonibon tvrdé kapsuly sú na perorálne použitie.

#### Vplyv stravy

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

### **4.3 Kontraindikácie**

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

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Nevysvetliteľná vyrážka

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

U pacientov, u ktorých sa vyvinú inak nevysvetliteľné vyrážky, sa musí zvážiť ukončenie podávania Zonibonu. Všetci pacienti, u ktorých sa vyvinú vyrážky počas užívania Zonibonu, musia byť pod dôkladným dohľadom, a zvláštna pozornosť sa musí venovať pacientom súbežne užívajúcich antiepileptiká, ktoré môžu samostatne vyvolať vznik kožných vyrážok.

#### Záchvaty z vysadenia

V súlade so súčasnou klinickou praxou musí byť ukončenie podávania Zonibonu u pacientov s epilepsiou vykonané postupným znižovaním dávky, aby sa obmedzila možnosť vzniku záchvatov pri vysadení lieku. Neexistujú dostatočné údaje o vysadení súbežne podávaných antiepileptík s cieľom dosiahnuť monoterapiu Zonibonom v situácii, ak sa dosiahla kontrola záchvatov po pridávaní Zonibonu. Preto sa vysadenie súbežne podávaných antiepileptík musí vykonať opatrne.

#### Sulfónamidové reakcie

Zonibon je derivát benzizoxazolu, ktorý obsahuje sulfónamidovú skupinu. Závažné, imunitou podmienené nežiaduce účinky, ktoré súvisia s liekmi s obsahom sulfónamidovej skupiny zahŕňajú vyrážku, alergickú reakciu a závažnejšie hematologické poruchy, vrátane aplastickej anémie, ktorá veľmi zriedkavo môže byť smrteľná.

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

### Akútna krátkozrakosť a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

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

### Samovražedné myšlienky a správanie

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

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

### Obličkové kamene

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

### Metabolická acidóza

S liečbou Zonisamidom súvisí hyperchloremická „non-anion gap“ metabolická acidóza (tzn. zníženie hladiny sérových bikarbonátov pod normálne referenčné rozpätie pri absencii chronickej respiračnej alkalózy). Táto metabolická acidóza je spôsobená úbytkom bikarbonátov obličkami v dôsledku inhibičného účinku zonisamidu na karboanhydrázu. Takáto nerovnováha elektrolytov bola pozorovaná pri užívaní zonisamidu v placebo kontrolovaných klinických štúdiách a v období po uvedení lieku na trh. Metabolická acidóza vyvolaná zonisamidom sa zvyčajne vyskytuje počas počiatočnej liečby, hoci sa môže objaviť kedykoľvek počas liečby. Pokles hladiny bikarbonátov je zvyčajne mierny až stredný (priemerný pokles je asi 3,5 mEq/l pri denných dávkach 300 mg u dospelých), zriedkavo sa u pacientov môže objaviť aj vyšší úbytok. Podmienky alebo liečby, ktoré predstavujú predispozíciu na vznik acidózy (ako sú ochorenia obličiek, závažné respiračné poruchy, status epilepticus, hnačka, chirurgické zákroky, ketogénna diéta alebo lieky) môžu prispievať k účinku zonisamidu na znižovanie hladiny bikarbonátov.

Riziko metabolickej acidózy spôsobenej zonisamidom sa zdá byť častejšie a závažnejšie u mladších pacientov. U pacientov liečených zonisamidom, u ktorých sú prítomné okolnosti, ktoré môžu zvýšiť riziko acidózy, alebo u ktorých existuje zvýšené riziko nežiaducich následkov metabolickej acidózy a u pacientov s príznakmi, ktoré poukazujú na metabolickú acidózu, je potrebné urobiť zodpovedajúce vyšetrenia a monitorovať hladinu sérového bikarbonátu. Pokiaľ dôjde k rozvinutiu metabolickej acidózy a jej pretrvávaniu, je potrebné uvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby Zonisamidom (postupným znižovaním terapeutickú dávky), nakoľko sa môže vyvinúť osteopénia.

Pokiaľ sa u pacienta napriek pretrvávajúcej metabolickej acidóze rozhodne o pokračovaní v liečbe Zonibonom, je potrebné uvažovať o alkalizujúcej liečbe.

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

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

#### Úpal

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

#### Pankreatitída

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

#### Rabdomyolýza

U pacientov užívajúcich Zonibon, u ktorých sa vyvinie závažná svalová bolesť a/alebo slabosť buď v prítomnosti alebo absencii horúčky, sa odporúča, aby sa stanovili markery svalového poškodenia vrátane hladín sérovej kreatinínfosfokinázy a aldolázy. Ak sú v prípade absencie inej zrejmej príčiny, ako trauma alebo epileptické záchvaty grand mal, hladiny zvýšené, odporúča sa zväziť vysadenie Zonibonu a začať príslušnú liečbu.

#### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby Zonibonom a jeden mesiac po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6). Ženy vo fertilnom veku nepoužívajúce účinnú antikoncepciu nesmú užívať Zonibon, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné a iba v prípade, ak potenciálny prínos odôvodňuje riziko, ktorému je vystavený plod. Ženám vo fertilnom veku musí byť poskytnutá odborná rada týkajúca sa možných účinkov Zonibonu na plod a tieto riziká musia byť s pacientkou prekonzultované v súvislosti s prínosmi pred začatím liečby. Ženy, ktoré plánujú otehotnieť, musia navštíviť svojich odborných lekárov, aby prehodnotili liečbu Zonibonom a zväzili iné možnosti liečby. Lekári, liečiaci pacientky Zonibonom musia zabezpečiť, aby pacientky boli plne informované o potrebe používať vhodnú účinnú antikoncepciu a musia uplatniť klinický úsudok pri hodnotení toho, či sú perorálna antikoncepcia (PA) alebo dávky jednotlivých zložiek PA adekvátne pre individuálny klinický stav pacientky.

#### Telesná hmotnosť

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

#### Pediatrická populácia

Varovania a opatrenia uvedené vyššie platia aj pre dospievajúcich a pediatrických pacientov.

Varovania a opatrenia uvedené nižšie sú významnejšie pre pediatrických a dospievajúcich pacientov.

## Úpal a dehydratácia

### Prevenencia prehriatia a dehydratácie u detí

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

Ak dieťa užíva Zonibon:

- Dieťa má ostať v chlade, najmä v horúcom počasí
- Dieťa sa má vyhnúť náročnému cvičeniu, najmä ak je horúce počasie
- Dieťa má piť veľa studenej vody
- Dieťa nesmie užívať tieto lieky: inhibítory karboanhydrázy (ako topiramát a acetazolamid) a anticholinergiká (ako klomipramín, hydroxyzín, difenhydramín, haloperidol, imipramín, oxybutynín).

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

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

- Zoberte dieťa na chladné, tienené miesto
- Pokožku dieťaťa udržiavajte chladnú pomocou vody
- Dajte dieťaťu piť studenú vodu

Prípady zníženého potenia a zvýšenej telesnej teploty boli hlásené hlavne u pediatrických pacientov. V niektorých prípadoch bol diagnostikovaný úpal vyžadujúci liečbu v nemocnici. Bol hlásený úpal vyžadujúci liečbu v nemocnici a vedúci k úmrtiu. Väčšina hlásení sa objavila v obdobiach teplého počasia. Lekári majú prebrať s pacientmi a ich opatrovateľmi potenciálnu závažnosť úpalu, situácie, v ktorých sa môže vyskytnúť, ako aj konanie v prípade akýchkoľvek prejavov a príznakov. Pacienti alebo ich opatrovatelia musia byť upozornení na to, aby dbali na udržiavanie hydratácie a predchádzali vystaveniu sa nadmerne vysokým teplotám a namáhavému fyzickému cvičeniu v závislosti od ich stavu. Lekári majú upozorniť pediatrických pacientov a ich rodičov/opatrovateľov na radu v písomnej informácii pre používateľa o prevencii úpalu a prehriatia u detí, ako je uvedené. V prípade prejavov alebo príznakov dehydratácie, oligohydrózy alebo zvýšenej telesnej teploty, je potrebné zvážiť vysadenie Zonibonu.

Zonibon sa nemá používať u pediatrických pacientov súbežne s inými liekmi, ktoré u pacientov vyvolávajú predispozíciu na poruchy spojené s pôsobením tepla; tieto zahŕňajú inhibítory karboanhydrázy a lieky s anticholinergickou aktivitou.

### *Telesná hmotnosť*

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

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

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

### *Metabolická acidóza*

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

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

### *Obličkové kamene*

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

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

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

### *Pečeňová dysfunkcia*

Zvýšené hladiny hepatobiliárnych parametrov, ako je alanínaminotransferáza (ALT), aspartátaminotransferáza (AST), gama-glutamyltransferáza (GGT) a bilirubín sa objavili u pediatrických a dospievajúcich pacientov bez akéhokoľvek zhodného vzoru v pozorovaní hodnôt nad hornou hranicou normálnych hodnôt. Predsa len, ak je podozrenie na pečeňovú príhodu, má sa zhodnotiť funkcia pečene a zvážiť vysadenie Zonibonu.

### *Kognitívne funkcie*

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

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tvrdej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Vplyv Zonibonu na enzýmy cytochrómu P450

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

### Schopnosť Zonibonu ovplyvniť iné lieky

#### *Antiepileptiká*

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



### *Perorálna antikoncepcia*

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

### *Inhibítory karboanhydrázy*

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

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

### *P-gp substrát*

*In vitro* štúdiá ukázala, že zonisamid je slabý inhibítor P-gp (MDR1) s  $IC_{50}$  hodnotou 267  $\mu\text{mol/l}$  a existuje teoretická možnosť, že zonisamid ovplyvňuje farmakokinetiku látok, ktoré sú substrátmi P-gp. Pri začatí alebo ukončení liečby zonisamidom alebo zmene dávky zonisamidu sa odporúča postupovať opatrne u pacientov užívajúcich lieky, ktoré sú substrátmi P-gp (napr. digoxín, chinidín).

### Potenciálne liekové interakcie ovplyvňujúce Zonibon

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

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

- Indukcia enzýmov: Expozícia zonisamidu je nižšia u pacientov trpiacich epilepsiou, ktorí užívajú induktory CYP3A4, ako sú fenytoín, karbamazepín a fenobarbital. Nie je pravdepodobné, že tieto účinky majú klinický význam, ak sa Zonibon pridá k existujúcej liečbe; avšak, zmeny v koncentráciách zonisamidu sa môžu objaviť, ak sa zároveň vysadia, nasadia alebo upravujú dávky CYP3A4-indukujúcich antiepileptických alebo iných liekov a môže byť potrebná úprava dávok Zonibonu. Rifampicín je silným induktorom CYP3A4. Ak je súbežné používanie nevyhnutné, pacient musí byť dôkladne sledovaný a dávka Zonibonu a iných CYP3A4 substrátov podľa potreby upravená.
- Inhibícia CYP3A4: Podľa klinických údajov nevykazujú známe špecifické a nešpecifické inhibítory CYP3A4 klinicky zodpovedajúci účinok na farmakokinetické parametre expozície zonisamidu. Dávkovanie buď ketokonazolu (400 mg/deň) alebo cimetidínu (1200 mg/deň) nemalo v rovnovážnom stave žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku zonisamidu po podaní jednej dávky zdravým jedincom. Preto nemusí byť pri súbežnom podávaní so známymi inhibítormi CYP3A4 úprava dávkovania Zonibonu potrebná.

### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby Zonibonom a jeden mesiac po skončení liečby.

Ženy vo fertilnom veku nepoužívajúce účinnú antikoncepciu nesmú užívať Zonibon, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné a iba v prípade, ak potenciálny prínos odôvodňuje riziko, ktorému je vystavený plod. Ženám vo fertilnom veku, ktoré sa liečia zonisamidom, musí byť poskytnutá odborná

rada. Ženy, ktoré plánujú otehotnieť, musia navštíviť svojich odborných lekárov, aby prehodnotili liečbu zonisamidom a zvažili iné možnosti liečby.

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

#### Gravidita

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití Zonibonu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Údaje zo štúdie zameranej na registráciu nasvedčujú o náraste podielu detí narodených s nízkou pôrodnou hmotnosťou (low birth weight, LBW), predčasne narodených alebo hypotrofických novorodencov (small for gestational age, SGA). Tento nárast je približne 5 až 8% pri LBW, približne 8 až 10% pri predčasne narodených novorodencoch a približne 7 až 12% pri SGA, pričom vo všetkých prípadoch bol porovnávaný s matkami liečenými lamotrigínom vo forme monoterapie. Zonibon sa nesmie užívať počas tehotenstva, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné a iba v prípade, ak potenciálny prínos predstavuje opodstatnenie rizika, ktorému je vystavený plod. V prípade predpisania Zonibonu v tehotenstve musia byť pacientky plne informované o možnom poškodení plodu a odporúča sa podávanie minimálnej účinnej dávky spolu s dôkladným sledovaním.

#### Dojčenie

Zonisamid sa vylučuje do ľudského mlieka; koncentrácia v materskom mlieku je podobná koncentrácii v plazme matky. Musí sa rozhodnúť, či sa preruší dojčenie alebo sa ukončí/preruší liečba Zonibonom. Kvôli dlhému času retencie zonisamidu v tele sa dojčenie nesmie obnoviť do jedného mesiaca po ukončení liečby Zonibonom.

#### Fertilita

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

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Zonisamid bol v klinických štúdiách podaný viac ako 1 200 pacientom, viac ako 400 z nich užívalo zonisamid najmenej 1 rok. Okrem toho existujú od roku 1989 bohaté skúsenosti po uvedený lieku na trh so zonisamidom v Japonsku a od roku 2000 v USA.

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

Najčastejšie nežiaduce reakcie v kontrolovaných štúdiách prídavnej liečby boli somnolencia, závraty a anorexia. Najčastejšie nežiaduce reakcie v randomizovanej, kontrolovanej štúdiu s monoterapiou porovnávajúcej zonisamid s karbamazepínom v liekovej forme s predĺženým uvoľňovaním boli

znižená hladina bikarbonátu, znížená chuť do jedla a znížená hmotnosť. Výskyt výrazne abnormálne nízkej sérovej hladiny bikarbonátu (zníženie na menej ako 17 mEq/l a o viac ako 5 mEq/l) bol 3,8 %. Výskyt výrazného zníženia hmotnosti o 20 % alebo viac bol 0,7 %.

#### Súhrn nežiaducich reakcií uvedených v tabuľke

Nežiaduce reakcie súvisiace so zonisamidom získané z klinických štúdií a sledovania po uvedení lieku na trh sú usporiadané v nižšie uvedenej tabuľke. Frekvencie výskytu sú zoradené podľa nasledujúcej schémy:

veľmi časté	$\geq 1/10$
časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
menej časté	$\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$
zriedkavé	$\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$
veľmi zriedkavé	$< 1/10\ 000$
neznáme	častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

**Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie súvisiace so zonisamidom získané z klinických štúdií s prídavnou liečbou a sledovania po uvedení lieku na trh**

<b>Trieda orgánových systémov (Názvoslovie MedDRA)</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Veľmi zriedkavé</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>			Pneumónia Infekcia močových ciest	
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>		Ekchymóza		Agranulocytóza Aplastická anémia Leukocytóza Leukopénia Lymfadenopatia Pancytopénia Trombocytopénia
<b>Poruchy imunitného systému</b>		Precitlivenosť		Liekom vyvolaný hypersenzitívny syndróm Lieková vyrážka s eozinofíliou a systémové symptómy
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	Anorexia		Hypokaliémia	Metabolická acidóza Renálna tubulárna acidóza

<b>Psychické poruchy</b>	Vzrušenie Podráždenosť Stav zmätenosti Depresia	Citová labilita Úzkosť Nespavosť Psychotické poruchy	Hnev Agresivita Samovražedná predstavivosť Pokus o samovraždu	Halucinácie
<b>Poruchy nervového systému</b>	Ataxia Závraty Zhoršenie pamäti Somnolencia	Bradyfrénia Porucha pozornosti Nystagmus Parestézia Porucha reči Tremor	Kŕče	Amnézia Kóma Grand mal záchvaty Myastenický syndróm Neuroleptický malígny syndróm Epileptický stav
<b>Poruchy oka</b>	Diplopia			Glaukóm s uzavretým uhlom Bolesť oka Krátkozrakosť Rozmazané videnie Znížená ostrosť videnia
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>				Dyspnoe Aspiračná pneumónia Poruchy dýchacej sústavy Hypersenzitívna pneumonitída
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>		Abdominálna bolesť Zápcha Hnačka Dyspepsia Nauzea	Vracanie	Pankreatitída
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>			Cholecystitída Cholelitiáza	Hepatocelulárne poškodenie
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		Vyrážky Svrbenie Alopécia		Anhydróza Multiformný erytém Stevensov-Johnsonov syndróm Toxická epidermálna nekrolýza
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>				Rabdomyolýza
<b>Poruchy obličiek a močovej sústavy</b>		Nefrolitiáza	Močový kameň	Hydronefróza Obličkové zlyhanie Anomália moču

<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		Únava Ochorenie podobné chrípke Pyrexia Periférny edém		
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	Znížená hladina bikarbonátu	Znížená hmotnosť		Zvýšená hladina kreatíninfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina kreatinínu v krvi Zvýšená hladina močoviny v krvi Výsledky testov funkcie pečene mimo normy
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>				Úpal

Okrem toho sa pozorovali jednotlivé prípady náhlej nevysvetlenej smrti u epilepsiou trpiacich pacientov (Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients (SUDEP)) užívajúcich zonisamid.

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

<b>Trieda orgánových systémov (Názvoslovie MedDRA†)</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>			Infekcia močových ciest Pneumónia
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>			Leukopénia Trombocytopénia
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		Znížená chuť do jedla	Hypokaliémia
<b>Psychické poruchy</b>		Agitácia Depresia Nespavosť Zmeny nálady Úzkosť	Stav zmätenosti Akútna psychóza Agresivita Myšlienky na samovraždu Halucinácie
<b>Poruchy nervového systému</b>		Ataxia Závrat Porucha pamäti Somnolencia Bradyfrénia Porucha pozornosti Parestézia	Nystagmus Porucha reči Tremor Kŕče
<b>Poruchy oka</b>		Diplopia	
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>			Respiračná porucha

<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>		Zápcha Hnačka Dyspepsia Nauzea Vracanie	Abdominálna bolesť
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>			Akútna cholecystitída
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		Vyrážka	Pruritus Ekchymóza
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		Únava Pyrexia Podráždenosť	
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	Znížená hladina bikarbonátu	Znížená hmotnosť Zvýšená hladina kreatinínfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina alanínaminotransferázy Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Výsledky analýzy moču mimo normy

† MedDRA verzia 13.1

Dodatočné informácie pre osobitné skupiny pacientov*Starší pacienti*

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

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

*Pediatrická populácia*

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

Súhrnná analýza údajov o bezpečnosti 420 pediatrických pacientov (183 osôb vo veku 6 až 11 rokov, a 237 osôb vo veku 12 až 16 rokov s priemerným trvaním expozície približne 12 mesiacov) ukázala hlásenie relatívne vyššej frekvencie pneumónie, dehydratácie, zníženého potenia, testov pečeneových funkcií mimo normy, zápalu stredného ucha, faryngitídy, sinusitídy a infekcie horných dýchacích ciest, kašľa, epistaxy a rinitídy, bolesti brucha, vracania, vyrážky a ekzému, a horúčky v porovnaní s

dospelou populáciou (najmä u osôb vo veku mladších ako 12 rokov) a nízky výskyt amnézie, zvýšeného kreatinínu, lymfadenopatie a trombocytopenie. Výskyt poklesu telesnej hmotnosti o 10 % a viac bol 10,7 % (pozri časť 4.4). V niektorých prípadoch poklesu telesnej hmotnosti došlo k oneskoreniu prechodu do ďalšieho štádia podľa Tannera a kostnej maturácie.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

### **4.9 Predávkovanie**

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

#### Liečba

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

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

#### Mechanizmus účinku

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

#### Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnosť a bezpečnosťMonoterapia parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej

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

**Tabuľka 6. Výsledky účinnosti pre štúdiu 310 s monoterapiou**

	<b>Zonisamid</b>	<b>Karbamazepín</b>		
n (ITT populácia)	281	300		
<b>Šesť mesiacov bez záchvatov</b>			Diff	IS <sub>95%</sub>
PP-populácia*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 % ; 3,1 %
ITT-populácia	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 % ; 1,4 %
≤ 4 záchvaty počas 3-mesačného východiskového obdobia	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 % ; 3,7 %
> 4 záchvaty počas 3-mesačného východiskového obdobia	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 % ; 5,6 %
<b>Dvanásť mesiacov bez záchvatov</b>				
PP-populácia	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	- 17,2 % ; 1,5 %
ITT-populácia	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	- 16,1 % ; 0,7 %
≤ 4 záchvaty počas 3-mesačného východiskového obdobia	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 % ; 1,3 %
> 4 záchvaty počas 3-mesačného východiskového obdobia	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 % ; 17,4 %
<b>Podtyp záchvatov (PP populácia 6 mesiacov bez záchvatu)</b>				
Všetky parciálne	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 % ; 0,0 %
Simplexné parciálne	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 % ; 14,7 %
Komplexné parciálne	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 % ; -5,9 %
Všetky generalizované tonicko-klonické	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 % ; 6,0 %



Sekundárne tonicko-klonické	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 % ; 7,1 %
Generalizované tonicko-klonické	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 % ; 10,5 %

PP = populácia podľa protokolu; ITT = populácia so zámerom liečiť sa

\*primárny koncový ukazovateľ

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

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

### Pediatrická populácia

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

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

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

### Distribúcia

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

### Biotransformácia

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

### Eliminácia

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

### Linearita/nelinearita

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

### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

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

### Osobitné skupiny pacientov

*U pacientov s poruchou funkcie obličiek* hodnoty renálneho klírnsu po podaní jednej dávky zonisamidu pozitívne korelovali s hodnotami klírnsu kreatinínu. Hodnota AUC zonisamidu v plazme sa zvýšila o 35 % u pacientov s klírnsom kreatinínu <20 ml/min (pozri tiež časť 4.2.).

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

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

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

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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

Zonisamid nebol genotoxický a nemá žiadny karcinogénny potenciál.

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Obsah kapsuly

Celulóza, mikrokryštalická  
Stearát horečnatý (rastlinného pôvodu)

*[Pre 50 mg:]*

#### Obal kapsuly

Čierny oxid železitý (E172)  
Oxid titaničitý  
Želatína  
Čistená voda  
Laurylsíran sodný

*[Pre 100 mg:]*

#### Obal kapsuly

Oxid titaničitý  
Želatína  
Čistená voda  
Laurylsíran sodný

#### Atrament na potlač

Šelak  
Propylénglykol  
Silný roztok amoniaku  
Čierny oxid železitý (E172)  
Hydroxid draselný

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/Aclar/hliníkové blistre, balenia s 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 196, 200 kapsulami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
8502 Lannach  
Rakúsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Zonibon 50 mg tvrdé kapsuly: 21/0430/16-S  
Zonibon 100 mg tvrdé kapsuly: 21/0431/16-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 26. septembra 2016  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 01.marca 2021

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2021