

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zonisamide Neuraxpharm 25 mg tablety
Zonisamide Neuraxpharm 50 mg tablety
Zonisamide Neuraxpharm 100 mg tablety
Zonisamide Neuraxpharm 200 mg tablety
Zonisamide Neuraxpharm 300 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Zonisamide Neuraxpharm 25 mg tablety
Jedna tableta obsahuje 25 mg zonisamidu.
Zonisamide Neuraxpharm 50 mg tablety
Jedna tableta obsahuje 50 mg zonisamidu.
Zonisamide Neuraxpharm 100 mg tablety
Jedna tableta obsahuje 100 mg zonisamidu.
Zonisamide Neuraxpharm 200 mg tablety
Jedna tableta obsahuje 200 mg zonisamidu.
Zonisamide Neuraxpharm 300 mg tablety
Jedna tableta obsahuje 300 mg zonisamidu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Zonisamide Neuraxpharm 25 mg tablety
Jedna tableta obsahuje 8,45 mg laktózy (ako monohydrát).
Zonisamide Neuraxpharm 50 mg tablety
Jedna tableta obsahuje 16,91 mg laktózy (ako monohydrát).
Zonisamide Neuraxpharm 100 mg tablety
Jedna tableta obsahuje 33,82 mg laktózy (ako monohydrát).
Zonisamide Neuraxpharm 200 mg tablety
Jedna tableta obsahuje 67,64 mg laktózy (ako monohydrát).
Zonisamide Neuraxpharm 300 mg tablety
Jedna tableta obsahuje 101,46 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Zonisamide Neuraxpharm 25 mg tablety
Biele, okrúhle, bikonvexné tablety s deliacou ryhou, označené „N“ na jednej strane, o priemere 5 mm.
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Zonisamide Neuraxpharm 50 mg tablety
Biele, okrúhle, bikonvexné tablety s deliacou ryhou, označené „N1“ na jednej strane, o priemere 6.5 mm.
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Zonisamide Neuraxpharm 100 mg tablety
Biele, okrúhle, bikonvexné tablety s deliacou ryhou, označené „N2“ na jednej strane, o priemere 9 mm.
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Zonisamide Neuraxpharm 200 mg tablety

Biele, podlhovasté, bikonvexné tablety s deliacou ryhou, označené „N3“ na jednej strane, o rozmeroch 16 mm x 7 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Zonisamide Neuraxpharm 300 mg tablety

Biele, podlhovasté, bikonvexné tablety s deliacou ryhou, označené „N7“ na jednej strane, o rozmeroch 17 mm x 8,5 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zonisamide Neuraxpharm je indikovaný ako:

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie – dospelí

Zvyšovanie a udržiavanie dávky

Zonisamide Neuraxpharm sa môže užívať ako monoterapia alebo sa môže pridať k existujúcej liečbe u dospelých.

Dávka sa má titrovať na základe klinického účinku. Odporúčané zvýšenia a udržiavacie dávky sú uvedené v tabuľke 1. Niektorí pacienti, najmä tí, ktorí neužívajú indukory CYP3A4, môžu reagovať na nižšie dávky.

Vysadenie

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

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

Tabuľka 1 Dospelí – odporúčané zvýšenia dávky a udržiavací režim.

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

bez induktorov CYP3A4; alebo s poruchou funkcie obličiek alebo pečene	1. + 2. týždeň	3. + 4. týždeň	5. až 10. týždeň	300 až 500 mg denne (jedenkrát denne alebo v dvoch rozdelených dávkach). Niektorí pacienti môžu reagovať na nižšie dávky.
	50 mg/deň (v dvoch rozdelených dávkach)	100 mg/deň (v dvoch rozdelených dávkach)	Zvyšujte v dvojtýždňových intervaloch v prírastkoch až do 100 mg	

Všeobecné odporúčania pre dávkovanie Zonisamide Neuraxpharm v osobitných populáciách pacientov

Pediatrická populácia (vo veku 6 rokov a viac)

Zvyšovanie a udržiavanie dávky

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

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

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

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

Poznámka:

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

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

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

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

Vysadenie

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

V klinických štúdiách u pediatrických pacientov sa dávka znižovala titráciou v intervaloch asi o 2 mg/kg týždenne (t.j. v súlade s harmonogramom v tabuľke 3).

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

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

Poznámka:

* Všetky dávky sú raz denne.

Starší ľudia

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

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

Spôsob podávania

Zonisamide Neuraxpharm tablety sú na perorálne použitie.

Zonisamide Neuraxpharm 25, 50, 100, 200, 300 mg tablety

Tablety sa môžu rozdeliť na rovnaké dávky.

Vplyv stravy

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

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť 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 Neuraxpharm sa vyskytli závažné vyrážky vrátane prípadov Stevensovho-Johnsonovho syndrómu.

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

Záchvaty z vysadenia

V súlade so súčasnou klinickou praxou musí byť vysadenie Zonisamide Neuraxpharm u pacientov s epilepsiou dosiahnuté postupným znižovaním dávky, aby sa obmedzila možnosť vzniku záchvatov pri vysadení lieku. Neexistujú dostatočné údaje o vysadení súčasne podávaných antiepileptík s cieľom dosiahnutia monoterapie Zonisamidom Neuraxpharm v situácii, keď sa dosiahla kontrola záchvatov po pridávaní Zonisamide Neuraxpharm. Preto sa vysadenie súčasne podávaných antiepileptík musí vykonať opatrne.

Sulfónamidové reakcie

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

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

Akútna krátkozrakosť a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

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

Samovražedné myšlienky a správanie

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

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

Obličkové kamene

U niektorých pacientov, najmä u tých s predispozíciou na nefrolitiázu, môže byť zvýšené riziko tvorby obličkových kameňov a s tým spojených prejavov a príznakov, ako sú obličková kolika, bolesť obličiek alebo bolesť v boku. Nefrolitiáza môže viesť k chronickému poškodeniu obličiek. Rizikové faktory nefrolitiázy zahŕňajú predchádzajúcu tvorbu kameňov, rodinnú anamnézu nefrolitiázy a

hyperkalciúrie. Žiadny z týchto rizikových faktorov nemôže s istotou predurčovať tvorbu kameňov počas liečby zonisamidom. Okrem toho môžu mať zvýšené riziko pacienti užívajúci inú liečbu súvisiacu s nefrolitiázou. Zvýšený príjem tekutín a vylučovanie moču môžu pomôcť znížiť riziko tvorby kameňov, obzvlášť u pacientov s predispozičnými rizikovými faktormi.

Metabolická acidóza

S liečbou zonisamidom sa spája hyperchloremická non-anion gap acidóza (tzn. zníženie hladiny sérových bikarbonátov pod normálne referenčné rozpätie pri absencii chronickej respiračnej alkalózy). Táto metabolická acidóza je spôsobená renálnym úbytkom bikarbonátov v dôsledku inhibičného účinku zonisamidu na karboanhydrázu. Takáto nerovnováha elektrolytov bola pozorovaná pri užívaní Zonisamide Neuraxpharm v placebom kontrolovaných klinických štúdiách a v post-marketingovom období.

Metabolická acidóza vyvolaná zonisamidom sa zvyčajne vyskytuje v priebehu počiatočnej liečby, hoci sa môže objaviť kedykoľvek v priebehu liečby. Pokles hladiny hydrogenuhličitanov je zvyčajne mierny až stredný (priemerný pokles je asi 3,5 mEq/l pri denných dávkach 300 mg u dospelých), zriedkavo sa u pacientov môže objaviť aj závažnejší úbytok. Ochorenia alebo terapie, ktoré predstavujú predispozíciu na vznik acidózy (ako sú ochorenia obličiek, závažné respiračné poruchy, status epilepticus, hnačka, chirurgické zákroky, ketogénna diéta alebo lieky) môžu prispievať k účinku zonisamidu na znižovanie hladiny hydrogenuhličitanov.

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

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

Úpal

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

Pankreatitída

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

Rabdomyolýza

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

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby Zonisamidom Neuraxpharm a po dobu jeden mesiac po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6). Ženy vo fertilnom veku nepoužívajúce účinnú antikoncepciu nesmú užívať Zonisamide Neuraxpharm, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné a iba v prípade, ak potenciálny prínos odôvodňuje riziko, ktorému je vystavený plod. Ženám vo fertilnom veku liečených zonisamidom má byť poskytnuté odborné lekárske poradenstvo. Žena má byť plne informovaná a má rozumieť možným účinkom Zonisamidu Neuraxpharm na plod a tieto riziká musia byť s pacientkou prekonzultované v súvislosti s prínosmi pred začatím liečby. Pred začatím liečby Zonisamidom Neuraxpharm u ženy vo fertilnom veku sa má zvážiť vyšetrenie tehotenským testom.

Ženy, ktoré plánujú otehotnieť, musia navštíviť svojich odborných lekárov, aby prehodnotili liečbu Zonisamidom Neuraxpharm a zvážili iné možnosti liečby pred počatím a pred vysadením antikoncepcie. Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené, aby ihneď kontaktovali svojho lekára, ak otehotnejú alebo si myslia, že môžu byť tehotné a užívajú Zonisamide Neuraxpharm. Lekári liečiaci pacientov Zonisamidom Neuraxpharm sa musia pokúsiť zabezpečiť, aby pacientky boli plne informované o potrebe používať primeranú účinnú antikoncepciu, a musia uplatniť klinický úsudok pri hodnotení toho, či sú perorálna antikoncepcia (PA) alebo dávky jednotlivých zložiek PA adekvátne na základe individuálneho klinického stavu pacientky.

Telesná hmotnosť

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

Pediatrická populácia

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

Úpal a dehydratácia

Prevenia prehriatia a dehydratácie u detí

Zonisamide Neuraxpharm 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 Zonisamide Neuraxpharm:

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

inhibitory 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.
- Pomocou vody udržiavajte pokožku dieťaťa chladnú.
- 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 prediskutovať s pacientmi a ich opatrovateľmi potenciálnu závažnosť úpalu, situácie, v ktorých sa môže vyskytnúť, ako aj konanie v prípade akýchkoľvek prejavov alebo príznakov. Pacienti alebo ich opatrovatelia musia byť upozornení na to, aby dbali na udržiavanie hydratácie a predchádzali vystaveniu nadmerne vysokým teplotám a namáhavému fyzickému cvičeniu v závislosti od ich stavu. Predpisujúci lekári majú upozorniť pediatrických pacientov a ich rodičov/opatrovateľov na upozornenia uvedené v písomnej informácii pre používateľa o prevencii úpalu a prehriatia u detí. V prípade prejavov alebo príznakov dehydratácie, oligohydrózy alebo zvýšenej telesnej teploty je potrebné zvážiť ukončenie liečby Zonisamidom Neuraxpharm. Zonisamide Neuraxpharm sa nemá používať u pediatrických pacientov súčasne s inými liekmi, ktoré pacientov predisponujú na poruchy spojené s teplom; tieto zahŕňajú inhibítory karboanhydrázy a lieky s anticholinergickou aktivitou.

Telesná hmotnosť

Strata hmotnosti vedúca k zhoršeniu celkového stavu a zlyhaniu užívania antiepileptickej terapie bola spojená s fatálnymi následkami (pozri časť 4.8). Zonisamide Neuraxpharm 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 Zonisamide Neuraxpharm vysadiť.

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

Metabolická acidóza

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

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

Obličkové kamene

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

U niektorých pacientov, najmä u tých s predispozíciou na nefrolitiáza, môže byť zvýšené riziko tvorby obličkových kameňov a s tým spojených prejavov a príznakov, ako sú obličková kolika, bolesť obličiek alebo bolesť v boku. Nefrolitiáza môže viesť k chronickému poškodeniu obličiek. Rizikové faktory nefrolitiázy zahŕňajú predchádzajúcu tvorbu kameňov, rodinnú anamnézu nefrolitiázy a hyperkalciúrie. Žiadny z týchto rizikových faktorov nemôže s istotou predurčovať tvorbu kameňov počas liečby zonisamidom. Zvýšený príjem tekutín a vylučovanie moču môžu pomôcť znížiť riziko tvorby kameňov, najmä u pacientov s predispozičnými rizikovými faktormi. Ultrasonografické vyšetrenie obličiek sa má vykonať na základe rozhodnutia lekára. V prípade zistenia obličkových kameňov je potrebné Zonisamide Neuraxpharm vysadiť.

Pečeňová dysfunkcia

Zvýšené hladiny hepatobiliárnych parametrov, ako je alanínaminotransferáza (ALT), aspartátaminotransferáza (AST), gamaglutamyltransferáza (GMT) a bilirubín sa objavili u pediatrických a dospelých pacientov bez akéhokoľvek konzistentného vzoru pri pozorovaní hodnôt nad hornou hranicou normálnych hodnôt. Predsa len, ak existuje podozrenie na pečeňovú príhodu, má sa zhodnotiť funkcia pečene a zvážiť vysadenie Zonisamide Neuraxpharm.

Kognitívne funkcie

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

Zonisamide Neuraxpharm obsahuje laktózu

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Zonisamide Neuraxpharm obsahuje sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv Zonisamide Neuraxpharm 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 Zonisamide Neuraxpharm bude ovplyvňovať farmakokinetiku iných liekov prostredníctvom mechanizmov sprostredkovaných cytochrómom P450 tak, ako to bolo dokázané pre karbamazepín, fenytoín, etinylestradiol a dezipramín *in vivo*.

Schopnosť Zonisamide Neuraxpharm ovplyvniť iné lieky

Antiepileptiká

U pacientov trpiacich epilepsiou nevedlo dávkovanie zonisamidu 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 zonisamidu v rovnovážnom stave sérové koncentrácie etinylestradiolu alebo noretisterónu v kombinovanej perorálnej antikoncepcii.

Inhibitory karboanhydrázy

Zonisamide Neuraxpharm 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).

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

P-gp substrát

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

Potenciálne liekové interakcie ovplyvňujúce Zonisamide Neuraxpharm

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

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

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

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

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

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

Rovnako ako pri všetkých antiepileptikách, liečba zonisamidom sa nesmie prerušovať náhle, aby nedošlo k náhlym záchvatom, ktoré by mohli u ženy a nenarodeného dieťaťa spôsobiť závažné následky. Riziko vzniku vrodenej chyby sa zvyšuje 2 až 3 krát u potomstva matiek liečených antiepileptikom. Najčastejšie hlásené sú rászštep 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 zonisamidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). U ľudí nie je známe potenciálne riziko závažných vrodených malformácií a porúch neurovývinu. Údaje zo štúdie zameranej na registráciu naznačujú nárast 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.

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 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 pociťiť ospalosť alebo ťažkosti s koncentráciou, obzvlášť na začiatku liečby alebo po zvýšení dávky, musia byť pacienti poučení, aby počas vykonávania aktivít vyžadujúcich si vysoký stupeň bdlosti, napr. vedenie vozidiel alebo obsluha strojov, postupovali opatrne.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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 post-marketingové skúsenosti so zonisamidom v Japonsku a od roku 2 000 v USA.

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

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

bola 3,8 %. Incidencia výrazného zníženia hmotnosti o 20 % alebo viac bola 0,7 %.

Súhrn nežiaducich reakcií uvedených v tabuľke

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

veľmi časté	≥ 1/10
časté	≥ 1/100 až < 1/10
menej časté	≥ 1/1 000 až < 1/100
zriedkavé	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
veľmi zriedkavé	< 1/10 000
neznáme	z dostupných údajov

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

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

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

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

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

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

	aspartátaminotransferázy	
--	--------------------------	--

† MedDRA verzia 13.1

Dodatočné informácie pre osobitné skupiny pacientov:*Starší ľudia*

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

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

Pediatrická populácia

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

Združená analýza údajov o bezpečnosti 420 pediatrických pacientov (183 osôb vo veku 6 až 11 rokov, a 237 osôb vo veku 12 až 16 rokov s priemerným trvaním expozície približne 12 mesiacov) ukázala relatívne vyššiu frekvenciu hlásenia pneumónie, dehydratácie, zníženého potenia, abnormálnych pečenevých testov, zápalu stredného ucha, faryngitídy, sinusitídy a infekcie horných dýchacích ciest, kašľa, epistaxy a rinitídy, bolesti brucha, vracania, vyrážky a ekzému, a horúčky v porovnaní s dospelou populáciou (najmä u osôb vo veku menej ako 12 rokov) a nízky výskyt amnézie, zvýšeného kreatinínu, lymfadenopatie a 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 upadol do kómy a mal útlm dýchania, ale o päť dní bol opäť pri vedomí bez ďalších následkov.

Liečba

Nie sú k dispozícii žiadne antidotá pre prípad predávkovania Zonisamide Neuraxpharmom. 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 sodíkové a vápnikové kanály citlivé na napätie a tak narúša synchronizovanú neuronálnu aktivitu, redukuje šírenie epileptických výbojov a ruší následnú epileptickú aktivitu. Zonisamid má tiež modulačnú aktivitu na neuronálnu inhibíciu sprostredkovanú GABA.

Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Monoterapia parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej

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

Hlavné výsledky tejto štúdie sú uvedené v tejto tabuľke:

Tabuľka 6 Výsledky účinnosti pre štúdiu 310 s monoterapiou.

	Zonisamid	Karbamazepín		
n (ITT populácia)	281	300		
Šesť mesiacov bez záchvatov			Diff	IS95%
PP-populácia*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 % ; 3,1 %
ITT-populácia	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 % ; 1,4 %
< 4 záchvaty počas 3- mesačného východiskového obdobia	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 % ; 3,7 %
> 4 záchvaty počas 3- mesačného východiskového obdobia	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 % ; 5,6 %
Dvanásť mesiacov bez záchvatov				

PP-populácia	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	- 17,2 % ; 1,5 %
ITT-populácia	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	- 16,1 % ; 0,7 %
< 4 záchvaty počas 3-mesačného východiskového obdobia	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 % ; 1,3 %
> 4 záchvaty počas 3-mesačného východiskového obdobia	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 % ; 17,4 %
Podtyp záchvatov (PP populácia 6 mesiacov bez záchvatu)				
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 tonickoklonické	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 % ; 6,0 %
Sekundárne tonicko-klonické	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 % ; 7,1 %
Generalizované tonicko-klonické	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 % ; 10,5 %

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

*primárny koncový ukazovateľ

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

U dospelých bola účinnosť 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 medián znižovania frekvencie parciálnych záchvatov súvisí s dávkou Zonisamide Neuraxpharm s ustálenou účinnosťou pri dávkach 300-500 mg za deň.

Pediatrická populácia

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

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

Špecifické bezpečnostné problémy, ktoré sa vyskytli v pediatrických štúdiách, boli: znížená chuť do jedla a strata hmotnosti, znížené hladiny hydrogenuhličitanov, 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 očakávalo, pravdepodobne kvôli

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

Zonisamid sa metabolizuje CYP3A4 hlavne redukčným štiepením 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 nezávisle na dávke a nebol ovplyvnený opakovaným podávaním. Fluktuácia hodnôt koncentrácií v sére a plazme je počas dávkovacieho intervalu nízka (< 30 %). Hlavnou cestou vylučovania metabolitov zonisamidu a nezmeneného lieku je moč. Renálny klírens nezmeneného zonisamidu je pomerne nízky (približne 3,5 ml/min); asi 15 – 30 % dávky sa vylučuje v nezmenenej forme.

Linearita/nelinearita

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

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

Zvláštne skupiny pacientov

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

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

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Výsledky, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u psov pri hladinách expozície podobných klinickému použitiu, boli zmeny pečene (zväčšenie, zmena farby na

tmavohnedú, mierne zväčšenie hepatocytov s koncentrickými lamelárnymi telieskami v cytoplazme a cytoplazmatická vakuolizácia) súvisiace so zvýšeným metabolizmom.

Zonisamid nebol genotoxický a nemá žiadny karcinogénny potenciál.

Zonisamid 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, boli pozorované zníženie telesnej hmotnosti, zmeny v parametroch renálnej histopatológie a klinickej patológie a zmeny správania. Zmeny v parametroch renálnej histopatológie a klinickej patológie boli považované za súvisiace s inhibíciou karboanhydrázy zonisamidom. Účinky pri tejto hladine dávky boli reverzibilné počas obdobia rekonvalescencie. Pri vyššej hladine dávky (2 – 3-násobná systémová expozícia v porovnaní s terapeutickou expozíciou) boli účinky na renálnu histopatológiu závažnejšie a iba čiastočne reverzibilné. Väčšina nežiaducich účinkov pozorovaných u mladých potkanov boli podobné tým, ktoré boli pozorované v štúdiách toxicity opakovanej dávky zonisamidu u dospelých potkanov, ale renálne tubulárne hyalínové kvapôčky a prechodná hyperplázia boli pozorované len v štúdiu u mladých potkanov. Pri tejto vyššej hladine dávky mladé potkany preukázali pokles rastu, učenia a vývojových parametrov. Tieto účinky boli považované za pravdepodobne súvisiace so znížením telesnej hmotnosti a s prehnanými účinkami zonisamidu v maximálne tolerovanej dávke. U potkanov bolo pozorované zníženie počtu corpora lutea (žltých teliesok) pri hladinách expozície ekvivalentných maximálnej terapeutickú dávku u ľudí; nepravidelné cykly a znížený počet živých plodov boli pozorované pri hladinách expozície trikrát vyšších).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
monohydrát laktózy
sodná soľ kroskarmelózy
laurylsíran sodný
povidón K-25
koloidný bezvodý oxid kremičitý
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/hliníkové blistre obsahujúce 7, 14, 28, 56, 98 alebo 196 tabliet, alebo multibalenie obsahujúce 196 (2 balenia po 98) tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.
náměstí Republiky 1078/1, 110 00 Praha 1 – Nové Město, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Zonisamide Neuraxpharm 25mg tablety:	21/0192/22-S
Zonisamide Neuraxpharm 50mg tablety:	21/0193/22-S
Zonisamide Neuraxpharm 100mg tablety:	21/0194/22-S
Zonisamide Neuraxpharm 200mg tablety:	21/0195/22-S
Zonisamide Neuraxpharm 300 mg tablety:	21/0196/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. júla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2023