

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zonegran 25 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 25 mg zonisamidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Biały nieprzejrzysty korpus i białe nieprzejrzyste wieczko z nadrukowanym logo oraz czarnym napisem „ZONEGRAN 25”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Zonegran jest wskazany w leczeniu wspomagającym u dorosłych pacjentów z napadami częściowymi przechodzącymi lub nieprzechodzącymi w napady uogólnione.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby dorosłe

Zonegran należy dodawać do aktualnie stosowanego leczenia, a dawkę dostosować do uzyskania pożądanego efektu klinicznego. Wykazano skuteczność dawkowania 300 mg do 500 mg na dobę. Niemniej jednak w niektórych przypadkach, szczególnie u pacjentów nieleczonych produktami indukującymi izoenzym CYP3A4, można uzyskać odpowiedź kliniczną stosując mniejsze dawki.

Zalecana początkowa dawka wynosi 50 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych. Po zakończeniu pierwszego tygodnia leczenia można zwiększyć dawkę do 100 mg na dobę, a następnie w odstępach tygodniowych zwiększać dawkę etapowo, maksymalnie o 100 mg.

W przypadku pacjentów nieleczonych produktami powodującymi indukcję izoenzymu CYP3A4 i pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby należy rozważyć zwiększanie dawek w odstępach dwutygodniowych (patrz punkt 4.5).

Po dostosowaniu dawki Zonegran można stosować raz na dobę lub dwa razy na dobę.

Osoby w podeszłym wieku

Ponieważ informacje dotyczące stosowania produktu Zonegran u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie pacjentów należących do tej grupy wiekowej. Lekarze przepisujący lek powinni również uwzględnić profil bezpieczeństwa produktu Zonegran (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Zonegran u dzieci i młodzieży. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Jako że dane dotyczące pacjentów z zaburzeniem czynności nerek są ograniczone, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy pacjentów; może być konieczne dostosowywanie dawek w dłuższych odstępach czasu. Zonisamid i jego metabolity są wydalone przez nerki, dlatego należy przerwać stosowanie leku u pacjentów, u których wystąpi ostra niewydolność nerek lub istotne klinicznie utrzymujące się zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek stwierdzono korelację klirensu kreatyniny i klirensu nerkowego zonisamidu podawanego w pojedynczych dawkach. U osób z klirensem kreatyniny <20 ml/min stwierdzano zwiększenie pola pod krzywą stężenia zonisamidu w osoczu o 35%.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Ponieważ nie prowadzono badań u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Podczas leczenia pacjentów z niewydolnością wątroby o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym należy zachować ostrożność. W takich przypadkach może być konieczne dostosowanie dawek w dłuższych odstępach czasu.

Odstawienie produktu Zonegran

Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia produktem Zonegran, należy stopniowo zmniejszać dawkę. W badaniach klinicznych zmniejszano dawki o 100 mg tygodniowo, jednocześnie modyfikując dawkowanie innych leków przeciwpadaczkowych.

Sposób podawania

Kapsułki twarde Zonegran są przeznaczone do podawania doustnego.

Wpływ pokarmów

Produkt Zonegran można przyjmować z posiłkami lub między posiłkami (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub sulfonamidy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W związku z leczeniem produktem Zonegran występują ciężkie wysypki, w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona.

Należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu Zonegran u pacjentów, u których wystąpiła niewyjaśniona wysypka. Należy poddać ścisłej obserwacji wszystkich pacjentów, u których wystąpi wysypka podczas przyjmowania produktu Zonegran, zwracając szczególną uwagę na pacjentów otrzymujących jednocześnie przeciwpadaczkowe produkty lecznicze, mogące również wywoływać wysypki skórne.

Zgodnie z aktualnymi zasadami praktyki klinicznej zaprzestanie stosowania produktu Zonegran u pacjentów z padaczką wymaga stopniowej redukcji dawki w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia napadów w trakcie odstawiania leku. Istnieją jedynie niepełne dane dotyczące odstawiania leków

przeciwpadaczkowych stosowanych z produktem Zonegran w ustabilizowanej terapii skojarzonej i rozpoczynania monoterapii produktem Zonegran. Dlatego należy zachować ostrożność podczas odstawiania przeciwpadaczkowych produktów leczniczych stosowanych jednocześnie z zonisamidem.

Zonegran jest pochodną benzizoksazolu, zawierającą grupę sulfonamidową. Silne reakcje niepożądane o podłożu immunologicznym, związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających grupę sulfonamidową, obejmują wysypkę, reakcje alergiczne i ciężkie zaburzenia hematologiczne, w tym niedokrwistość aplastyczną; w bardzo rzadkich przypadkach tego rodzaju reakcje mogą prowadzić do zgonu.

Opisywano przypadki agranulocytozy, trombocytopenii, leukopenii, niedokrwistości aplastycznej, pancytopenii i leukocytozy. Brak wystarczających danych umożliwiających ocenę ewentualnego związku między wielkością dawki i czasem trwania leczenia w podobnych przypadkach.

Donoszono o występowaniu myśli i zachowań samobójczych u pacjentów przyjmujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze z różnych wskazań. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań oceniających przeciwpadaczkowe produkty lecznicze wykazała również niewielki wzrost ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm leżący u podstaw tego zjawiska nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości wzrostu ryzyka pod wpływem produktu Zonegran.

Z tego względu należy obserwować pacjentów pod kątem oznak myśli i zachowań samobójczych, a także rozważyć odpowiednie leczenie. Powinno się doradzać pacjentom (i ich opiekunom), aby zwracali się o pomoc medyczną, jeśli pojawią się oznaki myśli lub zachowań samobójczych

Opisywano występowanie kamieni nerkowych u pacjentów leczonych zonisamidem. Należy zachować ostrożność, stosując produkt Zonegran u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka kamicy nerkowej — np. jeśli doszło do tworzenia kamieni w przeszłości lub stwierdzono kamieć nerkową i hiperkalciurię w wywiadzie rodzinnym. W takich przypadkach może istnieć zwiększone ryzyko powstawania kamieni nerkowych z towarzyszącymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, np. kolką nerkową, bólem w okolicy nerek lub w okolicy lędźwiowej. Zwiększone ryzyko może również dotyczyć pacjentów przyjmujących inne leki zwiększające ryzyko kamicy nerkowej. Zwiększenie ilości przyjmowanych płynów i oddawanego moczu może zmniejszać prawdopodobieństwo tworzenia kamieni, szczególnie u osób z grupy zwiększonego ryzyka.

Leczenie produktem Zonegran wiąże się z występowaniem kwasicy metabolicznej z hiperchloremią i bez luki anionowej (zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy poniżej dolnej granicy wartości prawidłowych bez przewlekłej zasadowicy oddechowej). Ta metaboliczna kwasica wynika ze zwiększonego wydalania wodorowęglanów z moczem na skutek hamowania anhidrazy węglanowej przez zonisamid. Tego rodzaju zaburzenia elektrolitowe ujawniono w badaniach klinicznych produktu Zonegran z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz w obserwacjach postmarketingowych. Na ogół kwasicę metaboliczną stwierdza się we wczesnej fazie leczenia zonisamidem, choć może również wystąpić w innych okresach kuracji. Zwykle dochodzi do niewielkiego lub umiarkowanego zmniejszenia stężenia wodorowęglanów (średnie zmniejszenie wynosi ok. 3,5 mEq/l u dorosłych otrzymujących dobową dawkę 300 mg); większe spadki występują rzadziej. Ten efekt leczenia zonisamidem może się pogłębiać, jeśli wystąpią zaburzenia lub stosowane są metody leczenia predysponujące do kwasicy (np. choroba nerek, ciężkie zaburzenia oddychania, stan padaczkowy, biegunka, leczenie chirurgiczne, dieta ketogenna lub określone produkty lecznicze).

Ryzyko kwasicy metabolicznej w następstwie stosowania zonisamidu może być większe i poważniejsze u młodych pacjentów. U pacjentów leczonych zonisamidem obciążonych zwiększonym ryzykiem kwasicy metabolicznej lub jej powikłań oraz pacjentów z objawami wskazującymi na kwasicę metaboliczną należy regularnie badać stężenie wodorowęglanów w surowicy. Jeśli wystąpi utrzymująca się kwasica metaboliczna, z uwagi na możliwość wystąpienia osteopenii, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia produktem Zonegran (przeprowadzone stopniowo). Jeśli podjęta zostanie decyzja o kontynuowaniu stosowania produktu Zonegran mimo uporczywej kwasicy, należy rozważyć podawanie leków alkalinizujących.

Ze względu na brak danych pozwalających jednoznacznie wykluczyć możliwość interakcji farmakodynamicznych, należy zachować ostrożność, stosując Zonegran u pacjentów otrzymujących jednocześnie inhibitory anhidrazy węglanowej, np. topiramatu (patrz punkt 4.5).

Głównie u dzieci i młodzieży opisywano zmniejszone pocenie się oraz zwiększenie temperatury ciała; w niektórych przypadkach rozpoznano udar cieplny wymagający hospitalizacji. Większość przypadków wystąpiła w okresach ciepłej pogody. Należy uprzedzić pacjentów i opiekunów, by zwracali uwagę na właściwe nawodnienie i unikali narażenia na zbyt wysokie temperatury. Należy zachować ostrożność, planując stosowanie produktu Zonegran z innymi lekami zwiększającymi ryzyko zaburzeń homeostazy cieplnej, np. z inhibitorami anhidrazy węglanowej i produktami leczniczymi o działaniu cholinolitycznym.

U pacjentów stosujących Zonegran, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia trzustki, zaleca się monitorowanie aktywności lipazy i amylazy trzustkowej. Jeżeli wystąpią jawne objawy zapalenia trzustki bez innej uchwytnej przyczyny, należy rozważyć zakończenie podawania produktu Zonegran oraz rozpoczęcie odpowiedniego leczenia.

U pacjentów otrzymujących Zonegran, u których wystąpią silne bóle mięśni i (lub) osłabienie (z gorączką lub gorączki), zaleca się oznaczenie markerów uszkodzenia mięśni, w tym aktywności fosfokinazy kreatynowej oraz aldolazy w surowicy. W razie zwiększonej aktywności tych enzymów i braku innych uchwytnych przyczyn, takich jak uraz lub napady typu grand mal, należy rozważyć zakończenie podawania produktu Zonegran oraz rozpoczęcie odpowiedniego leczenia.

Podczas leczenia produktem Zonegran oraz przez jeden miesiąc po jego zakończeniu kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.6). Lekarze prowadzący leczenie produktem Zonegran powinni w miarę możliwości zweryfikować, czy pacjentka stosuje właściwą metodę zapobiegania ciąży, analizując trafność doboru doustnego środka antykoncepcyjnego lub dawek składników doustnego środka antykoncepcyjnego w odniesieniu do stanu klinicznego danej pacjentki.

Ponieważ wyniki badań klinicznych pacjentów o masie ciała mniejszej niż 40 kg są niepełne, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy pacjentów.

Zonegran może powodować utratę masy ciała. Jeżeli u pacjentów otrzymujących lek dochodzi do zmniejszenia masy ciała lub występuje niedowaga, można rozważyć stosowanie dodatków żywieniowych bądź zwiększenie spożycia pokarmów. Jeżeli dojdzie do znacznej niepożądaney utraty masy ciała, należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu Zonegran.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ produktu Zonegran na enzymy układu cytochromu P-450

W badaniach mikrosomów ludzkiej wątroby w warunkach *in vitro* wykazano brak hamowania lub niewielkie (<25%) hamowanie aktywności izoenzymów cytochromu P-450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4), gdy stężenie zonisamidu było co najmniej dwukrotnie większe niż istotne klinicznie stężenie niezwiązanego leku w surowicy. Tak więc można przyjąć, że Zonegran nie wpływa na parametry farmakokinetyczne innych produktów leczniczych za pośrednictwem układu cytochromu P-450, co wykazano w warunkach *in vivo*, w badaniach karbamazepiny, fenytoiny, etynyloestradiolu i dezypraminy.

Możliwy wpływ produktu Zonegran na działanie innych produktów leczniczych

Produkty lecznicze przeciwpadaczkowe

U pacjentów z padaczką podawanie produktu Zonegran po osiągnięciu stężenia stacjonarnego tego leku we krwi nie powodowało istotnego klinicznie oddziaływania farmakokinetycznego na karbamazepinę, lamotryginę, fenytoinę ani walproinian sodu.

Doustne środki antykoncepcyjne

W badaniach klinicznych obejmujących zdrowe ochotniczki podawanie produktu Zonegran po osiągnięciu stężenia stacjonarnego tego leku we krwi nie wpływało na stężenie w surowicy etynyloestradiolu ani noretysteronu, wchodzących w skład złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

Inhibitory anhidrazy węglanowej

Należy zachować ostrożność u pacjentów podczas stosowania produktu Zonegran równocześnie z inhibitorami anhidrazy węglanowej, takimi jak topiramatem, ponieważ dostępne niepełne dane nie pozwalają wykluczyć interakcji farmakodynamicznych (patrz punkt 4.4).

Substrat glikoproteiny P (P-gp)

W badaniu *in vitro* wykazano, że zonisamid jest słabym inhibitorem P-gp (produkt genu MDR1); wartość stężenia hamującego IC₅₀ wynosi 267 µmol/l. Zatem zonisamid może teoretycznie wpływać na farmakokinetykę substancji będących substratami P-gp. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania lub przerywania leczenia zonisamidem bądź zmiany dawki zonisamidu u pacjentów otrzymujących także inne produkty lecznicze, które są substratami P-gp (np. digoksyna, chinidyna).

Możliwy wpływ produktów leczniczych na Zonegran

W badaniach klinicznych nie stwierdzono, by leczenie skojarzone przy użyciu lamotryginy wpływało na parametry farmakokinetyczne zonisamidu. Ponieważ jednoczesne stosowanie produktu Zonegran i innych produktów leczniczych indukujących kamieć moczową może zwiększać ryzyko powstania kamieni nerkowych, należy unikać leczenia skojarzonego przy użyciu tych grup produktów leczniczych.

Zonisamid jest częściowo metabolizowany przez enzym CYP3A4 (rozkład redukcyjny) oraz dodatkowo przez N-acetylotransferazy i przez sprzęganie z kwasem glukuronowym. Dlatego związki, które mogą indukować lub hamować aktywność tych enzymów mogą wpływać na właściwości farmakokinetyczne zonisamidu.

- Indukcja enzymatyczna. U pacjentów z padaczką, otrzymujących produkty indukujące izoenzym CYP3A4, np. fenytoinę, karbamazepinę i fenobarbital, ekspozycja na zonisamid jest mniejsza. Nie wydaje się, by ten efekt był istotny klinicznie w przypadkach dołączenia produktu Zonegran do stosowanego już schematu leczenia. Niemniej jednak, jeżeli do schematu leczenia dodaje się, odstawia lub modyfikuje dawkę leków przeciwpadaczkowych powodujących indukcję izoenzymu CYP3A4 bądź innych leków, może być konieczna modyfikacja dawki produktu Zonegran. Ryfampicyna jest silnym induktorem izoenzymu CYP3A4. Jeżeli zachodzi konieczność terapii skojarzonej, należy prowadzić ścisłe monitorowanie stanu pacjenta i zmodyfikować dawkę produktu Zonegran oraz innych substratów izoenzymu CYP3A4.
- Inhibicja izoenzymu CYP3A4. Na podstawie danych klinicznych uważa się, że znane swoiste lub nieswoiste inhibitory izoenzymu CYP3A4 nie wywierają istotnego efektu klinicznego na farmakokinetyczne parametry ekspozycji na zonisamid. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu ketokonazolu (400 mg/dobę) ani cymetydyny (1200 mg/dobę) po osiągnięciu stężenia stacjonarnego we krwi na parametry farmakokinetyczne zonisamidu podawanego w jednej dawce zdrowym ochotnikom. Tak więc w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Zonegran i inhibitorów izoenzymu CYP3A4 zwykle nie ma konieczności modyfikacji dawkowania produktu Zonegran.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie metody antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Zonegran i przez jeden miesiąc po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Zonegran u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozród (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Nie wolno stosować produktu Zonegran w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne w opinii lekarza, leczenie należy prowadzić jedynie wtedy, kiedy uzna się, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu. Jeżeli pacjentka planuje ciążę, należy zweryfikować konieczność stosowania leczenia przeciwpadaczkowego. Zaleca się staranne monitorowanie stanu kobiet otrzymujących Zonegran.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny otrzymać specjalistyczną poradę umożliwiającą wybór odpowiedniej metody leczenia podczas ciąży, a także otrzymać specjalistyczne informacje na temat możliwego wpływu produktu Zonegran na płód. Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić z pacjentką rozmowę na temat bilansu zagrożeń i korzyści. Ryzyko wad wrodzonych jest 2-3-krotnie większe u dzieci matek otrzymujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze. Najczęściej opisuje się rozszczep podniebienia, wady rozwojowe układu sercowo-naczyniowego oraz cewy nerwowej. Skojarzone leczenie przeciwpadaczkowe może być związane z większym ryzykiem wrodzonych wad rozwojowych niż monoterapia.

Nie należy nagle przerywać stosowania leków przeciwpadaczkowych ze względu na możliwość wystąpienia drgawek z odstawienia i poważnych powikłań u matki i dziecka.

Karmienie piersią

Zonisamid jest wydzielany z mlekiem w stężeniu podobnym do stężenia w osoczu matki. Należy zdecydować o przerwaniu karmienia piersią lub odstawieniu (wstrzymaniu) podawania produktu Zonegran. Ze względu na długi okres retencji zonisamidu w organizmie karmienie piersią można podjąć na nowo nie wcześniej niż po upływie jednego miesiąca po zakończeniu leczenia zonisamidem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak ponieważ niektórzy pacjenci mogą odczuwać senność lub trudności z koncentracją, szczególnie w początkowej fazie leczenia bądź po zwiększeniu dawki, należy ich pouczyć, aby zachowali ostrożność podczas czynności wymagających skupienia uwagi, np. prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zonegran podawano ponad 1200 pacjentom uczestniczącym w badaniach klinicznych; ponad 400 spośród nich otrzymywało Zonegran przez co najmniej 1 rok. Ponadto zgromadzono liczne dane po wprowadzeniu leku na rynek w Japonii od roku 1989 i w USA od roku 2000.

Należy pamiętać, że produkt Zonegran zawiera pochodną benzizoksazolu z grupą sulfonamidową. Stosowanie produktów leczniczych zawierających grupę sulfonamidową może wiązać się z ciężkimi reakcjami niepożądanymi o podłożu immunologicznym obejmującymi wysypki, reakcje alergiczne i ciężkie zaburzenia hematologiczne, włączając niedokrwistość aplastyczną; tego rodzaju reakcje mogą w bardzo rzadkich przypadkach prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.4).

W kontrolowanych badaniach naukowych dotyczących terapii wspomagającej stwierdzono, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nadmierna senność, zawroty głowy i jadłowstręt. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Zonegran na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu na rynek. Wartości częstości występowania podano zgodnie z następującym schematem:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często	$\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Rzadko	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Bardzo rzadko	$< 1/10\ 000$
Nieznana	nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie płuc Zakażenia układu moczowego	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Podbiegnięcia krwawe		Agranulocytoza Niedokrwistość aplastyczna Leukocytoza Leukopenia Powiększenie węzłów chłonnych Pancytopenia Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość		Zespół nadwrażliwości polekowej Wysypka polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnymi
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt		Hipokaliemia	Kwasica metaboliczna Nerkowa kwasica cewkowa
Zaburzenia psychiczne	Pobudzenie Drażliwość Stany splątania Depresja	Labilność nastroju Zaburzenia lękowe Bezsenna Zaburzenia psychotyczne	Złość Agresja Myśli samobójcze Próby samobójcze	Omamy
Zaburzenia układu nerwowego	Ataksja Zawroty głowy Zaburzenia pamięci Senność	Spowolnienie umysłowe (bradyfrenia) Zaburzenia uwagi Oczopląs Parestezje Zaburzenia mowy Drżenia mięśniowe	Drgawki	Niepamięć Śpiączka Duże napady padaczkowe Zespół miasteniczny Złośliwy zespół neuroleptyczny Stan padaczkowy
Zaburzenia oka	Podwójne widzenie			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Duszność Aspiracyjne zapalenie płuc Zaburzenia oddechowe

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha Zaparcia Biegunka Niestrawność Nudności	Wymioty	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zapalenie pęcherzyka żółciowego Kamica żółciowa	Uszkodzenie komórek wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd		Brak pocenia Rumień wielopostaciowy Zespół Stevensa Johnsona Martwica toksyczno-rozplywna naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Kamica nerkowa	Kamień w drogach moczowych	Wodonercze Niewydolność nerek Nieprawidłowe wyniki badań moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie Objawy grypopodobne Gorączka Obrzęk obwodowy		
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów	Zmniejszenie masy ciała		Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				Udar cieplny

Poza opisanymi działaniami niepożądanymi w grupie osób otrzymujących Zonegran wystąpiły sporadyczne przypadki nagłych niewyjaśnionych zgonów pacjentów chorych na padaczkę (*Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients*, SUDEP).

Dodatkowe informacje na temat szczególnych grup pacjentów

Zbiorcza analiza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u 95 pacjentów w podeszłym wieku wykazała względnie większą częstość zgłoszeń obrzęku obwodowego i świądu w tej grupie pacjentów w porównaniu do populacji pacjentów dorosłych.

Z analizy po wprowadzeniu do obrotu wynika większa częstość następujących zdarzeń u pacjentów w wieku 65 lat i starszych w porównaniu z populacją ogólną: zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i zespół nadwrażliwości polekowej (DIHS).

4.9 Przedawkowanie

Odnotowano przypadkowe lub zamierzone przedawkowanie u pacjentów dorosłych i dzieci. W niektórych przypadkach przedawkowanie przebiegało bez objawów klinicznych, szczególnie jeśli niezwłocznie wywołano wymioty oraz wykonano płukanie żołądka. W innych przypadkach po przedawkowaniu stwierdzono objawy, np. senność, nudności, zapalenie błony śluzowej żołądka, oczopląs, drgawki kloniczne mięśni, śpiączkę, bradykardię, zmniejszenie wydolności nerek, niedociśnienie tętnicze i depresję oddechową. U jednego pacjenta po około 31 godzinach od przedawkowania produktu Zonegran oraz klonazepamu odnotowano bardzo duże stężenie zonisamidu w osoczu (100,1 µg/ml), śpiączkę i depresję oddechową; jednak po pięciu dniach pacjent odzyskał przytomność oraz nie stwierdzono trwałych następstw.

Leczenie

Nie istnieją swoiste antidota przeznaczone do stosowania w razie przedawkowania produktu Zonegran. W przypadku podejrzenia niedawnego przedawkowania może być wskazane opróżnienie żołądka przez płukanie lub wywołanie wymiotów, po właściwym zabezpieczeniu drożności dróg oddechowych. Zaleca się leczenie wspomagające oraz częste monitorowanie parametrów życiowych i skrupulatną obserwację. Ze względu na długi okres półtrwania eliminacji działanie zonisamidu może się utrzymywać długotrwale. Nie prowadzono formalnych badań hemodializy po przedawkowaniu. Niemniej jednak, ponieważ u pacjenta z zaburzeniem czynności nerek po hemodializie stwierdzono zmniejszenie stężenia zonisamidu w osoczu, można rozważać hemodializę w przypadku przedawkowania, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX15

Zonisamid jest pochodną benzizoksazolu. Jest to lek o działaniu przeciwpadaczkowym wykazujący słabą aktywność anhidrazy węglanowej w warunkach *in vitro*. Struktura chemiczna leku nie wykazuje podobieństwa do struktury innych leków przeciwpadaczkowych.

Skuteczność kliniczna

W 4 badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby przez okres do 24 tygodni, z dawkowaniem raz lub dwa razy na dobę, wykazano skuteczność produktu Zonegran. Wyniki badań wskazują, że średnie zmniejszenie częstości napadów częściowych zależy od wielkości dawki — podtrzymanie skuteczności uzyskuje się po zastosowaniu dawek 300-500 mg na dobę.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Aktywność przeciwdrgawkową zonisamidu oceniano w różnorodnych układach doświadczalnych z zastosowaniem wielu gatunków zwierząt, u których występowały napady indukowane lub wrodzone. Wyniki tych badań wskazują, że zonisamid charakteryzuje się szerokim spektrum

przeciwpadaczkowym. Zonisamid zapobiega wystąpieniu napadów po zastosowaniu wstrząsu elektrycznego o maksymalnej energii, hamuje szerzenie się napadów, w tym rozprzestrzenianie się napadów z kory mózgowej do struktur podkorowych, oraz hamuje aktywność ognisk padaczkowych. W przeciwieństwie do fenytoiny i karbamazepiny zonisamid wykazuje bardziej wybiórcze działanie wobec ognisk napadowych w korze mózgowej.

Mechanizm działania

Mechanizm działania nie został w pełni wyjaśniony, niemniej jednak uważa się, że zonisamid działa na zależne od potencjału elektrycznego kanały sodowe oraz wapniowe, powodując przerwanie wyładowań neuronalnych i ograniczając rozprzestrzenianie wyładowań napadowych oraz przerywając następczą aktywność padaczkową. Zonisamid wykazuje również działanie modulacyjne na proces hamowania neuronalnego w układzie GABA-ergicznym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym zonisamid ulega wchłanianiu niemal całkowicie. W większości przypadków maksymalne stężenie w surowicy lub osoczu występuje w ciągu 2-5 godzin od podania. Uważa się, że efekt pierwszego przejścia nie ma znaczenia dla metabolizmu leku. Ocenia się, że biodostępność bezwzględna wynosi około 100%. Wprawdzie pokarmy nie wpływają na biodostępność zonisamidu, jednak mogą opóźnić osiągnięcie maksymalnego stężenia w osoczu lub surowicy.

Wartości AUC i C_{max} zonisamidu zwiększają się prawie liniowo po podaniu pojedynczej dawki w zakresie 100-800 mg i po podaniu wielokrotnym dawek w zakresie 100-400 mg raz na dobę. Zwiększenie tych wartości w stanie stacjonarnym było nieco większe od spodziewanego na podstawie dawki, prawdopodobnie na skutek wysyceniowego wiązania zonisamidu przez erytrocyty. Stan stacjonarny jest osiągany w ciągu 13 dni. Po pojedynczej dawce obserwowano kumulację trochę większą niż spodziewana.

Dystrybucja leku

Zonisamid wiąże się w 40-50% z ludzkimi białkami osocza. W badaniach *in vitro* wykazano, że proces wiązania nie ulega zmianie pod wpływem różnorodnych produktów leczniczych o działaniu przeciwpadaczkowym (np. fenytoiny, fenobarbitalu, karbamazepiny oraz walproinianu sodu). Pozorna objętość dystrybucji u dorosłych wynosi około 1,1-1,7 l/kg mc., co wskazuje na rozległy proces dystrybucji zonisamidu w tkankach. Stosunek erytrocyty:osocze wynosi około 15 w przypadku małych stężeń i około 3 w przypadku większych stężeń.

Metabolizm

Zonisamid jest metabolizowany głównie na drodze redukcyjnego rozkładu pierścienia benzizoksazolowego macierzystego leku przez enzym CYP3A4 z wytworzeniem 2-sulfamoiloacetylofenolu (SMAP), a także przez N-acetylację. Poza tym lek macierzysty i SMAP mogą podlegać glukuronizacji. Metabolity niewykrywalne w osoczu nie mają aktywności przeciwdrgawkowej. Nie istnieją dowody świadczące o autoindukcji metabolizmu przez zonisamid.

Eliminacja

Pozorny klirens zonisamidu w stanie stacjonarnym po podaniu doustnym wynosi około 0,70 l/h, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 60 godzin w przypadku braku związków powodujących indukcję izoenzymu CYP3A4. Okres półtrwania eliminacji jest niezależny od dawki i nie ulega modyfikacji w przypadku wielokrotnego dawkowania. Wahania stężeń w surowicy lub osoczu w ciągu okresu dawkowania są niewielkie (<30%). Wydalanie metabolitów zonisamidu i niezmiennego leku zachodzi głównie z moczem. Klirens nerkowy niezmiennego zonisamidu jest względnie mały i wynosi około 3,5 ml/min; około 15-30% dawki jest wydalone w postaci niezmiennionej.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek stwierdzono dodatnią korelację klirensu kreatyniny i klirensu nerkowego zonisamidu stosowanego w pojedynczych dawkach. U osób z klirensem kreatyniny <20 ml/min stwierdzano zwiększenie pola powierzchni pod krzywą stężenia zonisamidu w osoczu o 35% (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby. Nie przeprowadzono wyczerpujących badań właściwości farmakokinetycznych zonisamidu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Osoby w podeszłym wieku. Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic parametrów farmakokinetycznych między pacjentami młodymi (21-40 lat) i w podeszłym wieku (65-75 lat).

Dzieci i młodzież (5-18 lat). Ograniczone dane sugerują, że parametry farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży, u których dawkowanie w stanie stacjonarnym wynosi 1, 7 lub 12 mg/kg mc., otrzymujących produkt w dawkach podzielonych, są podobne do wartości obserwowanych u osób dorosłych (po uwzględnieniu masy ciała).

Inne parametry

Nie ustalono wyraźnego związku między dawką, stężeniem i reakcją organizmu dla produktu Zonegran. Na podstawie porównania stężenia leku po przyjęciu takich samych dawek wydaje się, że u osób o większej masie ciała występowały mniejsze stężenia stacjonarne w surowicy, jednak nasilenie tego efektu jest prawdopodobnie stosunkowo niewielkie. Wiek ≥ 12 lat oraz płeć (po uwzględnieniu masy ciała) nie wpływają w widoczny sposób na działanie zonisamidu u pacjentów z padaczką w okresie stosowania stałej dawki leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na psach, po ekspozycji podobnej jak stosowana w warunkach klinicznych, stwierdzono zmiany morfologiczne wątroby (powiększenie, zmianę zabarwienia na ciemnobrązowe, powiększenie hepatocytów umiarkowanego stopnia z obecnością ciałek blaszkowatych ułożonych koncentrycznie w cytoplazmie oraz wakuolizację cytoplazmy), świadczące o wzmożeniu metabolizmu. W badaniach klinicznych nie obserwowano podobnych zmian.

Nie stwierdzono potencjału genotoksycznego ani kancerogennego zonisamidu.

Zonisamid podawany w okresie organogenezy w dawkach, które w osoczu samic osiągały poziom mniejszy lub równy poziomowi terapeutycznemu u ludzi, powodował zaburzenia rozwojowe u myszy, szczurów i psów oraz śmierć zarodków u małp.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna
Uwodorniony olej roślinny
Sodu laurylosiarczan

Skład otoczki kapsułki

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Szelak
Glikol propylenowy

Potasu wodorotlenek
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PCV/PVDC/aluminium, opakowania zawierające 14, 28, 56 i 84 kapsulek twardych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eisai Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire AL10 9SN
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	10/03/2005
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:	10/03/2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zonegran 50 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg zonisamidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Biały nieprzezroczysty korpus i szare nieprzezroczyste wieczko z nadrukowanym logo oraz czarnym napisem „ZONEGRAN 50”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Zonegran jest wskazany w leczeniu wspomagającym u dorosłych pacjentów z napadami częściowymi przechodzącymi lub nieprzechodzącymi w napady uogólnione.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby dorosłe

Zonegran należy dodawać do aktualnie stosowanego leczenia, a dawkę dostosować do uzyskania pożądanego efektu klinicznego. Wykazano skuteczność dawkowania 300 mg do 500 mg na dobę. Niemniej jednak w niektórych przypadkach, szczególnie u pacjentów nieleczonych produktami indukującymi izoenzym CYP3A4, można uzyskać odpowiedź kliniczną stosując mniejsze dawki.

Zalecana początkowa dawka wynosi 50 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych. Po zakończeniu pierwszego tygodnia leczenia można zwiększyć dawkę do 100 mg na dobę, a następnie w odstępach tygodniowych zwiększać dawkę etapowo, maksymalnie o 100 mg.

W przypadku pacjentów nieleczonych produktami powodującymi indukcję izoenzymu CYP3A4 i pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby należy rozważyć zwiększanie dawek w odstępach dwutygodniowych (patrz punkt 4.5).

Po dostosowaniu dawki Zonegran można stosować raz na dobę lub dwa razy na dobę.

Osoby w podeszłym wieku

Ponieważ informacje dotyczące stosowania produktu Zonegran u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie pacjentów należących do tej grupy wiekowej. Lekarze przepisujący lek powinni również uwzględnić profil bezpieczeństwa produktu Zonegran (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Zonegran u dzieci i młodzieży. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Jako że dane dotyczące pacjentów z zaburzeniem czynności nerek są ograniczone, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy pacjentów; może być konieczne dostosowywanie dawek w dłuższych odstępach czasu. Zonisamid i jego metabolity są wydalone przez nerki, dlatego należy przerwać stosowanie leku u pacjentów, u których wystąpi ostra niewydolność nerek lub istotne klinicznie utrzymujące się zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek stwierdzono korelację klirensu kreatyniny i klirensu nerkowego zonisamidu podawanego w pojedynczych dawkach. U osób z klirensem kreatyniny <20 ml/min stwierdzano zwiększenie pola pod krzywą stężenia zonisamidu w osoczu o 35%.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Ponieważ nie prowadzono badań u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Podczas leczenia pacjentów z niewydolnością wątroby o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym należy zachować ostrożność. W takich przypadkach może być konieczne dostosowanie dawek w dłuższych odstępach czasu.

Odstawienie produktu Zonegran

Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia produktem Zonegran, należy stopniowo zmniejszać dawkę. W badaniach klinicznych zmniejszano dawki o 100 mg tygodniowo, jednocześnie modyfikując dawkowanie innych leków przeciwpadaczkowych.

Sposób podawania

Kapsułki twarde Zonegran są przeznaczone do podawania doustnego.

Wpływ pokarmów

Produkt Zonegran można przyjmować z posiłkami lub między posiłkami (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub sulfonamidy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W związku z leczeniem produktem Zonegran występują ciężkie wysypki, w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona.

Należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu Zonegran u pacjentów, u których wystąpiła niewyjaśniona wysypka. Należy poddać ścisłej obserwacji wszystkich pacjentów, u których wystąpi wysypka podczas przyjmowania produktu Zonegran, zwracając szczególną uwagę na pacjentów otrzymujących jednocześnie przeciwpadaczkowe produkty lecznicze, mogące również wywoływać wysypki skórne.

Zgodnie z aktualnymi zasadami praktyki klinicznej zaprzestanie stosowania produktu Zonegran u pacjentów z padaczką wymaga stopniowej redukcji dawki w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia napadów w trakcie odstawiania leku. Istnieją jedynie niepełne dane dotyczące odstawiania leków

przeciwpadaczkowych stosowanych z produktem Zonegran w ustabilizowanej terapii skojarzonej i rozpoczynania monoterapii produktem Zonegran. Dlatego należy zachować ostrożność podczas odstawiania przeciwpadaczkowych produktów leczniczych stosowanych jednocześnie z zonisamidem.

Zonegran jest pochodną benzizoksazolu, zawierającą grupę sulfonamidową. Silne reakcje niepożądane o podłożu immunologicznym, związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających grupę sulfonamidową, obejmują wysypkę, reakcje alergiczne i ciężkie zaburzenia hematologiczne, w tym niedokrwistość aplastyczną; w bardzo rzadkich przypadkach tego rodzaju reakcje mogą prowadzić do zgonu.

Opisywano przypadki agranulocytozy, trombocytopenii, leukopenii, niedokrwistości aplastycznej, pancytopenii i leukocytozy. Brak wystarczających danych umożliwiających ocenę ewentualnego związku między wielkością dawki i czasem trwania leczenia w podobnych przypadkach.

Donoszono o występowaniu myśli i zachowań samobójczych u pacjentów przyjmujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze z różnych wskazań. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań oceniających przeciwpadaczkowe produkty lecznicze wykazała również niewielki wzrost ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm leżący u podstaw tego zjawiska nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości wzrostu ryzyka pod wpływem produktu Zonegran.

Z tego względu należy obserwować pacjentów pod kątem oznak myśli i zachowań samobójczych, a także rozważyć odpowiednie leczenie. Powinno się doradzać pacjentom (i ich opiekunom), aby zwracali się o pomoc medyczną, jeśli pojawią się oznaki myśli lub zachowań samobójczych

Opisywano występowanie kamieni nerkowych u pacjentów leczonych zonisamidem. Należy zachować ostrożność, stosując produkt Zonegran u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka kamicy nerkowej — np. jeśli doszło do tworzenia kamieni w przeszłości lub stwierdzono kamieć nerkową i hiperkalciurię w wywiadzie rodzinnym. W takich przypadkach może istnieć zwiększone ryzyko powstawania kamieni nerkowych z towarzyszącymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, np. kolką nerkową, bólem w okolicy nerek lub w okolicy lędźwiowej. Zwiększone ryzyko może również dotyczyć pacjentów przyjmujących inne leki zwiększające ryzyko kamicy nerkowej. Zwiększenie ilości przyjmowanych płynów i oddawanego moczu może zmniejszać prawdopodobieństwo tworzenia kamieni, szczególnie u osób z grupy zwiększonego ryzyka.

Leczenie produktem Zonegran wiąże się z występowaniem kwasicy metabolicznej z hiperchloremią i bez luki anionowej (zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy poniżej dolnej granicy wartości prawidłowych bez przewlekłej zasadowicy oddechowej). W efekcie hamowania anhidrazy węglanowej pod wpływem zonisamidu następuje zwiększone wydalenie wodorowęglanów z moczem, co stanowi przyczynę kwasicy metabolicznej. Tego rodzaju zaburzenia elektrolitowe obserwowano w badaniach klinicznych produktu Zonegran z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz w obserwacjach postmarketingowych. Na ogół kwasica metaboliczna występuje we wczesnej fazie leczenia zonisamidem, choć również obserwowano przypadki w różnych okresach kuracji. Zwykle obserwuje się niewielkie lub umiarkowane zmniejszenie stężenia wodorowęglanów (średnie zmniejszenie wynosi ok. 3,5 mEq/l u dorosłych otrzymujących dobową dawkę 300 mg), natomiast większe spadki występują rzadziej. Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów pod wpływem leczenia zonisamidem może się pogłębiać w przypadku zaburzeń lub innych metod leczenia (np. choroba nerek, ciężkie zaburzenia oddychania, stan padaczkowy, biegunka, leczenie chirurgiczne, dieta ketogenna lub określone leki produkty lecznicze).

Kwasica metaboliczna w następstwie stosowania zonisamidu może występować częściej i mieć większe nasilenie u młodszych pacjentów. U pacjentów leczonych zonisamidem obciążonych zwiększonym ryzykiem kwasicy metabolicznej lub powikłań kwasicy metabolicznej oraz pacjentów z objawami wskazującymi na kwasicę metaboliczną należy regularnie badać stężenie wodorowęglanów w surowicy. Jeśli wystąpi przewlekająca się kwasica metaboliczna, z uwagi na możliwość wystąpienia osteopenii, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia produktem Zonegran

(przeprowadzone stopniowo). Jeśli podjęta zostanie decyzja o kontynuowaniu stosowania produktu Zonegran mimo uporczywej kwasicy, należy rozważyć podawanie leków alkalizujących.

Ze względu na brak danych pozwalających jednoznacznie wykluczyć możliwość interakcji farmakodynamicznych, należy zachować ostrożność, stosując Zonegran u pacjentów otrzymujących jednocześnie inhibitory anhidrazy węglanowej, np. topiramatu (patrz punkt 4.5).

Głównie u dzieci i młodzieży opisywano zmniejszone pocenie się oraz zwiększenie temperatury ciała; w niektórych przypadkach rozpoznano udar cieplny wymagający hospitalizacji. Większość przypadków wystąpiła w okresach ciepłej pogody. Należy uprzedzić pacjentów i opiekunów, by zwracali uwagę na właściwe nawodnienie i unikali narażenia na zbyt wysokie temperatury. Należy zachować ostrożność, planując stosowanie produktu Zonegran z innymi lekami zwiększającymi ryzyko zaburzeń homeostazy cieplnej, np. z inhibitorami anhidrazy węglanowej i produktami leczniczymi o działaniu cholinolitycznym.

U pacjentów stosujących Zonegran, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia trzustki, zaleca się monitorowanie aktywności lipazy i amylazy trzustkowej. Jeżeli wystąpią jawne objawy zapalenia trzustki bez innej uchwytnej przyczyny, należy rozważyć zakończenie podawania produktu Zonegran oraz rozpoczęcie odpowiedniego leczenia.

U pacjentów otrzymujących Zonegran, u których wystąpią silne bóle mięśni i (lub) osłabienie (z gorączką lub bez gorączki), zaleca się oznaczenie markerów uszkodzenia mięśni, w tym aktywności fosfokinazy kreatynowej oraz aldolazy w surowicy. W razie zwiększonej aktywności tych enzymów i braku innych uchwytnej przyczyn, takich jak uraz lub napady typu *grand mal* należy rozważyć zakończenie podawania produktu Zonegran oraz rozpoczęcie odpowiedniego leczenia.

Podczas leczenia produktem Zonegran oraz przez jeden miesiąc po jego zakończeniu kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.6). Lekarze prowadzący leczenie produktem Zonegran powinni w miarę możliwości zweryfikować, czy pacjentka stosuje właściwą metodę zapobiegania ciąży, analizując trafność doboru doustnego środka antykoncepcyjnego lub dawek składników doustnego środka antykoncepcyjnego w odniesieniu do stanu klinicznego danej pacjentki.

Ponieważ wyniki badań klinicznych pacjentów o masie ciała mniejszej niż 40 kg są niepełne, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy pacjentów.

Zonegran może powodować utratę masy ciała. Jeżeli u pacjentów otrzymujących lek dochodzi do zmniejszenia masy ciała lub występuje niedowaga, można rozważyć stosowanie dodatków żywieniowych bądź zwiększenie spożycia pokarmów. Jeżeli dojdzie do znacznej niepożądanego utraty masy ciała, należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu Zonegran.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ produktu Zonegran na enzymy układu cytochromu P-450

W badaniach mikrosomów ludzkiej wątroby w warunkach *in vitro* wykazano brak hamowania lub niewielkie (<25%) hamowanie aktywności izoenzymów cytochromu P-450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4), gdy stężenie zonisamidu było co najmniej dwukrotnie większe niż istotne klinicznie stężenie niezwiązanego leku w surowicy. Tak więc można przyjąć, że Zonegran nie wpływa na parametry farmakokinetyczne innych produktów leczniczych za pośrednictwem układu cytochromu P-450, co wykazano w warunkach *in vivo* w badaniach karbamazepiny, fenytoiny, etynyloestradiolu i dezypraminy.

Możliwy wpływ produktu Zonegran na działanie innych produktów leczniczych

Produkty lecznicze przeciwpadaczkowe

U pacjentów z padaczką podawanie produktu Zonegran po osiągnięciu stężenia stacjonarnego tego leku we krwi nie powodowało istotnego klinicznie oddziaływania farmakokinetycznego na karbamazepinę, lamotryginę, fenytoinę ani walproinian sodu.

Doustne środki antykoncepcyjne

W badaniach klinicznych obejmujących zdrowe ochotniczki podawanie produktu Zonegran po osiągnięciu stężenia stacjonarnego tego leku we krwi nie wpływało na stężenie w surowicy etynyloestradiolu ani noretysteronu, wchodzących w skład złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

Inhibitory anhidrazy węglanowej

Należy zachować ostrożność u pacjentów podczas stosowania produktu Zonegran równocześnie z inhibitorami anhidrazy węglanowej, takimi jak topiramát, ponieważ dostępne niepełne dane nie pozwalają wykluczyć interakcji farmakodynamicznych (patrz punkt 4.4).

Substrat glikoproteiny P (P-gp)

W badaniu *in vitro* wykazano, że zonisamid jest słabym inhibitorem P-gp (produkt genu *MDR1*); wartość stężenia hamującego IC₅₀ wynosi 267 µmol/l. Zatem zonisamid może teoretycznie wpływać na farmakokinetykę substancji będących substratami P-gp. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania lub przerywania leczenia zonisamidem bądź zmiany dawki zonisamidu u pacjentów otrzymujących także inne produkty lecznicze, które są substratami P-gp (np. digoksyna, chinidyna).

Możliwy wpływ produktów leczniczych na Zonegran

W badaniach klinicznych nie stwierdzono, by leczenie skojarzone przy użyciu lamotryginy wpływało na parametry farmakokinetyczne zonisamidu. Ponieważ jednoczesne stosowanie produktu Zonegran i innych produktów leczniczych indukujących kamice moczową może zwiększać ryzyko powstania kamieni nerkowych, należy unikać leczenia skojarzonego przy użyciu tych grup produktów leczniczych.

Zonisamid jest częściowo metabolizowany przez enzym CYP3A4 (rozkład redukcyjny) oraz dodatkowo przez N-acetylotransferazy i przez sprzęganie z kwasem glukuronowym. Dlatego związki, które mogą indukować lub hamować aktywność tych enzymów mogą wpływać na właściwości farmakokinetyczne zonisamidu.

- Indukcja enzymatyczna. U pacjentów z padaczką, otrzymujących produkty indukujące izoenzym CYP3A4, np. fenytoinę, karbamazepinę i fenobarbital, ekspozycja na zonisamid jest mniejsza. Nie wydaje się, by ten efekt był istotny klinicznie w przypadkach dołączenia produktu Zonegran do stosowanego już schematu leczenia. Niemniej jednak, jeżeli do schematu leczenia dodaje się, odstawia lub modyfikuje dawkę leków przeciwpadaczkowych powodujących indukcję izoenzymu CYP3A4 bądź innych leków, może być konieczna modyfikacja dawki produktu Zonegran. Ryfampicyna jest silnym induktorem izoenzymu CYP3A4. Jeżeli zachodzi konieczność terapii skojarzonej, należy prowadzić ściśle monitorowanie stanu pacjenta i zmodyfikować dawkę produktu Zonegran oraz innych substratów izoenzymu CYP3A4.
- Inhibicja izoenzymu CYP3A4. Na podstawie danych klinicznych uważa się, że znane swoiste lub nieswoiste inhibitory izoenzymu CYP3A4 nie wywierają istotnego efektu klinicznego na farmakokinetyczne parametry ekspozycji na zonisamid. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu ketokonazolu (400 mg/dobę) ani cymetydyny (1200 mg/dobę) po osiągnięciu stężenia stacjonarnego we krwi na parametry farmakokinetyczne zonisamidu podawanego w jednej dawce zdrowym ochotnikom. Tak więc w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Zonegran i inhibitorów izoenzymu CYP3A4 zwykle nie ma konieczności modyfikacji dawkowania produktu Zonegran.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie metody antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Zonegran i przez jeden miesiąc po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Zonegran u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Nie wolno stosować produktu Zonegran w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne w opinii lekarza, leczenie należy prowadzić jedynie wtedy, kiedy uzna się, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu. Jeżeli pacjentka planuje ciążę, należy zweryfikować konieczność stosowania leczenia przeciwpadaczkowego. Zaleca się staranne monitorowanie stanu kobiet otrzymujących Zonegran.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny otrzymać specjalistyczną poradę umożliwiającą wybór odpowiedniej metody leczenia podczas ciąży, a także otrzymać specjalistyczne informacje na temat możliwego wpływu produktu Zonegran na płód. Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić z pacjentką rozmowę na temat bilansu zagrożeń i korzyści. Ryzyko wad wrodzonych jest 2-3-krotnie większe u dzieci matek otrzymujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze. Najczęściej opisuje się rozszczep podniebienia, wady rozwojowe układu sercowo-naczyniowego oraz cewy nerwowej. Skojarzone leczenie przeciwpadaczkowe może być związane z większym ryzykiem wrodzonych wad rozwojowych niż monoterapia.

Nie należy nagle przerywać stosowania leków przeciwpadaczkowych ze względu na możliwość wystąpienia drgawek z odstawienia i poważnych powikłań u matki i dziecka.

Karmienie piersią

Zonisamid jest wydzielany z mlekiem w stężeniu podobnym do stężenia w osoczu matki. Należy zdecydować o przerwaniu karmienia piersią lub odstawieniu (wstrzymaniu) podawania produktu Zonegran. Ze względu na długi okres retencji zonisamidu w organizmie karmienie piersią można podjąć na nowo nie wcześniej niż po upływie jednego miesiąca po zakończeniu leczenia zonisamidem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak ponieważ niektórzy pacjenci mogą odczuwać senność lub trudności z koncentracją, szczególnie w początkowej fazie leczenia bądź po zwiększeniu dawki, należy ich pouczyć, aby zachowali ostrożność podczas czynności wymagających skupienia uwagi, np. prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zonegran podawano ponad 1200 pacjentom uczestniczącym w badaniach klinicznych; ponad 400 spośród nich otrzymywało Zonegran przez co najmniej 1 rok. Ponadto zgromadzono liczne dane po wprowadzeniu leku na rynek w Japonii w roku 1989 i w USA w roku 2000.

Należy pamiętać, że produkt Zonegran zawiera pochodną benzizoksazolu z grupą sulfonamidową. Stosowanie produktów leczniczych zawierających grupę sulfonamidową może wiązać się z ciężkimi reakcjami niepożądanymi o podłożu immunologicznym obejmującymi wysypki, reakcje alergiczne i ciężkie zaburzenia hematologiczne, włączając niedokrwistość aplastyczną; tego rodzaju reakcje mogą w bardzo rzadkich przypadkach prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.4).

W kontrolowanych badaniach naukowych dotyczących terapii wspomagającej stwierdzono, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nadmierna senność, zawroty głowy i jadłowstręt. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Zonegran na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu na rynek. Wartości częstości występowania podano zgodnie z następującym schematem:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często	$\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Rzadko	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Bardzo rzadko	$< 1/10\ 000$
Nieznana	nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie płuc Zakażenia układu moczowego	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Podbiegnięcia krwawe		Agranulocytoza Niedokrwistość aplastyczna Leukocytoza Leukopenia Powiększenie węzłów chłonnych Pancytopenia Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość		Zespół nadwrażliwości polekowej Wysypka polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnymi
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt		Hipokaliemia	Kwasica metaboliczna Nerkowa kwasica cewkowa
Zaburzenia psychiczne	Pobudzenie Drażliwość Stany splątania Depresja	Labilność nastroju Zaburzenia lękowe Bezsenna Zaburzenia psychotyczne	Złość Agresja Myśli samobójcze Próby samobójcze	Omamy
Zaburzenia układu nerwowego	Ataksja Zawroty głowy Zaburzenia pamięci Senność	Spowolnienie umysłowe (bradyfrenia) Zaburzenia uwagi Oczopląs Parestezje Zaburzenia mowy Drżenia mięśniowe	Drgawki	Niepamięć Śpiączka Duże napady padaczkowe Zespół miasteniczny Złośliwy zespół neuroleptyczny Stan padaczkowy

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyst często	Bardzo rzadko
Zaburzenia oka	Podwójne widzenie			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Duszność Aspiracyjne zapalenie płuc Zaburzenia oddechowe
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha Zaparcia Biegunka Niestrawność Nudności	Wymioty	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zapalenie pęcherzyka żółciowego Kamica żółciowa	Uszkodzenie komórek wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd		Brak pocenia Rumień wielopostaciowy Zespół Stevensa Johnsona Martwica toksyczno-rozplywna naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Kamica nerkowa	Kamień w drogach moczowych	Wodonercze Niewydolność nerek Nieprawidłowe wyniki badań moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie Objawy grypopodobne Gorączka Obrzęk obwodowy		
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów	Zmniejszenie masy ciała		Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				Udar cieplny

Poza opisanymi działaniami niepożądanymi w grupie osób otrzymujących Zonegran wystąpiły sporadyczne przypadki nagłych niewyjaśnionych zgonów pacjentów chorych na padaczkę (*Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients*, SUDEP).

Dodatkowe informacje na temat szczególnych grup pacjentów

Zbiorcza analiza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u 95 pacjentów w podeszłym wieku wykazała względnie większą częstość zgłoszeń obrzęku obwodowego i świądu w tej grupie pacjentów w porównaniu do populacji pacjentów dorosłych.

Z analizy po wprowadzeniu do obrotu wynika większa częstość następujących zdarzeń u pacjentów w wieku 65 lat i starszych w porównaniu z populacją ogólną: zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i zespół nadwrażliwości polekowej (DIHS).

4.9 Przedawkowanie

Odnotowano przypadkowe lub zamierzone przedawkowanie u pacjentów dorosłych i dzieci. W niektórych przypadkach przedawkowanie przebiegało bez objawów klinicznych, szczególnie jeśli niezwłocznie wywołano wymioty oraz wykonano płukanie żołądka. W innych przypadkach po przedawkowaniu stwierdzono objawy, np. senność, nudności, zapalenie błony śluzowej żołądka, oczopląs, drgawki kloniczne mięśni, śpiączkę, bradykardię, zmniejszenie wydolności nerek, niedociśnienie tętnicze i depresję oddechową. U jednego pacjenta po około 31 godzinach od przedawkowania produktu Zonegran oraz klonazepamu odnotowano bardzo duże stężenie zonisamidu w osoczu (100,1 µg/ml), śpiączkę i depresję oddechową; jednak po pięciu dniach pacjent odzyskał przytomność oraz nie stwierdzono trwałych następstw.

Leczenie

Nie istnieją swoiste antidota przeznaczone do stosowania w razie przedawkowania produktu Zonegran. W przypadku podejrzenia niedawnego przedawkowania może być wskazane opróżnienie żołądka przez płukanie lub wywołanie wymiotów, po właściwym zabezpieczeniu drożności dróg oddechowych. Zaleca się leczenie wspomagające oraz częste monitorowanie parametrów życiowych i skrupulatną obserwację. Ze względu na długi okres półtrwania eliminacji działanie zonisamidu może się utrzymywać długotrwale. Nie prowadzono formalnych badań hemodializy po przedawkowaniu. Niemniej jednak, ponieważ u pacjenta z zaburzeniem czynności nerek po hemodializie stwierdzono zmniejszenie stężenia zonisamidu w osoczu, można rozważać hemodializę w przypadku przedawkowania, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX15

Zonisamid jest pochodną benzizoksazolu. Jest to lek o działaniu przeciwpadaczkowym wykazujący słabą aktywność anhidrazy węglanowej w warunkach *in vitro*. Struktura chemiczna leku nie wykazuje podobieństwa do struktury innych leków przeciwpadaczkowych.

Skuteczność kliniczna

W 4 badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby przez okres do 24 tygodni, z dawkowaniem raz lub dwa razy na dobę, wykazano skuteczność produktu Zonegran. Wyniki badań wskazują, że średnie zmniejszenie częstości napadów częściowych zależy od wielkości dawki — podtrzymanie skuteczności uzyskuje się po zastosowaniu dawek 300-500 mg na dobę.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Aktywność przeciwdrgawkową zonisamidu oceniano w różnorodnych układach doświadczalnych z zastosowaniem wielu gatunków zwierząt, u których występowały napady indukowane lub wrodzone. Wyniki tych badań wskazują, że zonisamid charakteryzuje się szerokim spektrum przeciwpadaczkowym. Zonisamid zapobiega wystąpieniu napadów po zastosowaniu wstrząsu elektrycznego o maksymalnej energii, hamuje szerzenie się napadów, w tym rozprzestrzenianie się napadów z kory mózgowej do struktur podkorowych, oraz hamuje aktywność ognisk padaczkowych. W przeciwieństwie do fenytoiny i karbamazepiny zonisamid wykazuje bardziej wybiórcze działanie wobec ognisk napadowych w korze mózgowej.

Mechanizm działania

Mechanizm działania nie został w pełni wyjaśniony, niemniej jednak uważa się, że zonisamid działa na zależne od potencjału elektrycznego kanały sodowe oraz wapniowe, powodując przerwanie wyładowań neuronalnych i ograniczając rozprzestrzenianie wyładowań napadowych oraz przerywając następczą aktywność padaczkową. Zonisamid wykazuje również działanie modulacyjne na proces hamowania neuronalnego w układzie GABA-ergicznym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym zonisamid ulega wchłanianiu niemal całkowicie. W większości przypadków maksymalne stężenie w surowicy lub osoczu występuje w ciągu 2-5 godzin od podania. Uważa się, że efekt pierwszego przejścia nie ma znaczenia dla metabolizmu leku. Ocenia się, że biodostępność bezwzględna wynosi około 100%. Wprawdzie pokarmy nie wpływają na biodostępność zonisamidu, jednak mogą opóźnić osiągnięcie maksymalnego stężenia w osoczu lub surowicy.

Wartości AUC i C_{max} zonisamidu zwiększają się prawie liniowo po podaniu pojedynczej dawki w zakresie 100-800 mg i po podaniu wielokrotnym dawek w zakresie 100-400 mg raz na dobę. Zwiększenie tych wartości w stanie stacjonarnym było nieco większe od spodziewanego na podstawie dawki, prawdopodobnie na skutek wysyceniowego wiązania zonisamidu przez erytrocyty. Stan stacjonarny jest osiągany w ciągu 13 dni. Po pojedynczej dawce obserwowano kumulację trochę większą niż spodziewana.

Dystrybucja leku

Zonisamid wiąże się w 40-50% z ludzkimi białkami osocza. W badaniach *in vitro* wykazano, że proces wiązania nie ulega zmianie pod wpływem różnorodnych produktów leczniczych o działaniu przeciwpadaczkowym (np. fenytoiny, fenobarbitalu, karbamazepiny oraz walproinianu sodu). Pozorna objętość dystrybucji u dorosłych wynosi około 1,1-1,7 l/kg mc., co wskazuje na rozległy proces dystrybucji zonisamidu w tkankach. Stosunek erytrocyty:osocze wynosi około 15 w przypadku małych stężeń i około 3 w przypadku większych stężeń.

Metabolizm

Zonisamid jest metabolizowany głównie na drodze redukcyjnego rozkładu pierścienia benzizoksazolowego macierzystego leku przez enzym CYP3A4 z wytworzeniem 2-sulfamoiloacetylofenolu (SMAP), a także przez N-acetylację. Poza tym lek macierzysty i SMAP mogą podlegać glukuronizacji. Metabolity niewykrywalne w osoczu nie mają aktywności przeciwdrgawkowej. Nie istnieją dowody świadczące o autoindukcji metabolizmu przez zonisamid.

Eliminacja

Pozorny klirens zonisamidu w stanie stacjonarnym po podaniu doustnym wynosi około 0,70 l/h, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 60 godzin w przypadku braku związków powodujących indukcję izoenzymu CYP3A4. Okres półtrwania eliminacji jest niezależny od dawki i

nie ulega modyfikacji w przypadku wielokrotnego dawkowania. Wahania stężeń w surowicy lub osoczu w ciągu okresu dawkowania są niewielkie (<30%). Wydalanie metabolitów zonisamidu i niezmienionego leku zachodzi głównie z moczem. Klirens nerkowy niezmienionego zonisamidu jest względnie mały i wynosi około 3,5 ml/min; około 15-30% dawki jest wydalone w postaci niezmienionej.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek stwierdzono dodatnią korelację klirensu kreatyniny i klirensu nerkowego zonisamidu stosowanego w pojedynczych dawkach. U osób z klirensiem kreatyniny <20 ml/min stwierdzano zwiększenie pola powierzchni pod krzywą stężenia zonisamidu w osoczu o 35% (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby. Nie przeprowadzono wyczerpujących badań właściwości farmakokinetycznych zonisamidu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Osoby w podeszłym wieku. Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic parametrów farmakokinetycznych między pacjentami młodymi (21-40 lat) i w podeszłym wieku (65-75 lat).

Dzieci i młodzież (5-18 lat). Ograniczone dane sugerują, że parametry farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży, u których dawkowanie w stanie stacjonarnym wynosi 1, 7 lub 12 mg/kg mc., otrzymujących produkt w dawkach podzielonych, są podobne do wartości obserwowanych u osób dorosłych (po uwzględnieniu masy ciała).

Inne parametry

Nie ustalono wyraźnego związku między dawką, stężeniem i reakcją organizmu dla produktu Zonegran. Na podstawie porównania stężenia leku po przyjęciu takich samych dawek wydaje się, że u osób o większej masie ciała występowały mniejsze stężenia stacjonarne w surowicy, jednak nasilenie tego efektu jest prawdopodobnie stosunkowo niewielkie. Wiek ≥ 12 lat oraz płeć (po uwzględnieniu masy ciała) nie wpływają w widoczny sposób na działanie zonisamidu u pacjentów z padaczką w okresie stosowania stałej dawki leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na psach, po ekspozycji podobnej jak stosowana w warunkach klinicznych, stwierdzono zmiany morfologiczne wątroby (powiększenie, zmianę zabarwienia na ciemnobrązowe, powiększenie hepatocytów umiarkowanego stopnia z obecnością ciałek blaszkowatych ułożonych koncentrycznie w cytoplazmie oraz wakuolizację cytoplazmy), świadczące o wzmożeniu metabolizmu. W badaniach klinicznych nie obserwowano podobnych zmian.

Nie stwierdzono potencjału genotoksycznego ani kancerogennego zonisamidu.

Zonisamid podawany w okresie organogenezy w dawkach, które w osoczu krwi samic osiągały poziom mniejszy lub równy poziomowi terapeutycznemu u ludzi, powodował zaburzenia rozwojowe u myszy, szczurów i psów oraz śmierć zarodków u małp.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna
Uwodorniony olej roślinny
Sodu laurylosiarczan

Skład otoczki kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Szelak

Glikol propylenowy

Potasu wodorotlenek

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PCV/PVDC/aluminium, opakowania zawierające 14, 28, 56 i 84 kapsułek twardych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eisai Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire AL10 9SN
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/307/010

EU/1/04/307/009

EU/1/04/307/003

EU/1/04/307/012

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10/03/2005

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10/03/2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zonegran 100 mg, kapsułki, twarde.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg zonisamidu.

Substancje pomocnicze: 0,002 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E110) oraz 0,147 mg czerwieni Allura AC (E129).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Biały nieprzezroczysty korpus i czerwone nieprzezroczyste wieczko z nadrukowanym logo oraz czarnym napisem „ZONEGRAN 100”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Zonegran jest wskazany w leczeniu wspomagającym u dorosłych pacjentów z napadami częściowymi przechodzącymi lub nieprzechodzącymi w napady uogólnione.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby dorosłe

Zonegran należy dodawać do aktualnie stosowanego leczenia, a dawkę dostosować do uzyskania pożądanego efektu klinicznego. Wykazano skuteczność dawkowania 300 mg do 500 mg na dobę. Niemniej jednak w niektórych przypadkach, szczególnie u pacjentów nieleczonych produktami indukującymi izoenzym CYP3A4, można uzyskać odpowiedź kliniczną stosując mniejsze dawki.

Zalecana początkowa dawka wynosi 50 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych. Po zakończeniu pierwszego tygodnia leczenia można zwiększyć dawkę do 100 mg na dobę, a następnie w odstępach tygodniowych zwiększać dawkę etapowo, maksymalnie o 100 mg.

W przypadku pacjentów nieleczonych produktami powodującymi indukcję izoenzymu CYP3A4 i pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby należy rozważyć zwiększanie dawek w odstępach dwutygodniowych (patrz punkt 4.5).

Po dostosowaniu dawki Zonegran można stosować raz na dobę lub dwa razy na dobę.

Osoby w podeszłym wieku

Ponieważ informacje dotyczące stosowania produktu Zonegran u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie pacjentów należących do tej grupy wiekowej. Lekarze przepisujący lek powinni również uwzględnić profil bezpieczeństwa produktu Zonegran (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Zonegran u dzieci i młodzieży. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Jako że dane dotyczące pacjentów z zaburzeniem czynności nerek są ograniczone, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy pacjentów; może być konieczne dostosowywanie dawek w dłuższych odstępach czasu. Zonisamid i jego metabolity są wydalone przez nerki, dlatego należy przerwać stosowanie leku u pacjentów, u których wystąpi ostra niewydolność nerek lub istotne klinicznie utrzymujące się zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek stwierdzono korelację klirensu kreatyniny i klirensu nerkowego zonisamidu podawanego w pojedynczych dawkach. U osób z klirensem kreatyniny <20 ml/min stwierdzano zwiększenie pola pod krzywą stężenia zonisamidu w osoczu o 35%.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Ponieważ nie prowadzono badań u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Podczas leczenia pacjentów z niewydolnością wątroby o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym należy zachować ostrożność. W takich przypadkach może być konieczne dostosowanie dawek w dłuższych odstępach czasu.

Odstawienie produktu Zonegran

Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia produktem Zonegran należy stopniowo zmniejszać dawkę. W badaniach klinicznych zmniejszano dawki o 100 mg tygodniowo, jednocześnie modyfikując dawkowanie innych leków przeciwpadaczkowych.

Sposób podawania

Kapsułki twarde Zonegran są przeznaczone do podawania doustnego.

Wpływ pokarmów

Produkt Zonegran można przyjmować z posiłkami lub między posiłkami (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub sulfonamidy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W związku z leczeniem produktem Zonegran występują ciężkie wysypki, w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona.

Należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu Zonegran u pacjentów, u których wystąpiła niewyjaśniona wysypka. Należy poddać ścisłej obserwacji wszystkich pacjentów, u których wystąpiła wysypka podczas przyjmowania produktu Zonegran, zwracając szczególną uwagę na pacjentów otrzymujących jednocześnie przeciwpadaczkowe produkty lecznicze, mogące również wywoływać wysypki skórne.

Zgodnie z aktualnymi zasadami praktyki klinicznej zaprzestanie stosowania produktu Zonegran u pacjentów z padaczką wymaga stopniowej redukcji dawki w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia napadów w trakcie odstawiania leku. Istnieją jedynie niepełne dane dotyczące odstawiania leków przeciwpadaczkowych stosowanych z produktem Zonegran w ustabilizowanej terapii skojarzonej i rozpoczynania monoterapii produktem Zonegran. Dlatego należy zachować ostrożność podczas odstawiania przeciwpadaczkowych produktów leczniczych stosowanych jednocześnie z zonisamidem.

Zonegran jest pochodną benzizoksazolu, zawierającą grupę sulfonamidową. Silne reakcje niepożądane o podłożu immunologicznym, związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających grupę sulfonamidową, obejmują wysypkę, reakcje alergiczne i ciężkie zaburzenia hematologiczne, w tym niedokrwistość aplastyczną; w bardzo rzadkich przypadkach tego rodzaju reakcje mogą prowadzić do zgonu.

Opisywano przypadki agranulocytozy, trombocytopenii, leukopenii, niedokrwistości aplastycznej, pancytopenii i leukocytozy. Brak wystarczających danych umożliwiających ocenę ewentualnego związku między wielkością dawki i czasem trwania leczenia w podobnych przypadkach.

Donoszono o występowaniu myśli i zachowań samobójczych u pacjentów przyjmujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze z różnych wskazań. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań oceniających przeciwpadaczkowe produkty lecznicze wykazała również niewielki wzrost ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm leżący u podstaw tego zjawiska nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości wzrostu ryzyka pod wpływem produktu Zonegran.

Z tego względu należy obserwować pacjentów pod kątem oznak myśli i zachowań samobójczych, a także rozważyć odpowiednie leczenie. Powinno się doradzać pacjentom (i ich opiekunom), aby zwracali się o pomoc medyczną, jeśli pojawią się oznaki myśli lub zachowań samobójczych

Opisywano występowanie kamieni nerkowych u pacjentów leczonych zonisamidem. Należy zachować ostrożność, stosując produkt Zonegran u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka kamicy nerkowej — np. jeśli doszło do tworzenia kamieni w przeszłości lub stwierdzono kamice nerkową i hiperkalciurię w wywiadzie rodzinnym. W takich przypadkach może istnieć zwiększone ryzyko powstawania kamieni nerkowych z towarzyszącymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, np. kolką nerkową, bólem w okolicy nerek lub w okolicy lędźwiowej. Zwiększone ryzyko może również dotyczyć pacjentów przyjmujących inne leki zwiększające ryzyko kamicy nerkowej. Zwiększenie ilości przyjmowanych płynów i oddawanego moczu może zmniejszać prawdopodobieństwo tworzenia kamieni, szczególnie u osób z grupy zwiększonego ryzyka.

Leczenie produktem Zonegran wiąże się z występowaniem kwasicy metabolicznej z hiperchloremią i bez luki anionowej (zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy poniżej dolnej granicy wartości prawidłowych bez przewlekłej zasadowicy oddechowej). W efekcie hamowania anhidrazy węglanowej pod wpływem zonisamidu następuje zwiększone wydalenie wodorowęglanów z moczem, co stanowi przyczynę kwasicy metabolicznej. Tego rodzaju zaburzenia elektrolitowe obserwowano w badaniach klinicznych produktu Zonegran z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz w obserwacjach postmarketingowych. Na ogół kwasica metaboliczna występuje we wczesnej fazie leczenia zonisamidem, choć również obserwowano przypadki w różnych okresach kuracji. Zwykle

obserwuje się niewielkie lub umiarkowane zmniejszenie stężenia wodorowęglanów (średnie zmniejszenie wynosi ok. 3,5 mEq/l u dorosłych otrzymujących dobową dawkę 300 mg), natomiast większe spadki występują rzadziej. Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów pod wpływem leczenia zonisamidem może się pogłębiać w przypadku zaburzeń lub innych metod leczenia (np. choroba nerek, ciężkie zaburzenia oddychania, stan padaczkowy, biegunka, leczenie chirurgiczne, dieta ketogenna lub określone produkty lecznicze).

Kwasica metaboliczna w następstwie stosowania zonisamidu może występować częściej i mieć większe nasilenie u młodszych pacjentów. U pacjentów leczonych zonisamidem obciążonych zwiększonym ryzykiem kwasicy metabolicznej lub powikłań kwasicy metabolicznej oraz pacjentów z objawami wskazującymi na kwasicę metaboliczną należy regularnie badać stężenie wodorowęglanów w surowicy. Jeśli wystąpi przewlekająca się kwasica metaboliczna, z uwagi na możliwość wystąpienia osteopenii, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia produktem Zonegran (przeprowadzone stopniowo). Jeśli podjęta zostanie decyzja o kontynuowaniu stosowania produktu Zonegran mimo uporczywej kwasicy, należy rozważyć podawanie leków alkalizujących.

Ze względu na brak danych pozwalających jednoznacznie wykluczyć możliwość interakcji farmakodynamicznych, należy zachować ostrożność, stosując Zonegran u pacjentów otrzymujących jednocześnie inhibitory anhidrazy węglanowej, np. topiramatu (patrz punkt 4.5).

Głównie u dzieci i młodzieży opisywano zmniejszone pocenie się oraz zwiększenie temperatury ciała; w niektórych przypadkach rozpoznano udar cieplny wymagający hospitalizacji. Większość przypadków wystąpiła w okresach ciepłej pogody. Należy uprzedzić pacjentów i opiekunów, by zwracali uwagę na właściwe nawodnienie i unikali narażenia na zbyt wysokie temperatury. Należy zachować ostrożność, planując stosowanie produktu Zonegran z innymi lekami zwiększającymi ryzyko wystąpienia zaburzeń homeostazy cieplnej, np. z inhibitorami anhidrazy węglanowej i produktami leczniczymi o działaniu cholinolitycznym.

U pacjentów stosujących Zonegran, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia trzustki, zaleca się monitorowanie aktywności lipazy i amylazy trzustkowej. Jeżeli wystąpią jawne objawy zapalenia trzustki bez innej uchwytnej przyczyny, należy rozważyć zakończenie podawania produktu Zonegran oraz rozpoczęcie odpowiedniego leczenia.

U pacjentów otrzymujących Zonegran, u których wystąpią silne bóle mięśni i (lub) osłabienie (z gorączką lub bez gorączki), zaleca się oznaczenie markerów uszkodzenia mięśni, w tym aktywności fosfokinazy kreatynowej oraz aldolazy w surowicy. W razie zwiększonej aktywności tych enzymów i braku innych uchwytanych przyczyn, takich jak uraz lub napady typu *grand mal*, należy rozważyć zakończenie podawania produktu Zonegran oraz rozpoczęcie odpowiedniego leczenia.

Podczas leczenia produktem Zonegran oraz przez jeden miesiąc po jego zakończeniu kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.6). Lekarze prowadzący leczenie produktem Zonegran powinni w miarę możliwości zweryfikować, czy pacjentka stosuje właściwą metodę zapobiegania ciąży, analizując trafność doboru doustnego środka antykoncepcyjnego lub dawek składników doustnego środka antykoncepcyjnego w odniesieniu do stanu klinicznego danej pacjentki.

Ponieważ wyniki badań klinicznych pacjentów o masie ciała mniejszej niż 40 kg są niepełne, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy pacjentów.

Zonegran może powodować utratę masy ciała. Jeżeli u pacjentów otrzymujących lek dochodzi do zmniejszenia masy ciała lub występuje niedowaga, można rozważyć stosowanie dodatków żywieniowych bądź zwiększenie spożycia pokarmów. Jeżeli dojdzie do znacznej niepożądanego utraty masy ciała, należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu Zonegran.

Kapsułki twarde Zonegran 100 mg zawierają żółty barwnik (żółcień pomarańczową, E110) oraz czerwony barwnik (czerwień allura AC, E129), które mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ produktu Zonegran na enzymy układu cytochromu P-450

W badaniach mikrosomów ludzkiej wątroby w warunkach *in vitro* wykazano brak hamowania lub niewielkie (<25%) hamowanie aktywności izoenzymów cytochromu P-450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4), gdy stężenie zonisamidu było co najmniej dwukrotnie większe niż istotne klinicznie stężenie niezwiązanego leku w surowicy. Tak więc można przyjąć, że Zonegran nie wpływa na parametry farmakokinetyczne innych produktów leczniczych za pośrednictwem układu cytochromu P-450, co wykazano w warunkach *in vivo*, w badaniach karbamazepiny, fenytoiny, etynyloestradiolu i dezypraminy.

Możliwy wpływ produktu Zonegran na działanie innych produktów leczniczych

Produkty lecznicze przeciwpadaczkowe

U pacjentów z padaczką podawanie produktu Zonegran po osiągnięciu stężenia stacjonarnego tego leku we krwi nie powodowało istotnego klinicznie oddziaływania farmakokinetycznego na karbamazepinę, lamotryginę, fenytoinę ani walproinian sodu.

Doustne środki antykoncepcyjne

W badaniach klinicznych obejmujących zdrowe ochotniczki podawanie produktu Zonegran po osiągnięciu stężenia stacjonarnego tego leku we krwi nie wpływało na stężenie w surowicy etynyloestradiolu ani noretysteronu, wchodzących w skład złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

Inhibitory anhidrazy węglanowej

Należy zachować ostrożność u pacjentów podczas stosowania produktu Zonegran równocześnie z inhibitorami anhidrazy węglanowej, takimi jak topiramata, ponieważ dostępne niepełne dane nie pozwalają wykluczyć interakcji farmakodynamicznych (patrz punkt 4.4).

Substrat glikoproteiny P (P-gp)

W badaniu *in vitro* wykazano, że zonisamid jest słabym inhibitorem P-gp (produkt genu MDR1); wartość stężenia hamującego IC₅₀ wynosi 267 µmol/l. Zatem zonisamid może teoretycznie wpływać na farmakokinetykę substancji będących substratami P-gp. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania lub przerywania leczenia zonisamidem bądź zmiany dawki zonisamidu u pacjentów otrzymujących także inne leki produkty lecznicze, które są substratami P-gp (np. digoksyna, chinidyna).

Możliwy wpływ produktów leczniczych na Zonegran

W badaniach klinicznych nie stwierdzono, by leczenie skojarzone przy użyciu lamotryginy wpływało na parametry farmakokinetyczne zonisamidu. Ponieważ jednoczesne stosowanie produktu Zonegran i innych produktów leczniczych indukujących kamieć moczową może zwiększać ryzyko powstania kamieni nerkowych, należy unikać leczenia skojarzonego przy użyciu tych grup produktów leczniczych.

Zonisamid jest częściowo metabolizowany przez enzym CYP3A4 (rozkład redukcyjny) oraz dodatkowo przez N-acetylotransferazy i przez sprzęganie z kwasem glukuronowym. Dlatego związki, które mogą indukować lub hamować aktywność tych enzymów mogą wpływać na właściwości farmakokinetyczne zonisamidu.

- Indukcja enzymatyczna. U pacjentów z padaczką, otrzymujących produkty indukujące izoenzym CYP3A4, np. fenytoinę, karbamazepinę i fenobarbital, ekspozycja na zonisamid jest mniejsza. Nie wydaje się, by ten efekt był istotny klinicznie w przypadkach dołączenia produktu Zonegran do stosowanego już schematu leczenia. Niemniej jednak, jeżeli do schematu leczenia dodaje się, odstawia lub modyfikuje dawkę leków przeciwpadaczkowych powodujących indukcję izoenzymu CYP3A4 bądź innych leków, może być konieczna modyfikacja dawki produktu Zonegran. Ryfampicyna jest silnym induktorem izoenzymu CYP3A4. Jeżeli zachodzi konieczność terapii skojarzonej, należy prowadzić ściśle monitorowanie stanu pacjenta i zmodyfikować dawkę produktu Zonegran oraz innych substratów izoenzymu CYP3A4.
- Inhibicja izoenzymu CYP3A4. Na podstawie danych klinicznych uważa się, że znane swoiste lub nieswoiste inhibitory izoenzymu CYP3A4 nie wywierają istotnego efektu klinicznego na farmakokinetyczne parametry ekspozycji na zonisamid. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu ketokonazolu (400 mg/dobę) ani cymetydyny (1200 mg/dobę) po osiągnięciu stężenia stacjonarnego we krwi na parametry farmakokinetyczne zonisamidu podawanego w jednej dawce zdrowym ochotnikom. Tak więc w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Zonegran i inhibitorów izoenzymu CYP3A4 zwykle nie ma konieczności modyfikacji dawkowania produktu Zonegran.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie metody antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Zonegran i przez jeden miesiąc po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Zonegran u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Nie wolno stosować produktu Zonegran w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne w opinii lekarza, leczenie należy prowadzić jedynie wtedy, kiedy uzna się, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu. Jeżeli pacjentka planuje ciążę, należy zweryfikować konieczność stosowania leczenia przeciwpadaczkowego. Zaleca się staranne monitorowanie stanu kobiet otrzymujących Zonegran.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny otrzymać specjalistyczną poradę umożliwiającą wybór odpowiedniej metody leczenia podczas ciąży, a także otrzymać specjalistyczne informacje na temat możliwego wpływu produktu Zonegran na płód. Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić z pacjentką rozmowę na temat profilu zagrożeń i korzyści. Ryzyko wad wrodzonych jest 2-3-krotnie większe u dzieci matek otrzymujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze. Najczęściej opisuje się rozszczep podniebienia, wady rozwojowe układu sercowo-naczyniowego oraz cewy nerwowej. Skojarzone leczenie przeciwpadaczkowe może być związane z większym ryzykiem wrodzonych wad rozwojowych niż monoterapia.

Nie należy nagle przerywać stosowania leków przeciwpadaczkowych ze względu na możliwość wystąpienia drgawek z odstawienia i poważnych powikłań u matki i dziecka.

Karmienie piersią

Zonisamid jest wydzielany z mlekiem w stężeniu podobnym do stężenia w osoczu matki. Należy zdecydować o przerwaniu karmienia piersią lub odstawieniu (wstrzymaniu) podawania produktu Zonegran. Ze względu na długi okres retencji zonisamidu w organizmie karmienie piersią można podjąć na nowo nie wcześniej niż po upływie jednego miesiąca po zakończeniu leczenia zonisamidem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak, ponieważ niektórzy pacjenci mogą odczuwać senność lub trudności z koncentracją, szczególnie w początkowej fazie leczenia bądź po zwiększeniu dawki, należy ich pouczyć, aby zachowali ostrożność podczas czynności wymagających skupienia uwagi, np. prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zonegran podawano ponad 1200 pacjentom uczestniczącym w badaniach klinicznych; ponad 400 spośród nich otrzymywało Zonegran przez co najmniej 1 rok. Ponadto zgromadzono liczne dane po wprowadzeniu leku na rynek w Japonii w roku 1989 i w USA w roku 2000.

Należy pamiętać, że produkt Zonegran zawiera pochodną benzizoksazolu z grupą sulfonamidową. Stosowanie produktów leczniczych zawierających grupę sulfonamidową może wiązać się z ciężkimi reakcjami niepożądanymi o podłożu immunologicznym obejmującymi wysypki, reakcje alergiczne i ciężkie zaburzenia hematologiczne, włączając niedokrwistość aplastyczną; tego rodzaju reakcje mogą w bardzo rzadkich przypadkach prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.4).

W kontrolowanych badaniach naukowych dotyczących terapii wspomagającej stwierdzono, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nadmierna senność, zawroty głowy i jadłowstręt. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Zonegran na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu na rynek. Wartości częstości występowania podano zgodnie z następującym schematem:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często	$\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Rzadko	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Bardzo rzadko	$< 1/10\ 000$
Nie znana	nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie płuc Zakażenia układu moczowego	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Podbiegnięcia krwawe		Agranulocytoza Niedokrwistość aplastyczna Leukocytoza Leukopenia Powiększenie węzłów chłonnych Pancytopenia Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość		Zespół nadwrażliwości polekowej Wysypka polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnymi

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt		Hipokaliemia	Kwasica metaboliczna Nerkowa kwasica cewkowa
Zaburzenia psychiczne	Pobudzenie Drażliwość Stany splątania Depresja	Labilność nastroju Zaburzenia lękowe Bezsennałość Zaburzenia psychotyczne	Złość Agresja Myśli samobójcze Próby samobójcze	Omamy
Zaburzenia układu nerwowego	Ataksja Zawroty głowy Zaburzenia pamięci Senność	Spowolnienie umysłowe (bradyfrenia) Zaburzenia uwagi Oczopląs Parestezje Zaburzenia mowy Drżenia mięśniowe	Drgawki	Niepamięć Śpiączka Duże napady padaczkowe Zespół miasteniczny Złośliwy zespół neuroleptyczny Stan padaczkowy
Zaburzenia oka	Podwójne widzenie			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Duszność Aspiracyjne zapalenie płuc Zaburzenia oddechowe
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha Zaparcia Biegunka Niestrawność Nudności	Wymioty	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zapalenie pęcherzyka żółciowego Kamica żółciowa	Uszkodzenie komórek wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd		Brak pocenia Rumień wielopostaciowy Zespół Stevensa Johnsona Martwica toksyczno-rozplywna naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Kamica nerkowa	Kamień w drogach moczowych	Wodonercze Niewydolność nerek Nieprawidłowe wyniki badań moczu

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie Objawy grypopodobne Gorączka Obrzęk obwodowy		
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów	Zmniejszenie masy ciała		Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				Udar cieplny

Poza opisanymi działaniami niepożądanymi w grupie osób otrzymujących Zonegran wystąpiły sporadyczne przypadki nagłych niewyjaśnionych zgonów pacjentów chorych na padaczkę (*Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients*, SUDEP).

Dodatkowe informacje na temat szczególnych grup pacjentów

Zbiorcza analiza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u 95 pacjentów w podeszłym wieku wykazała względnie większą częstość zgłoszeń obrzęku obwodowego i świądu w tej grupie pacjentów w porównaniu do populacji pacjentów dorosłych.

Z analizy po wprowadzeniu do obrotu wynika większa częstość następujących zdarzeń u pacjentów w wieku 65 lat i starszych w porównaniu z populacją ogólną: zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i zespół nadwrażliwości polekowej (DIHS).

4.9 Przedawkowanie

Odnotowano przypadkowe lub zamierzone przedawkowanie u pacjentów dorosłych i dzieci. W niektórych przypadkach przedawkowanie przebiegało bez objawów klinicznych, szczególnie jeśli niezwłocznie wywołano wymioty oraz wykonano płukanie żołądka. W innych przypadkach po przedawkowaniu stwierdzono objawy, np. senność, nudności, zapalenie błony śluzowej żołądka, oczopląs, drgawki kloniczne mięśni, śpiączkę, bradykardię, zmniejszenie wydolności nerek, niedociśnienie tętnicze i depresję oddechową. U jednego pacjenta po około 31 godzinach od przedawkowania produktu Zonegran oraz klonazepamem odnotowano bardzo duże stężenie zonisamidu w osoczu (100,1 µg/ml), śpiączkę i depresję oddechową; jednak po pięciu dniach pacjent odzyskał przytomność oraz nie stwierdzono trwałych następstw.

Leczenie

Nie istnieją swoiste antidota przeznaczone do stosowania w razie przedawkowania produktu Zonegran. W przypadku podejrzenia niedawnego przedawkowania może być wskazane opróżnienie żołądka przez płukanie lub wywołanie wymiotów, po właściwym zabezpieczeniu drożności dróg oddechowych. Zaleca się leczenie wspomagające oraz częste monitorowanie parametrów życiowych i skrupulatną obserwację. Ze względu na długi okres półtrwania eliminacji działanie zonisamidu może

się utrzymywać długotrwale. Nie prowadzono formalnych badań hemodializy po przedawkowaniu. Niemniej jednak, ponieważ u pacjenta z zaburzeniem czynności nerek po hemodializie stwierdzono zmniejszenie stężenia zonisamidu w osoczu, można rozważać hemodializę w przypadku przedawkowania, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX15

Zonisamid jest pochodną benzizoksazolu. Jest to lek o działaniu przeciwpadaczkowym wykazujący słabą aktywność anhidrazy węglanowej w warunkach *in vitro*. Struktura chemiczna leku nie wykazuje podobieństwa do struktury innych leków przeciwpadaczkowych.

Skuteczność kliniczna

W 4 badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby przez okres do 24 tygodni, z dawkowaniem raz lub dwa razy na dobę, wykazano skuteczność produktu Zonegran. Wyniki badań wskazują, że średnie zmniejszenie częstości napadów częściowych zależy od wielkości dawki — podtrzymanie skuteczności uzyskuje się po zastosowaniu dawek 300-500 mg na dobę.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Aktywność przeciwdrgawkową zonisamidu oceniano w różnorodnych układach doświadczalnych z zastosowaniem wielu gatunków zwierząt, u których występowały napady indukowane lub wrodzone. Wyniki tych badań wskazują, że zonisamid charakteryzuje się szerokim spektrum przeciwpadaczkowym. Zonisamid zapobiega wystąpieniu napadów po zastosowaniu wstrząsu elektrycznego o maksymalnej energii, hamuje szerzenie się napadów, w tym rozprzestrzenianie się napadów z kory mózgowej do struktur podkorowych, oraz hamuje aktywność ognisk padaczkowych. W przeciwieństwie do fenytoiny i karbamazepiny zonisamid wykazuje bardziej wybiórcze działanie wobec ognisk napadowych w korze mózgowej.

Mechanizm działania

Mechanizm działania nie został w pełni wyjaśniony, niemniej jednak uważa się, że zonisamid działa na zależne od potencjału elektrycznego kanały sodowe oraz wapniowe, powodując przerwanie wyładowań neuronalnych i ograniczając rozprzestrzenianie wyładowań napadowych oraz przerywając następczą aktywność padaczkową. Zonisamid wykazuje również działanie modulacyjne na proces hamowania neuronalnego w układzie GABA-ergicznym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym zonisamid ulega wchłanianiu niemal całkowicie. W większości przypadków maksymalne stężenie w surowicy lub osoczu występuje w ciągu 2-5 godzin od podania. Uważa się, że efekt pierwszego przejścia nie ma znaczenia dla metabolizmu leku. Ocenia się, że biodostępność bezwzględna wynosi około 100%. Wprawdzie pokarmy nie wpływają na biodostępność zonisamidu, jednak mogą opóźnić osiągnięcie maksymalnego stężenia w osoczu lub surowicy.

Wartości AUC i C_{max} zonisamidu zwiększają się prawie liniowo po podaniu pojedynczej dawki w zakresie 100-800 mg i po podaniu wielokrotnym dawek w zakresie 100-400 mg raz na dobę. Zwiększenie tych wartości w stanie stacjonarnym było nieco większe od spodziewanego na podstawie dawki, prawdopodobnie na skutek wysyceniowego wiązania zonisamidu przez erytrocyty. Stan stacjonarny jest osiągany w ciągu 13 dni. Po pojedynczej dawce obserwowano kumulację trochę większą niż spodziewana.

Dystrybucja leku

Zonisamid wiąże się w 40-50% z ludzkimi białkami osocza. W badaniach *in vitro* wykazano, że proces wiązania nie ulega zmianie pod wpływem różnorodnych produktów leczniczych o działaniu przeciwpadaczkowym (np. fenytoiny, fenobarbitalu, karbamazepiny oraz walproinianu sodu). Pozorna objętość dystrybucji u dorosłych wynosi około 1,1-1,7 l/kg mc., co wskazuje na rozległy proces dystrybucji zonisamidu w tkankach. Stosunek erytrocyty:osocze wynosi około 15 w przypadku małych stężeń i około 3 w przypadku większych stężeń.

Metabolizm

Zonisamid jest metabolizowany głównie na drodze redukcyjnego rozkładu pierścienia benzizoksazolowego macierzystego leku przez enzym CYP3A4 z wytworzeniem 2-sulfamoiiloacetylofenolu (SMAP), a także przez N-acetylację. Poza tym lek macierzysty i SMAP mogą podlegać glukuronizacji. Metabolity niewykrywalne w osoczu nie mają aktywności przeciwdrgawkowej. Nie istnieją dowody świadczące o autoindukcji metabolizmu przez zonisamid.

Eliminacja

Pozorny klirens zonisamidu w stanie stacjonarnym po podaniu doustnym wynosi około 0,70 l/h, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 60 godzin w przypadku braku związków powodujących indukcję izoenzymu CYP3A4. Okres półtrwania eliminacji jest niezależny od dawki i nie ulega modyfikacji w przypadku wielokrotnego dawkowania. Wahania stężeń w surowicy lub osoczu w ciągu okresu dawkowania są niewielkie (<30%). Wydalanie metabolitów zonisamidu i niezmiennego leku zachodzi głównie z moczem. Klirens nerkowy niezmiennego zonisamidu jest względnie mały i wynosi około 3,5 ml/min; około 15-30% dawki jest wydalane w postaci niezmiennionej.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek stwierdzono dodatnią korelację klirensu kreatyniny i klirensu nerkowego zonisamidu stosowanego w pojedynczych dawkach. U osób z klirensiem kreatyniny <20 ml/min stwierdzano zwiększenie pola powierzchni pod krzywą stężenia zonisamidu w osoczu o 35% (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby. Nie przeprowadzono wyczerpujących badań właściwości farmakokinetycznych zonisamidu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Osoby w podeszłym wieku. Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic parametrów farmakokinetycznych między pacjentami młodymi (21-40 lat) i w podeszłym wieku (65-75 lat).

Dzieci i młodzież (5-18 lat). Ograniczone dane sugerują, że parametry farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży, u których dawkowanie w stanie stacjonarnym wynosi 1, 7 lub 12 mg/kg mc., otrzymujących produkt w dawkach podzielonych, są podobne do wartości obserwowanych u osób dorosłych (po uwzględnieniu masy ciała).

Inne parametry

Nie ustalono wyraźnego związku między dawką, stężeniem i reakcją organizmu dla produktu Zonegran. Na podstawie porównania stężenia leku po przyjęciu takich samych dawek wydaje się, że u osób o większej masie ciała występowały mniejsze stężenia stacjonarne w surowicy, jednak nasilenie tego efektu jest prawdopodobnie stosunkowo niewielkie. Wiek ≥ 12 lat oraz płeć (po uwzględnieniu masy ciała) nie wpływają w widoczny sposób na działanie zonisamidu u pacjentów z padaczką w okresie stosowania stałej dawki leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na psach, po ekspozycji podobnej jak stosowana w warunkach klinicznych, stwierdzono zmiany morfologiczne wątroby (powiększenie, zmianę zabarwienia na ciemnobrązowe, powiększenie hepatocytów umiarkowanego stopnia z obecnością ciałek blaszkowatych ułożonych koncentrycznie w cytoplazmie oraz wakuolizację cytoplazmy), świadczące o wzmożeniu metabolizmu. W badaniach klinicznych nie obserwowano podobnych zmian.

Nie stwierdzono potencjału genotoksycznego ani kancerogennego zonisamidu.

Zonisamid podawany w okresie organogenezy w dawkach, które w osoczu samic osiągały poziom mniejszy lub równy poziomowi terapeutycznemu u ludzi, powodował zaburzenia rozwojowe u myszy, szczurów i psów oraz śmierć zarodków u małp.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna
Uwodorniony olej roślinny
Sodu laurylosiarczan

Skład otoczki kapsułki

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Czerwień Allura AC (E129)
Żółcień pomarańczowa FCF (E110)
Szelak
Glikol propylenowy
Potasu wodorotlenek
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PCV/PVDC/aluminium, opakowania zawierające 28, 56, 84, 98 i 196 kapsułek twardych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eisai Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire AL10 9SN
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/307/006
EU/1/04/307/004

EU/1/04/307/011
EU/1/04/307/007
EU/1/04/307/008

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	10/03/2005
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:	10/03/2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zonegran 25 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 25 mg zonisamidu.

Substancja pomocnicza: 0,75 mg aspartamu (E951) na tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej.

Zonegran 25 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są w kolorze białym lub prawie białym, okrągłe, z wytłoczoną mocą tabletki („25”).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Zonegran jest wskazany w leczeniu wspomagającym u dorosłych pacjentów z napadami częściowymi przechodzącymi lub nieprzechodzącymi w napady uogólnione.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby dorosłe

Zonegran należy dodawać do aktualnie stosowanego leczenia, a dawkę dostosować do uzyskania pożądanego efektu klinicznego. Wykazano skuteczność dawkowania 300 mg do 500 mg na dobę. Niemniej jednak w niektórych przypadkach, szczególnie u pacjentów nieleczonych produktami indukującymi izoenzym CYP3A4, można uzyskać odpowiedź kliniczną stosując mniejsze dawki.

Zalecana początkowa dawka wynosi 50 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych. Po zakończeniu pierwszego tygodnia leczenia można zwiększyć dawkę do 100 mg na dobę, a następnie w odstępach tygodniowych zwiększać dawkę etapowo, maksymalnie o 100 mg.

W przypadku pacjentów nieleczonych produktami powodującymi indukcję izoenzymu CYP3A4 i pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby należy rozważyć zwiększanie dawek w odstępach dwutygodniowych (patrz punkt 4.5).

Po dostosowaniu dawki Zonegran można stosować raz na dobę lub dwa razy na dobę.

Osoby w podeszłym wieku

Ponieważ informacje dotyczące stosowania produktu Zonegran u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie pacjentów należących do tej grupy wiekowej. Lekarze przepisujący lek powinni również uwzględnić profil bezpieczeństwa produktu Zonegran (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Zonegran u dzieci i młodzieży. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Jako że dane dotyczące pacjentów z zaburzeniem czynności nerek są ograniczone, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy pacjentów; może być konieczne dostosowywanie dawek w dłuższych odstępach czasu. Zonisamid i jego metabolity są wydalone przez nerki, dlatego należy przerwać stosowanie leku u pacjentów, u których wystąpi ostra niewydolność nerek lub istotne klinicznie utrzymujące się zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek stwierdzono korelację klirensu kreatyniny i klirensu nerkowego zonisamidu podawanego w pojedynczych dawkach. U osób z klirensem kreatyniny <20 ml/min stwierdzano zwiększenie pola pod krzywą stężenia zonisamidu w osoczu o 35%.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Ponieważ nie prowadzono badań u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Podczas leczenia pacjentów z niewydolnością wątroby o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym należy zachować ostrożność. W takich przypadkach może być konieczne dostosowanie dawek w dłuższych odstępach czasu.

Odstawienie zonisamidu

Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia produktem Zonegran, należy stopniowo zmniejszać dawkę. W badaniach klinicznych zmniejszano dawki o 100 mg tygodniowo, jednocześnie modyfikując dawkowanie innych leków przeciwpadaczkowych.

Sposób podawania

Produkt Zonegran tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są przeznaczone do podawania doustnego.

Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej produktu Zonegran należy umieścić w jamie ustnej, na języku, gdzie ulegnie ona szybkiemu rozpadowi w ślinie. Usunięcie z ust nienaruszonej tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej jest trudne. Ponieważ tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej jest wrażliwa na wilgoć, należy przyjąć ją natychmiast po otwarciu blistra. Tabletkę może być przyjmowana z popiciem płynem lub bez.

Wpływ pokarmów

Produkt Zonegran można przyjmować z posiłkami lub między posiłkami (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub sulfonamidy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W związku z leczeniem produktem Zonegran występują ciężkie wysypki, w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona.

Należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu Zonegran u pacjentów, u których wystąpiła niewyjaśniona wysypka. Należy poddać ścisłej obserwacji wszystkich pacjentów, u których wystąpi

wysypka podczas przyjmowania produktu Zonegran, zwracając szczególną uwagę na pacjentów otrzymujących jednocześnie przeciwpadaczkowe produkty lecznicze, mogące również wywoływać wysypki skórne.

Zgodnie z aktualnymi zasadami praktyki klinicznej zaprzestanie stosowania produktu Zonegran u pacjentów z padaczką wymaga stopniowej redukcji dawki w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia napadów w trakcie odstawiania leku. Istnieją jedynie niepełne dane dotyczące odstawiania leków przeciwpadaczkowych stosowanych z produktem Zonegran w ustabilizowanej terapii skojarzonej i rozpoczynania monoterapii produktem Zonegran. Dlatego należy zachować ostrożność podczas odstawiania przeciwpadaczkowych produktów leczniczych stosowanych jednocześnie z zonisamidem.

Zonegran jest pochodną benzizoksazolu, zawierającą grupę sulfonamidową. Silne reakcje niepożądane o podłożu immunologicznym, związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających grupę sulfonamidową, obejmują wysypkę, reakcje alergiczne i ciężkie zaburzenia hematologiczne, w tym niedokrwistość aplastyczną; w bardzo rzadkich przypadkach tego rodzaju reakcje mogą prowadzić do zgonu.

Opisywano przypadki agranulocytozy, trombocytopenii, leukopenii, niedokrwistości aplastycznej, pancytopenii i leukocytozy. Brak wystarczających danych umożliwiających ocenę ewentualnego związku między wielkością dawki i czasem trwania leczenia w podobnych przypadkach.

Donoszono o występowaniu myśli i zachowań samobójczych u pacjentów przyjmujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze z różnych wskazań. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań oceniających przeciwpadaczkowe produkty lecznicze wykazała również niewielki wzrost ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm leżący u podstaw tego zjawiska nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości wzrostu ryzyka pod wpływem produktu Zonegran.

Z tego względu należy obserwować pacjentów pod kątem oznak myśli i zachowań samobójczych, a także rozważyć odpowiednie leczenie. Powinno się doradzać pacjentom (i ich opiekunom), aby zwracali się o pomoc medyczną, jeśli pojawią się oznaki myśli lub zachowań samobójczych

Opisywano występowanie kamieni nerkowych u pacjentów leczonych zonisamidem. Należy zachować ostrożność, stosując produkt Zonegran u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka kamicy nerkowej — np. jeśli doszło do tworzenia kamieni w przeszłości lub stwierdzono kamice nerkową i hiperkalciurię w wywiadzie rodzinnym. W takich przypadkach może istnieć zwiększone ryzyko powstawania kamieni nerkowych z towarzyszącymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, np. kolką nerkową, bólem w okolicy nerek lub w okolicy lędźwiowej. Zwiększone ryzyko może również dotyczyć pacjentów przyjmujących inne leki zwiększające ryzyko kamicy nerkowej. Zwiększenie ilości przyjmowanych płynów i oddawanego moczu może zmniejszać prawdopodobieństwo tworzenia kamieni, szczególnie u osób z grupy zwiększonego ryzyka.

Leczenie produktem Zonegran wiąże się z występowaniem kwasicy metabolicznej z hiperchloremią i bez luki anionowej (zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy poniżej dolnej granicy wartości prawidłowych bez przewlekłej zasadowicy oddechowej). Ta metaboliczna kwasica wynika ze zwiększonego wydalania wodorowęglanów z moczem na skutek hamowania anhidrazy węglanowej przez zonisamid. Tego rodzaju zaburzenia elektrolitowe ujawniono w badaniach klinicznych produktu Zonegran z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz w obserwacjach postmarketingowych. Na ogół kwasicę metaboliczną stwierdza się we wczesnej fazie leczenia zonisamidem, choć może również wystąpić w innych okresach kuracji. Zwykle dochodzi do niewielkiego lub umiarkowanego zmniejszenia stężenia wodorowęglanów (średnie zmniejszenie wynosi ok. 3,5 mEq/l u dorosłych otrzymujących dobową dawkę 300 mg); większe spadki występują rzadziej. Ten efekt leczenia zonisamidem może się pogłębiać, jeśli wystąpią zaburzenia lub stosowane są metody leczenia predysponujące do kwasicy (np. choroba nerek, ciężkie zaburzenia oddychania, stan padaczkowy, biegunka, leczenie chirurgiczne, dieta ketogeniczna lub określone produkty lecznicze).

Ryzyko kwasicy metabolicznej w następstwie stosowania zonisamidu może być większe i poważniejsze u młodych pacjentów. U pacjentów leczonych zonisamidem obciążonych zwiększonym ryzykiem kwasicy metabolicznej lub jej powikłań oraz pacjentów z objawami wskazującymi na kwasicę metaboliczną należy regularnie badać stężenie wodorowęglanów w surowicy. Jeśli wystąpi utrzymująca się kwasica metaboliczna, z uwagi na możliwość wystąpienia osteopenii, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia produktem Zonegran (przeprowadzone stopniowo). Jeśli podjęta zostanie decyzja o kontynuowaniu stosowania produktu Zonegran mimo uporczywej kwasicy, należy rozważyć podawanie leków alkalizujących.

Ze względu na brak danych pozwalających jednoznacznie wykluczyć możliwość interakcji farmakodynamicznych, należy zachować ostrożność, stosując Zonegran u pacjentów otrzymujących jednocześnie inhibitory anhidrazy węglanowej, np. topiramatu (patrz punkt 4.5).

Głównie u dzieci i młodzieży opisywano zmniejszone pocenie się oraz zwiększenie temperatury ciała; w niektórych przypadkach rozpoznano udar cieplny wymagający hospitalizacji. Większość przypadków wystąpiła w okresach ciepłej pogody. Należy uprzedzić pacjentów i opiekunów, by zwracali uwagę na właściwe nawodnienie i unikali narażenia na zbyt wysokie temperatury. Należy zachować ostrożność, planując stosowanie produktu Zonegran z innymi lekami zwiększającymi ryzyko zaburzeń homeostazy cieplnej, np. z inhibitorami anhidrazy węglanowej i produktami leczniczymi o działaniu cholinolitycznym.

U pacjentów stosujących Zonegran, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia trzustki, należy monitorować aktywności lipazy i amylazy trzustkowej. Jeżeli wystąpią jawne objawy zapalenia trzustki bez innej uchwytnej przyczyny, należy rozważyć zakończenie podawania produktu Zonegran oraz rozpocząć odpowiednie leczenie.

U pacjentów otrzymujących Zonegran, u których wystąpią silne bóle mięśni i (lub) osłabienie (z gorączką lub gorączki), zaleca się oznaczenie markerów uszkodzenia mięśni, w tym aktywności fosfokinazy kreatynowej oraz aldolazy w surowicy. W razie zwiększonej aktywności tych enzymów i braku innych uchwytnej przyczyn, takich jak uraz lub napady typu grand mal, należy rozważyć zakończenie podawania produktu Zonegran oraz rozpoczęcie odpowiedniego leczenia.

Podczas leczenia produktem Zonegran oraz przez jeden miesiąc po jego zakończeniu kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.6). Lekarze prowadzący leczenie produktem Zonegran powinni w miarę możliwości zweryfikować, czy pacjentka stosuje właściwą metodę zapobiegania ciąży, analizując trafność doboru doustnego środka antykoncepcyjnego lub dawek składników doustnego środka antykoncepcyjnego w odniesieniu do stanu klinicznego danej pacjentki.

Ponieważ wyniki badań klinicznych pacjentów o masie ciała mniejszej niż 40 kg są niepełne, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy pacjentów.

Zonegran może powodować utratę masy ciała. Jeżeli u pacjentów otrzymujących lek dochodzi do zmniejszenia masy ciała lub występuje niedowaga, można rozważyć stosowanie dodatków żywieniowych bądź zwiększenie spożycia pokarmów. Jeżeli dojdzie do znacznej niepożądanego utraty masy ciała, należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu Zonegran.

Produkt Zonegran, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej zawiera słodzik nazywany aspartamem (E951), który jest źródłem fenyloalaniny i może być szkodliwy dla pacjentów z fenylketonurią.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ produktu Zonegran na enzymy układu cytochromu P-450

W badaniach mikrosomów ludzkiej wątroby w warunkach *in vitro* wykazano brak hamowania lub niewielkie (<25%) hamowanie aktywności izoenzymów cytochromu P-450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4), gdy stężenie zonisamidu było co najmniej dwukrotnie większe niż

istotne klinicznie stężenie niezwiązanego leku w surowicy. Tak więc można przyjąć, że Zonegran nie wpływa na parametry farmakokinetyczne innych produktów leczniczych za pośrednictwem układu cytochromu P-450, co wykazano w warunkach *in vivo*, w badaniach karbamazepiny, fenytoiny, etynyloestradiolu i dezypraminy.

Możliwy wpływ produktu Zonegran na działanie innych produktów leczniczych

Produkty lecznicze przeciwpadaczkowe

U pacjentów z padaczką podawanie produktu Zonegran po osiągnięciu stężenia stacjonarnego tego leku we krwi nie powodowało istotnego klinicznie oddziaływania farmakokinetycznego na karbamazepinę, lamotryginę, fenytoinę ani walproinian sodu.

Doustne środki antykoncepcyjne

W badaniach klinicznych obejmujących zdrowe ochotniczki podawanie produktu Zonegran po osiągnięciu stężenia stacjonarnego tego leku we krwi nie wpływało na stężenie w surowicy etynyloestradiolu ani noretysteronu, wchodzących w skład złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

Inhibitory anhidrazy węglanowej

Należy zachować ostrożność u pacjentów podczas stosowania produktu Zonegran równocześnie z inhibitorami anhidrazy węglanowej, takimi jak topiramata, ponieważ dostępne niepełne dane nie pozwalają wykluczyć interakcji farmakodynamicznych (patrz punkt 4.4).

Substrat glikoproteiny P (P-gp)

W badaniu *in vitro* wykazano, że zonisamid jest słabym inhibitorem P-gp (produkt genu MDR1); wartość stężenia hamującego IC₅₀ wynosi 267 µmol/l. Zatem zonisamid może teoretycznie wpływać na farmakokinetykę substancji będących substratami P-gp. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania lub przerywania leczenia zonisamidem bądź zmiany dawki zonisamidu u pacjentów otrzymujących także inne produkty lecznicze, które są substratami P-gp (np. digoksyna, chinidyna).

Możliwy wpływ produktów leczniczych na Zonegran

W badaniach klinicznych nie stwierdzono, by leczenie skojarzone przy użyciu lamotryginy wpływało na parametry farmakokinetyczne zonisamidu. Ponieważ jednoczesne stosowanie produktu Zonegran i innych produktów leczniczych indukujących kamieć moczową może zwiększać ryzyko powstania kamieni nerkowych, należy unikać leczenia skojarzonego przy użyciu tych grup produktów leczniczych.

Zonisamid jest częściowo metabolizowany przez enzym CYP3A4 (rozkład redukcyjny) oraz dodatkowo przez N-acetylotransferazy i przez sprzęganie z kwasem glukuronowym. Dlatego związki, które mogą indukować lub hamować aktywność tych enzymów mogą wpływać na właściwości farmakokinetyczne zonisamidu.

- Indukcja enzymatyczna. U pacjentów z padaczką, otrzymujących produkty indukujące izoenzym CYP3A4, np. fenytoinę, karbamazepinę i fenobarbital, ekspozycja na zonisamid jest mniejsza. Nie wydaje się, by ten efekt był istotny klinicznie w przypadkach dołączenia zonisamidu do stosowanego już schematu leczenia. Niemniej jednak, jeżeli do schematu leczenia dodaje się, odstawia lub modyfikuje dawkę leków przeciwpadaczkowych powodujących indukcję izoenzymu CYP3A4 bądź innych leków, może być konieczna modyfikacja dawki produktu Zonegran. Ryfampicyna jest silnym induktorem izoenzymu CYP3A4. Jeżeli zachodzi konieczność terapii skojarzonej, należy prowadzić ściśle monitorowanie stanu pacjenta i zmodyfikować dawkę produktu Zonegran oraz innych substratów izoenzymu CYP3A4.
- Inhibicja izoenzymu CYP3A4. Na podstawie danych klinicznych uważa się, że znane swoiste lub nieswoiste inhibitory izoenzymu CYP3A4 nie wywierają istotnego efektu klinicznego na farmakokinetyczne parametry ekspozycji na zonisamid. Nie stwierdzono istotnego klinicznie

wpływu ketokonazolu (400 mg/dobę) ani cymetydyny (1200 mg/dobę) po osiągnięciu stężenia stacjonarnego we krwi na parametry farmakokinetyczne zonisamidu podawanego w jednej dawce zdrowym ochotnikom. Tak więc w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Zonegran i inhibitorów izoenzymu CYP3A4 zwykle nie ma konieczności modyfikacji dawkowania produktu Zonegran.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie metody antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Zonegran i przez jeden miesiąc po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Zonegran u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozród (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Nie wolno stosować produktu Zonegran w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne w opinii lekarza, leczenie należy prowadzić jedynie wtedy, kiedy uzna się, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu. Jeżeli pacjentka planuje ciążę, należy zweryfikować konieczność stosowania leczenia przeciwpadaczkowego. Zaleca się staranne monitorowanie stanu kobiet otrzymujących Zonegran.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny otrzymać specjalistyczną poradę umożliwiającą wybór odpowiedniej metody leczenia podczas ciąży, a także otrzymać specjalistyczne informacje na temat możliwego wpływu produktu Zonegran na płód. Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić z pacjentką rozmowę na temat bilansu zagrożeń i korzyści. Ryzyko wad wrodzonych jest 2-3-krotnie większe u dzieci matek otrzymujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze. Najczęściej opisuje się rozszczep podniebienia, wady rozwojowe układu sercowo-naczyniowego oraz cewy nerwowej. Skojarzone leczenie przeciwpadaczkowe może być związane z większym ryzykiem wrodzonych wad rozwojowych niż monoterapia.

Nie należy nagle przerywać stosowania leków przeciwpadaczkowych ze względu na możliwość wystąpienia drgawek z odstawienia i poważnych powikłań u matki i dziecka.

Karmienie piersią

Zonisamid jest wydzielany z mlekiem w stężeniu podobnym do stężenia w osoczu matki. Należy zdecydować o przerwaniu karmienia piersią lub odstawieniu (wstrzymaniu) podawania produktu Zonegran. Ze względu na długi okres retencji zonisamidu w organizmie karmienie piersią można podjąć na nowo nie wcześniej niż po upływie jednego miesiąca po zakończeniu leczenia zonisamidem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak ponieważ niektórzy pacjenci mogą odczuwać senność lub trudności z koncentracją, szczególnie w początkowej fazie leczenia bądź po zwiększeniu dawki, należy ich pouczyć, aby zachowali ostrożność podczas czynności wymagających skupienia uwagi, np. prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zonegran podawano ponad 1200 pacjentom uczestniczącym w badaniach klinicznych; ponad 400 spośród nich otrzymywało Zonegran przez co najmniej 1 rok. Ponadto zgromadzono liczne dane po wprowadzeniu leku na rynek w Japonii od roku 1989 i w USA od roku 2000.

Należy pamiętać, że produkt Zonegran zawiera pochodną benzizoksazolu z grupą sulfonamidową. Stosowanie produktów leczniczych zawierających grupę sulfonamidową może wiązać się z ciężkimi reakcjami niepożądanymi o podłożu immunologicznym obejmującymi wysypki, reakcje alergiczne i ciężkie zaburzenia hematologiczne, włączając niedokrwistość aplastyczną; tego rodzaju reakcje mogą w bardzo rzadkich przypadkach prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.4).

W kontrolowanych badaniach naukowych dotyczących terapii wspomagającej stwierdzono, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nadmierna senność, zawroty głowy i jadłowstręt. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Zonegran na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu na rynek. Wartości częstości występowania podano zgodnie z następującym schematem:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często	$\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Rzadko	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Bardzo rzadko	$< 1/10\ 000$
Nieznana	nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie płuc Zakażenia układu moczowego	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Podbiegnięcia krwawe		Agranulocytoza Niedokrwistość aplastyczna Leukocytoza Leukopenia Powiększenie węzłów chłonnych Pancytopenia Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość		Zespół nadwrażliwości polekowej Wysypka polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnymi
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt		Hipokaliemia	Kwasica metaboliczna Nerkowa kwasica cewkowa

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	Pobudzenie Drażliwość Stany splątania Depresja	Labilność nastroju Zaburzenia lękowe Bezsennałość Zaburzenia psychiatryczne	Złość Agresja Myśli samobójcze Próby samobójcze	Omamy
Zaburzenia układu nerwowego	Ataksja Zawroty głowy Zaburzenia pamięci Senność	Spowolnienie umysłowe (bradyfrenia) Zaburzenia uwagi Oczopląs Parestezje Zaburzenia mowy Drżenia mięśniowe	Drgawki	Niepamięć Śpiączka Duże napady padaczkowe Zespół miasteniczny Złośliwy zespół neuroleptyczny Stan padaczkowy
Zaburzenia oka	Podwójne widzenie			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Duszność Aspiracyjne zapalenie płuc Zaburzenia oddechowe
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha Zaparcia Biegunka Niestrawność Nudności	Wymioty	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zapalenie pęcherzyka żółciowego Kamica żółciowa	Uszkodzenie komórek wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd		Brak pocenia Rumień wielopostaciowy Zespół Stevensa Johnsona Martwica toksyczno-rozpływna naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Kamica nerkowa	Kamień w drogach moczowych	Wodonercze Niewydolność nerek Nieprawidłowe wyniki badań moczu

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie Objawy grypopodobne Gorączka Obrzęk obwodowy		
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów	Zmniejszenie masy ciała		Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				Udar cieplny

Poza opisanymi działaniami niepożądanymi w grupie osób otrzymujących Zonegran wystąpiły sporadyczne przypadki nagłych niewyjaśnionych zgonów pacjentów chorych na padaczkę (*Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients*, SUDEP).

Dodatkowe informacje na temat szczególnych grup pacjentów

Zbiorcza analiza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u 95 pacjentów w podeszłym wieku wykazała względnie większą częstość zgłoszeń obrzęku obwodowego i świądu w tej grupie pacjentów w porównaniu do populacji pacjentów dorosłych.

Z analizy po wprowadzeniu do obrotu wynika większa częstość następujących zdarzeń u pacjentów w wieku 65 lat i starszych w porównaniu z populacją ogólną: zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i zespół nadwrażliwości polekowej (DIHS).

4.9 Przedawkowanie

Odnotowano przypadkowe lub zamierzone przedawkowanie u pacjentów dorosłych i dzieci. W niektórych przypadkach przedawkowanie przebiegało bez objawów klinicznych, szczególnie jeśli niezwłocznie wywołano wymioty oraz wykonano płukanie żołądka. W innych przypadkach po przedawkowaniu stwierdzono objawy, np. senność, nudności, zapalenie błony śluzowej żołądka, oczopląs, drgawki kloniczne mięśni, śpiączkę, bradykardię, zmniejszenie wydolności nerek, niedociśnienie tętnicze i depresję oddechową. U jednego pacjenta po około 31 godzinach od przedawkowania produktu Zonegran oraz klonazepamu odnotowano bardzo duże stężenie zonisamidu w osoczu (100,1 µg/ml), śpiączkę i depresję oddechową; jednak po pięciu dniach pacjent odzyskał przytomność oraz nie stwierdzono trwałych następstw.

Leczenie

Nie istnieją swoiste antidota przeznaczone do stosowania w razie przedawkowania produktu Zonegran. W przypadku podejrzenia niedawnego przedawkowania może być wskazane opróżnienie żołądka przez płukanie lub wywołanie wymiotów, po właściwym zabezpieczeniu drożności dróg oddechowych. Zaleca się leczenie wspomagające oraz częste monitorowanie parametrów życiowych i skrupulatną obserwację. Ze względu na długi okres półtrwania eliminacji działanie zonisamidu może

się utrzymywać długotrwale. Nie prowadzono formalnych badań hemodializy po przedawkowaniu. Niemniej jednak, ponieważ u pacjenta z zaburzeniem czynności nerek po hemodializie stwierdzono zmniejszenie stężenia zonisamidu w osoczu, można rozważać hemodializę w przypadku przedawkowania, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX15

Zonisamid jest pochodną benzizoksazolu. Jest to lek o działaniu przeciwpadaczkowym wykazujący słabą aktywność anhidrazy węglanowej w warunkach *in vitro*. Struktura chemiczna leku nie wykazuje podobieństwa do struktury innych leków przeciwpadaczkowych.

Skuteczność kliniczna

W 4 badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby przez okres do 24 tygodni, z dawkowaniem raz lub dwa razy na dobę, wykazano skuteczność produktu Zonegran. Wyniki badań wskazują, że średnie zmniejszenie częstości napadów częściowych zależy od wielkości dawki — podtrzymanie skuteczności uzyskuje się po zastosowaniu dawek 300-500 mg na dobę.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Aktywność przeciwdrgawkową zonisamidu oceniano w różnorodnych układach doświadczalnych z zastosowaniem wielu gatunków zwierząt, u których występowały napady indukowane lub wrodzone. Wyniki tych badań wskazują, że zonisamid charakteryzuje się szerokim spektrum przeciwpadaczkowym. Zonisamid zapobiega wystąpieniu napadów po zastosowaniu wstrząsu elektrycznego o maksymalnej energii, hamuje szerzenie się napadów, w tym rozprzestrzenianie się napadów z kory mózgowej do struktur podkorowych, oraz hamuje aktywność ognisk padaczkowych. W przeciwieństwie do fenytoiny i karbamazepiny zonisamid wykazuje bardziej wybiórcze działanie wobec ognisk napadowych w korze mózgowej.

Mechanizm działania

Mechanizm działania nie został w pełni wyjaśniony, niemniej jednak uważa się, że zonisamid działa na zależne od potencjału elektrycznego kanały sodowe oraz wapniowe, powodując przerwanie wyładowań neuronalnych i ograniczając rozprzestrzenianie wyładowań napadowych oraz przerywając następczą aktywność padaczkową. Zonisamid wykazuje również działanie modulacyjne na proces hamowania neuronalnego w układzie GABA-ergicznym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt Zonegran, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważny w stosunku do zonisamidu w twardych kapsułkach i charakteryzuje się zbliżoną szybkością i stopniem wchłaniania. Produkt Zonegran, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej może stanowić alternatywę dla produktu Zonegran kapsułki, twarde.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym zonisamid ulega wchłanianiu niemal całkowicie. W większości przypadków maksymalne stężenie w surowicy lub osoczu występuje w ciągu 2-5 godzin od podania. Uważa się, że efekt pierwszego przejścia nie ma znaczenia dla metabolizmu leku. Ocenia się, że biodostępność bezwzględna wynosi około 100%. Wprawdzie pokarmy nie wpływają na biodostępność zonisamidu, jednak mogą opóźnić osiągnięcie maksymalnego stężenia w osoczu lub surowicy.

Wartości AUC i $C_{\max}$ zonisamidu zwiększają się prawie liniowo po podaniu pojedynczej dawki w zakresie 100-800 mg i po podaniu wielokrotnym dawek w zakresie 100-400 mg raz na dobę. Zwiększenie tych wartości w stanie stacjonarnym było nieco większe od spodziewanego na podstawie dawki, prawdopodobnie na skutek wysyceniowego wiązania zonisamidu przez erytrocyty. Stan stacjonarny jest osiągany w ciągu 13 dni. Po pojedynczej dawce obserwowano kumulację trochę większą niż spodziewana.

Dystrybucja leku

Zonisamid wiąże się w 40-50% z ludzkimi białkami osocza. W badaniach *in vitro* wykazano, że proces wiązania nie ulega zmianie pod wpływem różnorodnych produktów leczniczych o działaniu przeciwpadaczkowym (np. fenytoiny, fenobarbitalu, karbamazepiny oraz walproinianu sodu). Pozorna objętość dystrybucji u dorosłych wynosi około 1,1-1,7 l/kg mc., co wskazuje na rozległy proces dystrybucji zonisamidu w tkankach. Stosunek erytrocyty:osocze wynosi około 15 w przypadku małych stężeń i około 3 w przypadku większych stężeń.

Metabolizm

Zonisamid jest metabolizowany głównie na drodze redukcyjnego rozkładu pierścienia benzizoksazolowego macierzystego leku przez enzym CYP3A4 z wytworzeniem 2-sulfamoiloacetylofenolu (SMAP), a także przez N-acetylację. Poza tym lek macierzysty i SMAP mogą podlegać glukuronizacji. Metabolity niewykrywalne w osoczu nie mają aktywności przeciwdrgawkowej. Nie istnieją dowody świadczące o autoindukcji metabolizmu przez zonisamid.

Eliminacja

Pozorny klirens zonisamidu w stanie stacjonarnym po podaniu doustnym wynosi około 0,70 l/h, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 60 godzin w przypadku braku związków powodujących indukcję izoenzymu CYP3A4. Okres półtrwania eliminacji jest niezależny od dawki i nie ulega modyfikacji w przypadku wielokrotnego dawkowania. Wahanie stężeń w surowicy lub osoczu w ciągu okresu dawkowania są niewielkie (<30%). Wydalanie metabolitów zonisamidu i niezmiennego leku zachodzi głównie z moczem. Klirens nerkowy niezmiennego zonisamidu jest względnie mały i wynosi około 3,5 ml/min; około 15-30% dawki jest wydalone w postaci niezmiennionej.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek stwierdzono dodatnią korelację klirensu kreatyniny i klirensu nerkowego zonisamidu stosowanego w pojedynczych dawkach. U osób z klirensiem kreatyniny <20 ml/min stwierdzano zwiększenie pola powierzchni pod krzywą stężenia zonisamidu w osoczu o 35% (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby. Nie przeprowadzono wyczerpujących badań właściwości farmakokinetycznych zonisamidu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Osoby w podeszłym wieku. Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic parametrów farmakokinetycznych między pacjentami młodymi (21-40 lat) i w podeszłym wieku (65-75 lat).

Dzieci i młodzież (5-18 lat). Ograniczone dane sugerują, że parametry farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży, u których dawkowanie w stanie stacjonarnym wynosi 1, 7 lub 12 mg/kg mc., otrzymujących produkt w dawkach podzielonych, są podobne do wartości obserwowanych u osób dorosłych (po uwzględnieniu masy ciała).

Inne parametry

Nie ustalono wyraźnego związku między dawką, stężeniem i reakcją organizmu dla produktu Zonegran. Na podstawie porównania stężenia leku po przyjęciu takich samych dawek wydaje się, że u

osób o większej masie ciała występowały mniejsze stężenia stacjonarne w surowicy, jednak nasilenie tego efektu jest prawdopodobnie stosunkowo niewielkie. Wiek ≥ 12 lat oraz płeć (po uwzględnieniu masy ciała) nie wpływają w widoczny sposób na działanie zonisamidu u pacjentów z padaczką w okresie stosowania stałej dawki leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na psach, po ekspozycji podobnej jak stosowana w warunkach klinicznych, stwierdzono zmiany morfologiczne wątroby (powiększenie, zmianę zabarwienia na ciemnobrązowe, powiększenie hepatocytów umiarkowanego stopnia z obecnością ciałek blaszkowatych ułożonych koncentrycznie w cytoplazmie oraz wakuolizację cytoplazmy), świadczące o wzmożeniu metabolizmu. W badaniach klinicznych nie obserwowano podobnych zmian.

Nie stwierdzono potencjału genotoksycznego ani kancerogennego zonisamidu.

Zonisamid podawany w okresie organogenezy w dawkach, które w osoczu samic osiągały poziom mniejszy lub równy poziomowi terapeutycznemu u ludzi, powodował zaburzenia rozwojowe u myszy, szczurów i psów oraz śmierć zarodków u małp.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Żelatyna rybia
Mannitol (E421)
Aspartam (E951)
Aromat pomarańczowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kształtowane na zimno blistry aluminiowe typu AAB, składające się z tworzącej blister laminowanej folii aluminiowo-polimerowej oraz zamykającej go folii aluminiowo-polimerowo-papierowej. Opakowanie zawiera 14 lub 28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

Po otwarciu blistra: tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej jest wrażliwa na wilgoć, dlatego należy ją przyjąć natychmiast po otwarciu blistra.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eisai Limited
European Knowledge Centre,
Mosquito Way,
Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/307/014
EU/1/04/307/015

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	10/03/2005
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:	10/03/2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zonegran 50 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 50 mg zonisamidu.

Substancja pomocnicza: 1,5 mg aspartamu (E951) na tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej.

Zonegran 50 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są w kolorze białym lub prawie białym, okrągłe, z wytłoczoną mocą tabletki („50”).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Zonegran jest wskazany w leczeniu wspomagającym u dorosłych pacjentów z napadami częściowymi przechodzącymi lub nieprzechodzącymi w napady uogólnione.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby dorosłe

Zonegran należy dodawać do aktualnie stosowanego leczenia, a dawkę dostosować do uzyskania pożądanego efektu klinicznego. Wykazano skuteczność dawkowania 300 mg do 500 mg na dobę. Niemniej jednak w niektórych przypadkach, szczególnie u pacjentów nieleczonych produktami indukującymi izoenzym CYP3A4, można uzyskać odpowiedź kliniczną stosując mniejsze dawki.

Zalecana początkowa dawka wynosi 50 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych. Po zakończeniu pierwszego tygodnia leczenia można zwiększyć dawkę do 100 mg na dobę, a następnie w odstępach tygodniowych zwiększać dawkę etapowo, maksymalnie o 100 mg.

W przypadku pacjentów nieleczonych produktami powodującymi indukcję izoenzymu CYP3A4 i pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby należy rozważyć zwiększanie dawek w odstępach dwutygodniowych (patrz punkt 4.5).

Po dostosowaniu dawki Zonegran można stosować raz na dobę lub dwa razy na dobę.

Osoby w podeszłym wieku

Ponieważ informacje dotyczące stosowania produktu Zonegran u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie pacjentów należących do tej grupy wiekowej. Lekarze przepisujący lek powinni również uwzględnić profil bezpieczeństwa produktu Zonegran (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Zonegran u dzieci i młodzieży. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Jako że dane dotyczące pacjentów z zaburzeniem czynności nerek są ograniczone, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy pacjentów; może być konieczne dostosowywanie dawek w dłuższych odstępach czasu. Zonisamid i jego metabolity są wydalone przez nerki, dlatego należy przerwać stosowanie leku u pacjentów, u których wystąpi ostra niewydolność nerek lub istotne klinicznie utrzymujące się zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek stwierdzono korelację klirensu kreatyniny i klirensu nerkowego zonisamidu podawanego w pojedynczych dawkach. U osób z klirensem kreatyniny <20 ml/min stwierdzano zwiększenie pola pod krzywą stężenia zonisamidu w osoczu o 35%.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Ponieważ nie prowadzono badań u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Podczas leczenia pacjentów z niewydolnością wątroby o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym należy zachować ostrożność. W takich przypadkach może być konieczne dostosowanie dawek w dłuższych odstępach czasu.

Odstawienie zonisamidu

Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia produktem Zonegran, należy stopniowo zmniejszać dawkę. W badaniach klinicznych zmniejszano dawki o 100 mg tygodniowo, jednocześnie modyfikując dawkowanie innych leków przeciwpadaczkowych.

Sposób podawania

Produkt Zonegran tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są przeznaczone do podawania doustnego.

Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej produktu Zonegran należy umieścić w jamie ustnej, na języku, gdzie ulegnie ona szybkiemu rozpadowi w ślinie. Usunięcie z ust nienaruszonej tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej jest trudne. Ponieważ tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej jest wrażliwa na wilgoć, należy przyjąć ją natychmiast po otwarciu blistra. Tabletkę może być przyjmowana z popiciem płynem lub bez.

Wpływ pokarmów

Produkt Zonegran można przyjmować z posiłkami lub między posiłkami (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub sulfonamidy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W związku z leczeniem produktem Zonegran występują ciężkie wysypki, w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona.

Należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu Zonegran u pacjentów, u których wystąpiła niewyjaśniona wysypka. Należy poddać ścisłej obserwacji wszystkich pacjentów, u których wystąpi

wysypka podczas przyjmowania produktu Zonegran, zwracając szczególną uwagę na pacjentów otrzymujących jednocześnie przeciwpadaczkowe produkty lecznicze, mogące również wywoływać wysypki skórne.

Zgodnie z aktualnymi zasadami praktyki klinicznej zaprzestanie stosowania produktu Zonegran u pacjentów z padaczką wymaga stopniowej redukcji dawki w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia napadów w trakcie odstawiania leku. Istnieją jedynie niepełne dane dotyczące odstawiania leków przeciwpadaczkowych stosowanych z produktem Zonegran w ustabilizowanej terapii skojarzonej i rozpoczynania monoterapii produktem Zonegran. Dlatego należy zachować ostrożność podczas odstawiania przeciwpadaczkowych produktów leczniczych stosowanych jednocześnie z zonisamidem.

Zonegran jest pochodną benzizoksazolu, zawierającą grupę sulfonamidową. Silne reakcje niepożądane o podłożu immunologicznym, związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających grupę sulfonamidową, obejmują wysypkę, reakcje alergiczne i ciężkie zaburzenia hematologiczne, w tym niedokrwistość aplastyczną; w bardzo rzadkich przypadkach tego rodzaju reakcje mogą prowadzić do zgonu.

Opisywano przypadki agranulocytozy, trombocytopenii, leukopenii, niedokrwistości aplastycznej, pancytopenii i leukocytozy. Brak wystarczających danych umożliwiających ocenę ewentualnego związku między wielkością dawki i czasem trwania leczenia w podobnych przypadkach.

Donoszono o występowaniu myśli i zachowań samobójczych u pacjentów przyjmujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze z różnych wskazań. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań oceniających przeciwpadaczkowe produkty lecznicze wykazała również niewielki wzrost ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm leżący u podstaw tego zjawiska nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości wzrostu ryzyka pod wpływem produktu Zonegran.

Z tego względu należy obserwować pacjentów pod kątem oznak myśli i zachowań samobójczych, a także rozważyć odpowiednie leczenie. Powinno się doradzać pacjentom (i ich opiekunom), aby zwracali się o pomoc medyczną, jeśli pojawią się oznaki myśli lub zachowań samobójczych

Opisywano występowanie kamieni nerkowych u pacjentów leczonych zonisamidem. Należy zachować ostrożność, stosując produkt Zonegran u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka kamicy nerkowej — np. jeśli doszło do tworzenia kamieni w przeszłości lub stwierdzono kamice nerkową i hiperkalcurię w wywiadzie rodzinnym. W takich przypadkach może istnieć zwiększone ryzyko powstawania kamieni nerkowych z towarzyszącymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, np. kolką nerkową, bólem w okolicy nerek lub w okolicy lędźwiowej. Zwiększone ryzyko może również dotyczyć pacjentów przyjmujących inne leki zwiększające ryzyko kamicy nerkowej. Zwiększenie ilości przyjmowanych płynów i oddawanego moczu może zmniejszać prawdopodobieństwo tworzenia kamieni, szczególnie u osób z grupy zwiększonego ryzyka.

Leczenie produktem Zonegran wiąże się z występowaniem kwasicy metabolicznej z hiperchloremią i bez luki anionowej (zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy poniżej dolnej granicy wartości prawidłowych bez przewlekłej zasadowicy oddechowej). Ta metaboliczna kwasica wynika ze zwiększonego wydalania wodorowęglanów z moczem na skutek hamowania anhidrazy węglanowej przez zonisamid. Tego rodzaju zaburzenia elektrolitowe ujawniono w badaniach klinicznych produktu Zonegran z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz w obserwacjach postmarketingowych. Na ogół kwasicę metaboliczną stwierdza się we wczesnej fazie leczenia zonisamidem, choć może również wystąpić w innych okresach kuracji. Zwykle dochodzi do niewielkiego lub umiarkowanego zmniejszenia stężenia wodorowęglanów (średnie zmniejszenie wynosi ok. 3,5 mEq/l u dorosłych otrzymujących dobową dawkę 300 mg); większe spadki występują rzadziej. Ten efekt leczenia zonisamidem może się pogłębiać, jeśli wystąpią zaburzenia lub stosowane są metody leczenia predysponujące do kwasicy (np. choroba nerek, ciężkie zaburzenia oddychania, stan padaczkowy, biegunka, leczenie chirurgiczne, dieta ketogeniczna lub określone produkty lecznicze).

Ryzyko kwasicy metabolicznej w następstwie stosowania zonisamidu może być większe i poważniejsze u młodych pacjentów. U pacjentów leczonych zonisamidem obciążonych zwiększonym ryzykiem kwasicy metabolicznej lub jej powikłań oraz pacjentów z objawami wskazującymi na kwasicę metaboliczną należy regularnie badać stężenie wodorowęglanów w surowicy. Jeśli wystąpi utrzymująca się kwasica metaboliczna, z uwagi na możliwość wystąpienia osteopenii, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia produktem Zonegran (przeprowadzone stopniowo). Jeśli podjęta zostanie decyzja o kontynuowaniu stosowania produktu Zonegran mimo uporczywej kwasicy, należy rozważyć podawanie leków alkalizujących.

Ze względu na brak danych pozwalających jednoznacznie wykluczyć możliwość interakcji farmakodynamicznych, należy zachować ostrożność, stosując Zonegran u pacjentów otrzymujących jednocześnie inhibitory anhidrazy węglanowej, np. topiramatu (patrz punkt 4.5).

Głównie u dzieci i młodzieży opisywano zmniejszone pocenie się oraz zwiększenie temperatury ciała; w niektórych przypadkach rozpoznano udar cieplny wymagający hospitalizacji. Większość przypadków wystąpiła w okresach ciepłej pogody. Należy uprzedzić pacjentów i opiekunów, by zwracali uwagę na właściwe nawodnienie i unikali narażenia na zbyt wysokie temperatury. Należy zachować ostrożność, planując stosowanie produktu Zonegran z innymi lekami zwiększającymi ryzyko zaburzeń homeostazy cieplnej, np. z inhibitorami anhidrazy węglanowej i produktami leczniczymi o działaniu cholinolitycznym.

U pacjentów stosujących Zonegran, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia trzustki, należy monitorować aktywności lipazy i amylazy trzustkowej. Jeżeli wystąpią jawne objawy zapalenia trzustki bez innej uchwytnej przyczyny, należy rozważyć zakończenie podawania produktu Zonegran oraz rozpocząć odpowiednie leczenie.

U pacjentów otrzymujących Zonegran, u których wystąpią silne bóle mięśni i (lub) osłabienie (z gorączką lub gorączki), zaleca się oznaczenie markerów uszkodzenia mięśni, w tym aktywności fosfokinazy kreatynowej oraz aldolazy w surowicy. W razie zwiększonej aktywności tych enzymów i braku innych uchwytnej przyczyn, takich jak uraz lub napady typu grand mal, należy rozważyć zakończenie podawania produktu Zonegran oraz rozpoczęcie odpowiedniego leczenia.

Podczas leczenia produktem Zonegran oraz przez jeden miesiąc po jego zakończeniu kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.6). Lekarze prowadzący leczenie produktem Zonegran powinni w miarę możliwości zweryfikować, czy pacjentka stosuje właściwą metodę zapobiegania ciąży, analizując trafność doboru doustnego środka antykoncepcyjnego lub dawek składników doustnego środka antykoncepcyjnego w odniesieniu do stanu klinicznego danej pacjentki.

Ponieważ wyniki badań klinicznych pacjentów o masie ciała mniejszej niż 40 kg są niepełne, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy pacjentów.

Zonegran może powodować utratę masy ciała. Jeżeli u pacjentów otrzymujących lek dochodzi do zmniejszenia masy ciała lub występuje niedowaga, można rozważyć stosowanie dodatków żywieniowych bądź zwiększenie spożycia pokarmów. Jeżeli dojdzie do znacznej niepożądanego utraty masy ciała, należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu Zonegran.

Produkt Zonegran, tabletki ulegające rozpadowi w jamie, ustnej zawiera słodzik nazywany aspartamem (E951), który jest źródłem fenyloalaniny i może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ produktu Zonegran na enzymy układu cytochromu P-450

W badaniach mikrosomów ludzkiej wątroby w warunkach *in vitro* wykazano brak hamowania lub niewielkie (<25%) hamowanie aktywności izoenzymów cytochromu P-450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8,

2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4), gdy stężenie zonisamidu było co najmniej dwukrotnie większe niż istotne klinicznie stężenie niezwiązanego leku w surowicy. Tak więc można przyjąć, że Zonegran nie wpływa na parametry farmakokinetyczne innych produktów leczniczych za pośrednictwem układu cytochromu P-450, co wykazano w warunkach *in vivo*, w badaniach karbamazepiny, fenytoiny, etynyloestradiolu i dezypraminy.

Możliwy wpływ produktu Zonegran na działanie innych produktów leczniczych

Produkty lecznicze przeciwpadaczkowe

U pacjentów z padaczką podawanie produktu Zonegran po osiągnięciu stężenia stacjonarnego tego leku we krwi nie powodowało istotnego klinicznie oddziaływania farmakokinetycznego na karbamazepinę, lamotryginę, fenytoinę ani walproinian sodu.

Doustne środki antykoncepcyjne

W badaniach klinicznych obejmujących zdrowe ochotniczki podawanie produktu Zonegran po osiągnięciu stężenia stacjonarnego tego leku we krwi nie wpływało na stężenie w surowicy etynyloestradiolu ani noretysteronu, wchodzących w skład złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

Inhibitory anhidrazy węglanowej

Należy zachować ostrożność u pacjentów podczas stosowania produktu Zonegran równocześnie z inhibitorami anhidrazy węglanowej, takimi jak topiramát, ponieważ dostępne niepełne dane nie pozwalają wykluczyć interakcji farmakodynamicznych (patrz punkt 4.4).

Substrat glikoproteiny P (P-gp)

W badaniu *in vitro* wykazano, że zonisamid jest słabym inhibitorem P-gp (produkt genu MDR1); wartość stężenia hamującego IC₅₀ wynosi 267 µmol/l. Zatem zonisamid może teoretycznie wpływać na farmakokinetykę substancji będących substratami P-gp. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania lub przerywania leczenia zonisamidem bądź zmiany dawki zonisamidu u pacjentów otrzymujących także inne produkty lecznicze, które są substratami P-gp (np. digoksyna, chinidyna).

Możliwy wpływ produktów leczniczych na Zonegran

W badaniach klinicznych nie stwierdzono, by leczenie skojarzone przy użyciu lamotryginy wpływało na parametry farmakokinetyczne zonisamidu. Ponieważ jednoczesne stosowanie produktu Zonegran i innych produktów leczniczych indukujących kamieć moczową może zwiększać ryzyko powstania kamieni nerkowych, należy unikać leczenia skojarzonego przy użyciu tych grup produktów leczniczych.

Zonisamid jest częściowo metabolizowany przez enzym CYP3A4 (rozkład redukcyjny) oraz dodatkowo przez N-acetylotransferazy i przez sprzęganie z kwasem glukuronowym. Dlatego związki, które mogą indukować lub hamować aktywność tych enzymów mogą wpływać na właściwości farmakokinetyczne zonisamidu.

- Indukcja enzymatyczna. U pacjentów z padaczką, otrzymujących produkty indukujące izoenzym CYP3A4, np. fenytoinę, karbamazepinę i fenobarbital, ekspozycja na zonisamid jest mniejsza. Nie wydaje się, by ten efekt był istotny klinicznie w przypadkach dołączenia zonisamidu do stosowanego już schematu leczenia. Niemniej jednak, jeżeli do schematu leczenia dodaje się, odstawia lub modyfikuje dawkę leków przeciwpadaczkowych powodujących indukcję izoenzymu CYP3A4 bądź innych leków, może być konieczna modyfikacja dawki produktu Zonegran. Ryfampicyna jest silnym induktorem izoenzymu CYP3A4. Jeżeli zachodzi konieczność terapii skojarzonej, należy prowadzić ściśle monitorowanie stanu pacjenta i zmodyfikować dawkę produktu Zonegran oraz innych substratów izoenzymu CYP3A4.
- Inhibicja izoenzymu CYP3A4. Na podstawie danych klinicznych uważa się, że znane swoiste lub nieswoiste inhibitory izoenzymu CYP3A4 nie wywierają istotnego efektu klinicznego na

farmakokinetyczne parametry ekspozycji na zonisamid. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu ketokonazolu (400 mg/dobę) ani cymetydyny (1200 mg/dobę) po osiągnięciu stężenia stacjonarnego we krwi na parametry farmakokinetyczne zonisamidu podawanego w jednej dawce zdrowym ochotnikom. Tak więc w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Zonegran i inhibitorów izoenzymu CYP3A4 zwykle nie ma konieczności modyfikacji dawkowania produktu Zonegran.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie metody antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Zonegran i przez jeden miesiąc po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Zonegran u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozród (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Nie wolno stosować produktu Zonegran w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne w opinii lekarza, leczenie należy prowadzić jedynie wtedy, kiedy uzna się, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu. Jeżeli pacjentka planuje ciążę, należy zweryfikować konieczność stosowania leczenia przeciwpadaczkowego. Zaleca się staranne monitorowanie stanu kobiet otrzymujących Zonegran.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny otrzymać specjalistyczną poradę umożliwiającą wybór odpowiedniej metody leczenia podczas ciąży, a także otrzymać specjalistyczne informacje na temat możliwego wpływu produktu Zonegran na płód. Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić z pacjentką rozmowę na temat bilansu zagrożeń i korzyści. Ryzyko wad wrodzonych jest 2-3-krotnie większe u dzieci matek otrzymujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze. Najczęściej opisuje się rozszczep podniebienia, wady rozwojowe układu sercowo-naczyniowego oraz cewy nerwowej. Skojarzone leczenie przeciwpadaczkowe może być związane z większym ryzykiem wrodzonych wad rozwojowych niż monoterapia.

Nie należy nagle przerywać stosowania leków przeciwpadaczkowych ze względu na możliwość wystąpienia drgawek z odstawienia i poważnych powikłań u matki i dziecka.

Karmienie piersią

Zonisamid jest wydzielany z mlekiem w stężeniu podobnym do stężenia w osoczu matki. Należy zdecydować o przerwaniu karmienia piersią lub odstawieniu (wstrzymaniu) podawania produktu Zonegran. Ze względu na długi okres retencji zonisamidu w organizmie karmienie piersią można podjąć na nowo nie wcześniej niż po upływie jednego miesiąca po zakończeniu leczenia zonisamidem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak ponieważ niektórzy pacjenci mogą odczuwać senność lub trudności z koncentracją, szczególnie w początkowej fazie leczenia bądź po zwiększeniu dawki, należy ich pouczyć, aby zachowali ostrożność podczas czynności wymagających skupienia uwagi, np. prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zonegran podawano ponad 1200 pacjentom uczestniczącym w badaniach klinicznych; ponad 400 spośród nich otrzymywało Zonegran przez co najmniej 1 rok. Ponadto zgromadzono liczne dane po wprowadzeniu leku na rynek w Japonii od roku 1989 i w USA od roku 2000.

Należy pamiętać, że produkt Zonegran zawiera pochodną benzizoksazolu z grupą sulfonamidową. Stosowanie produktów leczniczych zawierających grupę sulfonamidową może wiązać się z ciężkimi reakcjami niepożądanymi o podłożu immunologicznym obejmującymi wysypki, reakcje alergiczne i ciężkie zaburzenia hematologiczne, włączając niedokrwistość aplastyczną; tego rodzaju reakcje mogą w bardzo rzadkich przypadkach prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.4).

W kontrolowanych badaniach naukowych dotyczących terapii wspomagającej stwierdzono, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nadmierna senność, zawroty głowy i jadłowstręt. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Zonegran na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu na rynek. Wartości częstości występowania podano zgodnie z następującym schematem:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często	$\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Rzadko	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Bardzo rzadko	$< 1/10\ 000$
Nieznana	nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie płuc Zakażenia układu moczowego	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Podbiegnięcia krwawe		Agranulocytoza Niedokrwistość aplastyczna Leukocytoza Leukopenia Powiększenie węzłów chłonnych Pancytopenia Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość		Zespół nadwrażliwości polekowej Wysypka polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnymi
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt		Hipokaliemia	Kwasica metaboliczna Nerkowa kwasica cewkowa

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	Pobudzenie Drażliwość Stany splątania Depresja	Labilność nastroju Zaburzenia lękowe Bezsenna Zaburzenia psychiatryczne	Złość Agresja Myśli samobójcze Próby samobójcze	Omamy
Zaburzenia układu nerwowego	Ataksja Zawroty głowy Zaburzenia pamięci Senność	Spowolnienie umysłowe (bradyfrenia) Zaburzenia uwagi Oczopląs Parestezje Zaburzenia mowy Drżenia mięśniowe	Drgawki	Niepamięć Śpiączka Duże napady padaczkowe Zespół miasteniczny Złośliwy zespół neuroleptyczny Stan padaczkowy
Zaburzenia oka	Podwójne widzenie			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Duszność Aspiracyjne zapalenie płuc Zaburzenia oddechowe
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha Zaparcia Biegunka Niestrawność Nudności	Wymioty	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zapalenie pęcherzyka żółciowego Kamica żółciowa	Uszkodzenie komórek wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd		Brak pocenia Rumień wielopostaciowy Zespół Stevensa Johnsona Martwica toksyczno-rozpływna naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Kamica nerkowa	Kamień w drogach moczowych	Wodonercze Niewydolność nerek Nieprawidłowe wyniki badań moczu

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie Objawy grypopodobne Gorączka Obrzęk obwodowy		
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów	Zmniejszenie masy ciała		Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				Udar cieplny

Poza opisanymi działaniami niepożądanymi w grupie osób otrzymujących Zonegran wystąpiły sporadyczne przypadki nagłych niewyjaśnionych zgonów pacjentów chorych na padaczkę (*Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients*, SUDEP).

Dodatkowe informacje na temat szczególnych grup pacjentów

Zbiorcza analiza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u 95 pacjentów w podeszłym wieku wykazała względnie większą częstość zgłoszeń obrzęku obwodowego i świądu w tej grupie pacjentów w porównaniu do populacji pacjentów dorosłych.

Z analizy po wprowadzeniu do obrotu wynika większa częstość następujących zdarzeń u pacjentów w wieku 65 lat i starszych w porównaniu z populacją ogólną: zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i zespół nadwrażliwości polekowej (DIHS).

4.9 Przedawkowanie

Odnotowano przypadkowe lub zamierzone przedawkowanie u pacjentów dorosłych i dzieci. W niektórych przypadkach przedawkowanie przebiegało bez objawów klinicznych, szczególnie jeśli niezwłocznie wywołano wymioty oraz wykonano płukanie żołądka. W innych przypadkach po przedawkowaniu stwierdzono objawy, np. senność, nudności, zapalenie błony śluzowej żołądka, oczopląs, drgawki kloniczne mięśni, śpiączkę, bradykardię, zmniejszenie wydolności nerek, niedociśnienie tętnicze i depresję oddechową. U jednego pacjenta po około 31 godzinach od przedawkowania produktu Zonegran oraz klonazepamem odnotowano bardzo duże stężenie zonisamidu w osoczu (100,1 µg/ml), śpiączkę i depresję oddechową; jednak po pięciu dniach pacjent odzyskał przytomność oraz nie stwierdzono trwałych następstw.

Leczenie

Nie istnieją swoiste antidota przeznaczone do stosowania w razie przedawkowania produktu Zonegran. W przypadku podejrzenia niedawnego przedawkowania może być wskazane opróżnienie żołądka przez płukanie lub wywołanie wymiotów, po właściwym zabezpieczeniu drożności dróg oddechowych. Zaleca się leczenie wspomagające oraz częste monitorowanie parametrów życiowych i skrupulatną obserwację. Ze względu na długi okres półtrwania eliminacji działanie zonisamidu może

się utrzymywać długotrwale. Nie prowadzono formalnych badań hemodializy po przedawkowaniu. Niemniej jednak, ponieważ u pacjenta z zaburzeniem czynności nerek po hemodializie stwierdzono zmniejszenie stężenia zonisamidu w osoczu, można rozważać hemodializę w przypadku przedawkowania, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX15

Zonisamid jest pochodną benzizoksazolu. Jest to lek o działaniu przeciwpadaczkowym wykazujący słabą aktywność anhidrazy węglanowej w warunkach *in vitro*. Struktura chemiczna leku nie wykazuje podobieństwa do struktury innych leków przeciwpadaczkowych.

Skuteczność kliniczna

W 4 badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby przez okres do 24 tygodni, z dawkowaniem raz lub dwa razy na dobę, wykazano skuteczność produktu Zonegran. Wyniki badań wskazują, że średnie zmniejszenie częstości napadów częściowych zależy od wielkości dawki — podtrzymanie skuteczności uzyskuje się po zastosowaniu dawek 300-500 mg na dobę.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Aktywność przeciwdrgawkową zonisamidu oceniano w różnorodnych układach doświadczalnych z zastosowaniem wielu gatunków zwierząt, u których występowały napady indukowane lub wrodzone. Wyniki tych badań wskazują, że zonisamid charakteryzuje się szerokim spektrum przeciwpadaczkowym. Zonisamid zapobiega wystąpieniu napadów po zastosowaniu wstrząsu elektrycznego o maksymalnej energii, hamuje szerzenie się napadów, w tym rozprzestrzenianie się napadów z kory mózgowej do struktur podkorowych, oraz hamuje aktywność ognisk padaczkowych. W przeciwieństwie do fenytoiny i karbamazepiny zonisamid wykazuje bardziej wybiórcze działanie wobec ognisk napadowych w korze mózgowej.

Mechanizm działania

Mechanizm działania nie został w pełni wyjaśniony, niemniej jednak uważa się, że zonisamid działa na zależne od potencjału elektrycznego kanały sodowe oraz wapniowe, powodując przerwanie wyładowań neuronalnych i ograniczając rozprzestrzenianie wyładowań napadowych oraz przerywając następczą aktywność padaczkową. Zonisamid wykazuje również działanie modulacyjne na proces hamowania neuronalnego w układzie GABA-ergicznym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt Zonegran, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważny w stosunku do zonisamidu w twardych kapsułkach i charakteryzuje się zbliżoną szybkością i stopniem wchłaniania. Produkt Zonegran, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej może stanowić alternatywę dla produktu Zonegran kapsułki, twarde.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym zonisamid ulega wchłanianiu niemal całkowicie. W większości przypadków maksymalne stężenie w surowicy lub osoczu występuje w ciągu 2-5 godzin od podania. Uważa się, że efekt pierwszego przejścia nie ma znaczenia dla metabolizmu leku. Ocenia się, że biodostępność bezwzględna wynosi około 100%. Wprawdzie pokarmy nie wpływają na biodostępność zonisamidu, jednak mogą opóźnić osiągnięcie maksymalnego stężenia w osoczu lub surowicy.

Wartości AUC i $C_{\max}$ zonisamidu zwiększają się prawie liniowo po podaniu pojedynczej dawki w zakresie 100-800 mg i po podaniu wielokrotnym dawek w zakresie 100-400 mg raz na dobę. Zwiększenie tych wartości w stanie stacjonarnym było nieco większe od spodziewanego na podstawie dawki, prawdopodobnie na skutek wysyceniowego wiązania zonisamidu przez erytrocyty. Stan stacjonarny jest osiągany w ciągu 13 dni. Po pojedynczej dawce obserwowano kumulację trochę większą niż spodziewana.

Dystrybucja leku

Zonisamid wiąże się w 40-50% z ludzkimi białkami osocza. W badaniach *in vitro* wykazano, że proces wiązania nie ulega zmianie pod wpływem różnorodnych produktów leczniczych o działaniu przeciwpadaczkowym (np. fenytoiny, fenobarbitalu, karbamazepiny oraz walproinianu sodu). Pozorna objętość dystrybucji u dorosłych wynosi około 1,1-1,7 l/kg mc., co wskazuje na rozległy proces dystrybucji zonisamidu w tkankach. Stosunek erytrocyty: osocze wynosi około 15 w przypadku małych stężeń i około 3 w przypadku większych stężeń.

Metabolizm

Zonisamid jest metabolizowany głównie na drodze redukcyjnego rozkładu pierścienia benzizoksazolowego macierzystego leku przez enzym CYP3A4 z wytworzeniem 2-sulfamoiloacetylofenolu (SMAP), a także przez N-acetylację. Poza tym lek macierzysty i SMAP mogą podlegać glukuronizacji. Metabolity niewykrywalne w osoczu nie mają aktywności przeciwdrgawkowej. Nie istnieją dowody świadczące o autoindukcji metabolizmu przez zonisamid.

Eliminacja

Pozorny klirens zonisamidu w stanie stacjonarnym po podaniu doustnym wynosi około 0,70 l/h, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 60 godzin w przypadku braku związków powodujących indukcję izoenzymu CYP3A4. Okres półtrwania eliminacji jest niezależny od dawki i nie ulega modyfikacji w przypadku wielokrotnego dawkowania. Wahanie stężeń w surowicy lub osoczu w ciągu okresu dawkowania są niewielkie (<30%). Wydalanie metabolitów zonisamidu i niezmiennego leku zachodzi głównie z moczem. Klirens nerkowy niezmiennego zonisamidu jest względnie mały i wynosi około 3,5 ml/min; około 15-30% dawki jest wydalone w postaci niezmiennionej.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek stwierdzono dodatnią korelację klirensu kreatyniny i klirensu nerkowego zonisamidu stosowanego w pojedynczych dawkach. U osób z klirensiem kreatyniny <20 ml/min stwierdzano zwiększenie pola powierzchni pod krzywą stężenia zonisamidu w osoczu o 35% (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby. Nie przeprowadzono wyczerpujących badań właściwości farmakokinetycznych zonisamidu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Osoby w podeszłym wieku. Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic parametrów farmakokinetycznych między pacjentami młodymi (21-40 lat) i w podeszłym wieku (65-75 lat).

Dzieci i młodzież (5-18 lat). Ograniczone dane sugerują, że parametry farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży, u których dawkowanie w stanie stacjonarnym wynosi 1, 7 lub 12 mg/kg mc., otrzymujących produkt w dawkach podzielonych, są podobne do wartości obserwowanych u osób dorosłych (po uwzględnieniu masy ciała).

Inne parametry

Nie ustalono wyraźnego związku między dawką, stężeniem i reakcją organizmu dla produktu Zonegran. Na podstawie porównania stężenia leku po przyjęciu takich samych dawek wydaje się, że u

osób o większej masie ciała występowały mniejsze stężenia stacjonarne w surowicy, jednak nasilenie tego efektu jest prawdopodobnie stosunkowo niewielkie. Wiek ≥ 12 lat oraz płeć (po uwzględnieniu masy ciała) nie wpływają w widoczny sposób na działanie zonisamidu u pacjentów z padaczką w okresie stosowania stałej dawki leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na psach, po ekspozycji podobnej jak stosowana w warunkach klinicznych, stwierdzono zmiany morfologiczne wątroby (powiększenie, zmianę zabarwienia na ciemnobrązowe, powiększenie hepatocytów umiarkowanego stopnia z obecnością ciałek blaszkowatych ułożonych koncentrycznie w cytoplazmie oraz wakuolizację cytoplazmy), świadczące o wzmożeniu metabolizmu. W badaniach klinicznych nie obserwowano podobnych zmian.

Nie stwierdzono potencjału genotoksycznego ani kancerogennego zonisamidu.

Zonisamid podawany w okresie organogenezy w dawkach, które w osoczu samic osiągały poziom mniejszy lub równy poziomowi terapeutycznemu u ludzi, powodował zaburzenia rozwojowe u myszy, szczurów i psów oraz śmierć zarodków u małp.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Żelatyna rybia
Mannitol (E421)
Aspartam (E951)
Aromat pomarańczowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kształtowane na zimno blistry aluminiowe typu AAB, składające się z tworzącej blister laminowanej folii aluminiowo-polimerowej oraz zamykającej go folii aluminiowo-polimerowo-papierowej. Opakowanie zawiera 14 lub 28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

Po otwarciu blistra: tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej jest wrażliwa na wilgoć dlatego, należy ją przyjąć natychmiast po otwarciu blistra.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eisai Limited
European Knowledge Centre,
Mosquito Way,
Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/307/016
EU/1/04/307/017

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	10/03/2005
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:	10/03/2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zonegran 100 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 100 mg zonisamidu.

Substancja pomocnicza: 3 mg aspartamu (E951) na tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej.

Zonegran 100 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są w kolorze białym lub prawie białym, okrągłe, z wytłoczoną mocą tabletki („100”).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Zonegran jest wskazany w leczeniu wspomagającym u dorosłych pacjentów z napadami częściowymi przechodzącymi lub nieprzechodzącymi w napady uogólnione.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby dorosłe

Zonegran należy dodawać do aktualnie stosowanego leczenia, a dawkę dostosować do uzyskania pożądanego efektu klinicznego. Wykazano skuteczność dawkowania 300 mg do 500 mg na dobę. Niemniej jednak w niektórych przypadkach, szczególnie u pacjentów nieleczonych produktami indukującymi izoenzym CYP3A4, można uzyskać odpowiedź kliniczną stosując mniejsze dawki.

Zalecana początkowa dawka wynosi 50 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych. Po zakończeniu pierwszego tygodnia leczenia można zwiększyć dawkę do 100 mg na dobę, a następnie w odstępach tygodniowych zwiększać dawkę etapowo, maksymalnie o 100 mg.

W przypadku pacjentów nieleczonych produktami powodującymi indukcję izoenzymu CYP3A4 i pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby należy rozważyć zwiększanie dawek w odstępach dwutygodniowych (patrz punkt 4.5).

Po dostosowaniu dawki Zonegran można stosować raz na dobę lub dwa razy na dobę.

Osoby w podeszłym wieku

Ponieważ informacje dotyczące stosowania produktu Zonegran u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie pacjentów należących do tej grupy wiekowej. Lekarze przepisujący lek powinni również uwzględnić profil bezpieczeństwa produktu Zonegran (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Zonegran u dzieci i młodzieży. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Jako że dane dotyczące pacjentów z zaburzeniem czynności nerek są ograniczone, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy pacjentów; może być konieczne dostosowywanie dawek w dłuższych odstępach czasu. Zonisamid i jego metabolity są wydalone przez nerki, dlatego należy przerwać stosowanie leku u pacjentów, u których wystąpi ostra niewydolność nerek lub istotne klinicznie utrzymujące się zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek stwierdzono korelację klirensu kreatyniny i klirensu nerkowego zonisamidu podawanego w pojedynczych dawkach. U osób z klirensem kreatyniny <20 ml/min stwierdzano zwiększenie pola pod krzywą stężenia zonisamidu w osoczu o 35%.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Ponieważ nie prowadzono badań u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Podczas leczenia pacjentów z niewydolnością wątroby o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym należy zachować ostrożność. W takich przypadkach może być konieczne dostosowanie dawek w dłuższych odstępach czasu.

Odstawienie zonisamidu

Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia produktem Zonegran, należy stopniowo zmniejszać dawkę. W badaniach klinicznych zmniejszano dawki o 100 mg tygodniowo, jednocześnie modyfikując dawkowanie innych leków przeciwpadaczkowych.

Sposób podawania

Produkt Zonegran tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są przeznaczone do podawania doustnego.

Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej produktu Zonegran należy umieścić w jamie ustnej, na języku, gdzie ulegnie ona szybkiemu rozpadowi w ślinie. Usunięcie z ust nienaruszonej tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej jest trudne. Ponieważ tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej jest wrażliwa na wilgoć, należy przyjąć ją natychmiast po otwarciu blistra. Tabletkę może być przyjmowana z popiciem płynem lub bez.

Wpływ pokarmów

Produkt Zonegran można przyjmować z posiłkami lub między posiłkami (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub sulfonamidy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W związku z leczeniem produktem Zonegran występują ciężkie wysypki, w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona.

Należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu Zonegran u pacjentów, u których wystąpiła niewyjaśniona wysypka. Należy poddać ścisłej obserwacji wszystkich pacjentów, u których wystąpi

wysypka podczas przyjmowania produktu Zonegran, zwracając szczególną uwagę na pacjentów otrzymujących jednocześnie przeciwpadaczkowe produkty lecznicze, mogące również wywoływać wysypki skórne.

Zgodnie z aktualnymi zasadami praktyki klinicznej zaprzestanie stosowania produktu Zonegran u pacjentów z padaczką wymaga stopniowej redukcji dawki w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia napadów w trakcie odstawiania leku. Istnieją jedynie niepełne dane dotyczące odstawiania leków przeciwpadaczkowych stosowanych z produktem Zonegran w ustabilizowanej terapii skojarzonej i rozpoczynania monoterapii produktem Zonegran. Dlatego należy zachować ostrożność podczas odstawiania przeciwpadaczkowych produktów leczniczych stosowanych jednocześnie z zonisamidem.

Zonegran jest pochodną benzizoksazolu, zawierającą grupę sulfonamidową. Silne reakcje niepożądane o podłożu immunologicznym, związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających grupę sulfonamidową, obejmują wysypkę, reakcje alergiczne i ciężkie zaburzenia hematologiczne, w tym niedokrwistość aplastyczną; w bardzo rzadkich przypadkach tego rodzaju reakcje mogą prowadzić do zgonu.

Opisywano przypadki agranulocytozy, trombocytopenii, leukopenii, niedokrwistości aplastycznej, pancytopenii i leukocytozy. Brak wystarczających danych umożliwiających ocenę ewentualnego związku między wielkością dawki i czasem trwania leczenia w podobnych przypadkach.

Donoszono o występowaniu myśli i zachowań samobójczych u pacjentów przyjmujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze z różnych wskazań. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań oceniających przeciwpadaczkowe produkty lecznicze wykazała również niewielki wzrost ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm leżący u podstaw tego zjawiska nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości wzrostu ryzyka pod wpływem produktu Zonegran.

Z tego względu należy obserwować pacjentów pod kątem oznak myśli i zachowań samobójczych, a także rozważyć odpowiednie leczenie. Powinno się doradzać pacjentom (i ich opiekunom), aby zwracali się o pomoc medyczną, jeśli pojawią się oznaki myśli lub zachowań samobójczych

Opisywano występowanie kamieni nerkowych u pacjentów leczonych zonisamidem. Należy zachować ostrożność, stosując produkt Zonegran u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka kamicy nerkowej — np. jeśli doszło do tworzenia kamieni w przeszłości lub stwierdzono kamice nerkową i hiperkalciurię w wywiadzie rodzinnym. W takich przypadkach może istnieć zwiększone ryzyko powstawania kamieni nerkowych z towarzyszącymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, np. kolką nerkową, bólem w okolicy nerek lub w okolicy lędźwiowej. Zwiększone ryzyko może również dotyczyć pacjentów przyjmujących inne leki zwiększające ryzyko kamicy nerkowej. Zwiększenie ilości przyjmowanych płynów i oddawanego moczu może zmniejszać prawdopodobieństwo tworzenia kamieni, szczególnie u osób z grupy zwiększonego ryzyka.

Leczenie produktem Zonegran wiąże się z występowaniem kwasicy metabolicznej z hiperchloremią i bez luki anionowej (zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy poniżej dolnej granicy wartości prawidłowych bez przewlekłej zasadowicy oddechowej). Ta metaboliczna kwasica wynika ze zwiększonego wydalania wodorowęglanów z moczem na skutek hamowania anhidrazy węglanowej przez zonisamid. Tego rodzaju zaburzenia elektrolitowe ujawniono w badaniach klinicznych produktu Zonegran z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz w obserwacjach postmarketingowych. Na ogół kwasicę metaboliczną stwierdza się we wczesnej fazie leczenia zonisamidem, choć może również wystąpić w innych okresach kuracji. Zwykle dochodzi do niewielkiego lub umiarkowanego zmniejszenia stężenia wodorowęglanów (średnie zmniejszenie wynosi ok. 3,5 mEq/l u dorosłych otrzymujących dobową dawkę 300 mg); większe spadki występują rzadziej. Ten efekt leczenia zonisamidem może się pogłębiać, jeśli wystąpią zaburzenia lub stosowane są metody leczenia predysponujące do kwasicy (np. choroba nerek, ciężkie zaburzenia oddychania, stan padaczkowy, biegunka, leczenie chirurgiczne, dieta ketogeniczna lub określone produkty lecznicze).

Ryzyko kwasicy metabolicznej w następstwie stosowania zonisamidu może być większe i poważniejsze u młodych pacjentów. U pacjentów leczonych zonisamidem obciążonych zwiększonym ryzykiem kwasicy metabolicznej lub jej powikłań oraz pacjentów z objawami wskazującymi na kwasicę metaboliczną należy regularnie badać stężenie wodorowęglanów w surowicy. Jeśli wystąpi utrzymująca się kwasica metaboliczna, z uwagi na możliwość wystąpienia osteopenii, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia produktem Zonegran (przeprowadzone stopniowo). Jeśli podjęta zostanie decyzja o kontynuowaniu stosowania produktu Zonegran mimo uporczywej kwasicy, należy rozważyć podawanie leków alkalizujących.

Ze względu na brak danych pozwalających jednoznacznie wykluczyć możliwość interakcji farmakodynamicznych, należy zachować ostrożność, stosując Zonegran u pacjentów otrzymujących jednocześnie inhibitory anhidrazy węglanowej, np. topiramatu (patrz punkt 4.5).

Głównie u dzieci i młodzieży opisywano zmniejszone pocenie się oraz zwiększenie temperatury ciała; w niektórych przypadkach rozpoznano udar cieplny wymagający hospitalizacji. Większość przypadków wystąpiła w okresach ciepłej pogody. Należy uprzedzić pacjentów i opiekunów, by zwracali uwagę na właściwe nawodnienie i unikali narażenia na zbyt wysokie temperatury. Należy zachować ostrożność, planując stosowanie produktu Zonegran z innymi lekami zwiększającymi ryzyko zaburzeń homeostazy cieplnej, np. z inhibitorami anhidrazy węglanowej i produktami leczniczymi o działaniu cholinolitycznym.

U pacjentów stosujących Zonegran, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia trzustki, należy monitorować aktywności lipazy i amylazy trzustkowej. Jeżeli wystąpią jawne objawy zapalenia trzustki bez innej uchwytnej przyczyny, należy rozważyć zakończenie podawania produktu Zonegran oraz rozpocząć odpowiednie leczenie.

U pacjentów otrzymujących Zonegran, u których wystąpią silne bóle mięśni i (lub) osłabienie (z gorączką lub gorączki), zaleca się oznaczenie markerów uszkodzenia mięśni, w tym aktywności fosfokinazy kreatynowej oraz aldolazy w surowicy. W razie zwiększonej aktywności tych enzymów i braku innych uchwytnej przyczyn, takich jak uraz lub napady typu grand mal, należy rozważyć zakończenie podawania produktu Zonegran oraz rozpoczęcie odpowiedniego leczenia.

Podczas leczenia produktem Zonegran oraz przez jeden miesiąc po jego zakończeniu kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.6). Lekarze prowadzący leczenie produktem Zonegran powinni w miarę możliwości zweryfikować, czy pacjentka stosuje właściwą metodę zapobiegania ciąży, analizując trafność doboru doustnego środka antykoncepcyjnego lub dawek składników doustnego środka antykoncepcyjnego w odniesieniu do stanu klinicznego danej pacjentki.

Ponieważ wyniki badań klinicznych pacjentów o masie ciała mniejszej niż 40 kg są niepełne, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy pacjentów.

Zonegran może powodować utratę masy ciała. Jeżeli u pacjentów otrzymujących lek dochodzi do zmniejszenia masy ciała lub występuje niedowaga, można rozważyć stosowanie dodatków żywieniowych bądź zwiększenie spożycia pokarmów. Jeżeli dojdzie do znacznej niepożądanego utraty masy ciała, należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu Zonegran.

Produkt Zonegran, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, zawiera słodzik nazywany aspartamem (E951), który jest źródłem fenyloalaniny i może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ produktu Zonegran na enzymy układu cytochromu P-450

W badaniach mikrosomów ludzkiej wątroby w warunkach *in vitro* wykazano brak hamowania lub niewielkie (<25%) hamowanie aktywności izoenzymów cytochromu P-450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8,

2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4), gdy stężenie zonisamidu było co najmniej dwukrotnie większe niż istotne klinicznie stężenie niezwiązanego leku w surowicy. Tak więc można przyjąć, że Zonegran nie wpływa na parametry farmakokinetyczne innych produktów leczniczych za pośrednictwem układu cytochromu P-450, co wykazano w warunkach *in vivo*, w badaniach karbamazepiny, fenytoiny, etynyloestradiolu i dezypraminy.

Możliwy wpływ produktu Zonegran na działanie innych produktów leczniczych

Produkty lecznicze przeciwpadaczkowe

U pacjentów z padaczką podawanie produktu Zonegran po osiągnięciu stężenia stacjonarnego tego leku we krwi nie powodowało istotnego klinicznie oddziaływania farmakokinetycznego na karbamazepinę, lamotryginę, fenytoinę ani walproinian sodu.

Doustne środki antykoncepcyjne

W badaniach klinicznych obejmujących zdrowe ochotniczki podawanie produktu Zonegran po osiągnięciu stężenia stacjonarnego tego leku we krwi nie wpływało na stężenie w surowicy etynyloestradiolu ani noretysteronu, wchodzących w skład złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

Inhibitory anhidrazy węglanowej

Należy zachować ostrożność u pacjentów podczas stosowania produktu Zonegran równocześnie z inhibitorami anhidrazy węglanowej, takimi jak topiramát, ponieważ dostępne niepełne dane nie pozwalają wykluczyć interakcji farmakodynamicznych (patrz punkt 4.4).

Substrat glikoproteiny P (P-gp)

W badaniu *in vitro* wykazano, że zonisamid jest słabym inhibitorem P-gp (produkt genu MDR1); wartość stężenia hamującego IC₅₀ wynosi 267 µmol/l. Zatem zonisamid może teoretycznie wpływać na farmakokinetykę substancji będących substratami P-gp. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania lub przerywania leczenia zonisamidem bądź zmiany dawki zonisamidu u pacjentów otrzymujących także inne produkty lecznicze, które są substratami P-gp (np. digoksyna, chinidyna).

Możliwy wpływ produktów leczniczych na Zonegran

W badaniach klinicznych nie stwierdzono, by leczenie skojarzone przy użyciu lamotryginy wpływało na parametry farmakokinetyczne zonisamidu. Ponieważ jednoczesne stosowanie produktu Zonegran i innych produktów leczniczych indukujących kamieć moczową może zwiększać ryzyko powstania kamieni nerkowych, należy unikać leczenia skojarzonego przy użyciu tych grup produktów leczniczych.

Zonisamid jest częściowo metabolizowany przez enzym CYP3A4 (rozkład redukcyjny) oraz dodatkowo przez N-acetylotransferazy i przez sprzęganie z kwasem glukuronowym. Dlatego związki, które mogą indukować lub hamować aktywność tych enzymów mogą wpływać na właściwości farmakokinetyczne zonisamidu.

- Indukcja enzymatyczna. U pacjentów z padaczką, otrzymujących produkty indukujące izoenzym CYP3A4, np. fenytoinę, karbamazepinę i fenobarbital, ekspozycja na zonisamid jest mniejsza. Nie wydaje się, by ten efekt był istotny klinicznie w przypadkach dołączenia zonisamidu do stosowanego już schematu leczenia. Niemniej jednak, jeżeli do schematu leczenia dodaje się, odstawia lub modyfikuje dawkę leków przeciwpadaczkowych powodujących indukcję izoenzymu CYP3A4 bądź innych leków, może być konieczna modyfikacja dawki produktu Zonegran. Ryfampicyna jest silnym induktorem izoenzymu CYP3A4. Jeżeli zachodzi konieczność terapii skojarzonej, należy prowadzić ściśle monitorowanie stanu pacjenta i zmodyfikować dawkę produktu Zonegran oraz innych substratów izoenzymu CYP3A4.
- Inhibicja izoenzymu CYP3A4. Na podstawie danych klinicznych uważa się, że znane swoiste lub nieswoiste inhibitory izoenzymu CYP3A4 nie wywierają istotnego efektu klinicznego na

farmakokinetyczne parametry ekspozycji na zonisamid. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu ketokonazolu (400 mg/dobę) ani cymetydyny (1200 mg/dobę) po osiągnięciu stężenia stacjonarnego we krwi na parametry farmakokinetyczne zonisamidu podawanego w jednej dawce zdrowym ochotnikom. Tak więc w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Zonegran i inhibitorów izoenzymu CYP3A4 zwykle nie ma konieczności modyfikacji dawkowania produktu Zonegran.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie metody antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Zonegran i przez jeden miesiąc po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Zonegran u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozród (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Nie wolno stosować produktu Zonegran w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne w opinii lekarza, leczenie należy prowadzić jedynie wtedy, kiedy uzna się, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu. Jeżeli pacjentka planuje ciążę, należy zweryfikować konieczność stosowania leczenia przeciwpadaczkowego. Zaleca się staranne monitorowanie stanu kobiet otrzymujących Zonegran.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny otrzymać specjalistyczną poradę umożliwiającą wybór odpowiedniej metody leczenia podczas ciąży, a także otrzymać specjalistyczne informacje na temat możliwego wpływu produktu Zonegran na płód. Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić z pacjentką rozmowę na temat bilansu zagrożeń i korzyści. Ryzyko wad wrodzonych jest 2-3-krotnie większe u dzieci matek otrzymujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze. Najczęściej opisuje się rozszczep podniebienia, wady rozwojowe układu sercowo-naczyniowego oraz cewy nerwowej. Skojarzone leczenie przeciwpadaczkowe może być związane z większym ryzykiem wrodzonych wad rozwojowych niż monoterapia.

Nie należy nagle przerywać stosowania leków przeciwpadaczkowych ze względu na możliwość wystąpienia drgawek z odstawienia i poważnych powikłań u matki i dziecka.

Karmienie piersią

Zonisamid jest wydzielany z mlekiem w stężeniu podobnym do stężenia w osoczu matki. Należy zdecydować o przerwaniu karmienia piersią lub odstawieniu (wstrzymaniu) podawania produktu Zonegran. Ze względu na długi okres retencji zonisamidu w organizmie karmienie piersią można podjąć na nowo nie wcześniej niż po upływie jednego miesiąca po zakończeniu leczenia zonisamidem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak ponieważ niektórzy pacjenci mogą odczuwać senność lub trudności z koncentracją, szczególnie w początkowej fazie leczenia bądź po zwiększeniu dawki, należy ich pouczyć, aby zachowali ostrożność podczas czynności wymagających skupienia uwagi, np. prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zonegran podawano ponad 1200 pacjentom uczestniczącym w badaniach klinicznych; ponad 400 spośród nich otrzymywało Zonegran przez co najmniej 1 rok. Ponadto zgromadzono liczne dane po wprowadzeniu leku na rynek w Japonii od roku 1989 i w USA od roku 2000.

Należy pamiętać, że produkt Zonegran zawiera pochodną benzizoksazolu z grupą sulfonamidową. Stosowanie produktów leczniczych zawierających grupę sulfonamidową może wiązać się z ciężkimi reakcjami niepożądanymi o podłożu immunologicznym obejmującymi wysypki, reakcje alergiczne i ciężkie zaburzenia hematologiczne, włączając niedokrwistość aplastyczną; tego rodzaju reakcje mogą w bardzo rzadkich przypadkach prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.4).

W kontrolowanych badaniach naukowych dotyczących terapii wspomagającej stwierdzono, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nadmierna senność, zawroty głowy i jadłowstręt. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Zonegran na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu na rynek. Wartości częstości występowania podano zgodnie z następującym schematem:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często	$\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Rzadko	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Bardzo rzadko	$< 1/10\ 000$
Nieznana	nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie płuc Zakażenia układu moczowego	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Podbiegnięcia krwawe		Agranulocytoza Niedokrwistość aplastyczna Leukocytoza Leukopenia Powiększenie węzłów chłonnych Pancytopenia Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość		Zespół nadwrażliwości polekowej Wysypka polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnymi
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt		Hipokaliemia	Kwasica metaboliczna Nerkowa kwasica cewkowa

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	Pobudzenie Drażliwość Stany splątania Depresja	Labilność nastroju Zaburzenia lękowe Bezsenna Zaburzenia psychiatryczne	Złość Agresja Myśli samobójcze Próby samobójcze	Omamy
Zaburzenia układu nerwowego	Ataksja Zawroty głowy Zaburzenia pamięci Senność	Spowolnienie umysłowe (bradyfrenia) Zaburzenia uwagi Oczopląs Parestezje Zaburzenia mowy Drżenia mięśniowe	Drgawki	Niepamięć Śpiączka Duże napady padaczkowe Zespół miasteniczny Złośliwy zespół neuroleptyczny Stan padaczkowy
Zaburzenia oka	Podwójne widzenie			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Duszność Aspiracyjne zapalenie płuc Zaburzenia oddechowe
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha Zaparcia Biegunka Niestrawność Nudności	Wymioty	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zapalenie pęcherzyka żółciowego Kamica żółciowa	Uszkodzenie komórek wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd		Brak pocenia Rumień wielopostaciowy Zespół Stevensa Johnsona Martwica toksyczna-rozpływna naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Kamica nerkowa	Kamień w drogach moczowych	Wodonercze Niewydolność nerek Nieprawidłowe wyniki badań moczu

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie Objawy grypopodobne Gorączka Obrzęk obwodowy		
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów	Zmniejszenie masy ciała		Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				Udar cieplny

Poza opisanymi działaniami niepożądanymi w grupie osób otrzymujących Zonegran wystąpiły sporadyczne przypadki nagłych niewyjaśnionych zgonów pacjentów chorych na padaczkę (*Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients*, SUDEP).

Dodatkowe informacje na temat szczególnych grup pacjentów

Zbiorcza analiza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u 95 pacjentów w podeszłym wieku wykazała względnie większą częstość zgłoszeń obrzęku obwodowego i świądu w tej grupie pacjentów w porównaniu do populacji pacjentów dorosłych.

Z analizy po wprowadzeniu do obrotu wynika większa częstość następujących zdarzeń u pacjentów w wieku 65 lat i starszych w porównaniu z populacją ogólną: zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i zespół nadwrażliwości polekowej (DIHS).

4.9 Przedawkowanie

Odnotowano przypadkowe lub zamierzone przedawkowanie u pacjentów dorosłych i dzieci. W niektórych przypadkach przedawkowanie przebiegało bez objawów klinicznych, szczególnie jeśli niezwłocznie wywołano wymioty oraz wykonano płukanie żołądka. W innych przypadkach po przedawkowaniu stwierdzono objawy, np. senność, nudności, zapalenie błony śluzowej żołądka, oczopląs, drgawki kloniczne mięśni, śpiączkę, bradykardię, zmniejszenie wydolności nerek, niedociśnienie tętnicze i depresję oddechową. U jednego pacjenta po około 31 godzinach od przedawkowania produktu Zonegran oraz klonazepamu odnotowano bardzo duże stężenie zonisamidu w osoczu (100,1 µg/ml), śpiączkę i depresję oddechową; jednak po pięciu dniach pacjent odzyskał przytomność oraz nie stwierdzono trwałych następstw.

Leczenie

Nie istnieją swoiste antidota przeznaczone do stosowania w razie przedawkowania produktu Zonegran. W przypadku podejrzenia niedawnego przedawkowania może być wskazane opróżnienie żołądka przez płukanie lub wywołanie wymiotów, po właściwym zabezpieczeniu drożności dróg oddechowych. Zaleca się leczenie wspomagające oraz częste monitorowanie parametrów życiowych i skrupulatną obserwację. Ze względu na długi okres półtrwania eliminacji działanie zonisamidu może

się utrzymywać długotrwale. Nie prowadzono formalnych badań hemodializy po przedawkowaniu. Niemniej jednak, ponieważ u pacjenta z zaburzeniem czynności nerek po hemodializie stwierdzono zmniejszenie stężenia zonisamidu w osoczu, można rozważać hemodializę w przypadku przedawkowania, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX15

Zonisamid jest pochodną benzizoksazolu. Jest to lek o działaniu przeciwpadaczkowym wykazujący słabą aktywność anhidrazy węglanowej w warunkach *in vitro*. Struktura chemiczna leku nie wykazuje podobieństwa do struktury innych leków przeciwpadaczkowych.

Skuteczność kliniczna

W 4 badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby przez okres do 24 tygodni, z dawkowaniem raz lub dwa razy na dobę, wykazano skuteczność produktu Zonegran. Wyniki badań wskazują, że średnie zmniejszenie częstości napadów częściowych zależy od wielkości dawki — podtrzymanie skuteczności uzyskuje się po zastosowaniu dawek 300-500 mg na dobę.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Aktywność przeciwdrgawkową zonisamidu oceniano w różnorodnych układach doświadczalnych z zastosowaniem wielu gatunków zwierząt, u których występowały napady indukowane lub wrodzone. Wyniki tych badań wskazują, że zonisamid charakteryzuje się szerokim spektrum przeciwpadaczkowym. Zonisamid zapobiega wystąpieniu napadów po zastosowaniu wstrząsu elektrycznego o maksymalnej energii, hamuje szerzenie się napadów, w tym rozprzestrzenianie się napadów z kory mózgowej do struktur podkorowych, oraz hamuje aktywność ognisk padaczkowych. W przeciwieństwie do fenytoiny i karbamazepiny zonisamid wykazuje bardziej wybiórcze działanie wobec ognisk napadowych w korze mózgowej.

Mechanizm działania

Mechanizm działania nie został w pełni wyjaśniony, niemniej jednak uważa się, że zonisamid działa na zależne od potencjału elektrycznego kanały sodowe oraz wapniowe, powodując przerwanie wyładowań neuronalnych i ograniczając rozprzestrzenianie wyładowań napadowych oraz przerywając następczą aktywność padaczkową. Zonisamid wykazuje również działanie modulacyjne na proces hamowania neuronalnego w układzie GABA-ergicznym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt Zonegran, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważny w stosunku do zonisamidu w twardych kapsułkach i charakteryzuje się zbliżoną szybkością i stopniem wchłaniania. Produkt Zonegran, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej może stanowić alternatywę dla produktu Zonegran kapsułki, twarde.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym zonisamid ulega wchłanianiu niemal całkowicie. W większości przypadków maksymalne stężenie w surowicy lub osoczu występuje w ciągu 2-5 godzin od podania. Uważa się, że efekt pierwszego przejścia nie ma znaczenia dla metabolizmu leku. Ocenia się, że biodostępność bezwzględna wynosi około 100%. Wprawdzie pokarmy nie wpływają na biodostępność zonisamidu, jednak mogą opóźnić osiągnięcie maksymalnego stężenia w osoczu lub surowicy.

Wartości AUC i $C_{\max}$ zonisamidu zwiększają się prawie liniowo po podaniu pojedynczej dawki w zakresie 100-800 mg i po podaniu wielokrotnym dawek w zakresie 100-400 mg raz na dobę. Zwiększenie tych wartości w stanie stacjonarnym było nieco większe od spodziewanego na podstawie dawki, prawdopodobnie na skutek wysyceniowego wiązania zonisamidu przez erytrocyty. Stan stacjonarny jest osiągany w ciągu 13 dni. Po pojedynczej dawce obserwowano kumulację trochę większą niż spodziewana.

Dystrybucja leku

Zonisamid wiąże się w 40-50% z ludzkimi białkami osocza. W badaniach *in vitro* wykazano, że proces wiązania nie ulega zmianie pod wpływem różnorodnych produktów leczniczych o działaniu przeciwpadaczkowym (np. fenytoiny, fenobarbitalu, karbamazepiny oraz walproinianu sodu). Pozorna objętość dystrybucji u dorosłych wynosi około 1,1-1,7 l/kg mc., co wskazuje na rozległy proces dystrybucji zonisamidu w tkankach. Stosunek erytrocyty: osocze wynosi około 15 w przypadku małych stężeń i około 3 w przypadku większych stężeń.

Metabolizm

Zonisamid jest metabolizowany głównie na drodze redukcyjnego rozkładu pierścienia benzizoksazolowego macierzystego leku przez enzym CYP3A4 z wytworzeniem 2-sulfamoiloacetylofenolu (SMAP), a także przez N-acetylację. Poza tym lek macierzysty i SMAP mogą podlegać glukuronizacji. Metabolity niewykrywalne w osoczu nie mają aktywności przeciwdrgawkowej. Nie istnieją dowody świadczące o autoindukcji metabolizmu przez zonisamid.

Eliminacja

Pozorny klirens zonisamidu w stanie stacjonarnym po podaniu doustnym wynosi około 0,70 l/h, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 60 godzin w przypadku braku związków powodujących indukcję izoenzymu CYP3A4. Okres półtrwania eliminacji jest niezależny od dawki i nie ulega modyfikacji w przypadku wielokrotnego dawkowania. Wahanie stężeń w surowicy lub osoczu w ciągu okresu dawkowania są niewielkie (<30%). Wydalanie metabolitów zonisamidu i niezmiennego leku zachodzi głównie z moczem. Klirens nerkowy niezmiennego zonisamidu jest względnie mały i wynosi około 3,5 ml/min; około 15-30% dawki jest wydalone w postaci niezmiennionej.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek stwierdzono dodatnią korelację klirensu kreatyniny i klirensu nerkowego zonisamidu stosowanego w pojedynczych dawkach. U osób z klirensiem kreatyniny <20 ml/min stwierdzano zwiększenie pola powierzchni pod krzywą stężenia zonisamidu w osoczu o 35% (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby. Nie przeprowadzono wyczerpujących badań właściwości farmakokinetycznych zonisamidu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Osoby w podeszłym wieku. Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic parametrów farmakokinetycznych między pacjentami młodymi (21-40 lat) i w podeszłym wieku (65-75 lat).

Dzieci i młodzież (5-18 lat). Ograniczone dane sugerują, że parametry farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży, u których dawkowanie w stanie stacjonarnym wynosi 1, 7 lub 12 mg/kg mc., otrzymujących produkt w dawkach podzielonych, są podobne do wartości obserwowanych u osób dorosłych (po uwzględnieniu masy ciała).

Inne parametry

Nie ustalono wyraźnego związku między dawką, stężeniem i reakcją organizmu dla produktu Zonegran. Na podstawie porównania stężenia leku po przyjęciu takich samych dawek wydaje się, że u

osób o większej masie ciała występowały mniejsze stężenia stacjonarne w surowicy, jednak nasilenie tego efektu jest prawdopodobnie stosunkowo niewielkie. Wiek ≥ 12 lat oraz płeć (po uwzględnieniu masy ciała) nie wpływają w widoczny sposób na działanie zonisamidu u pacjentów z padaczką w okresie stosowania stałej dawki leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na psach, po ekspozycji podobnej jak stosowana w warunkach klinicznych, stwierdzono zmiany morfologiczne wątroby (powiększenie, zmianę zabarwienia na ciemnobrązowe, powiększenie hepatocytów umiarkowanego stopnia z obecnością ciałek blaszkowatych ułożonych koncentrycznie w cytoplazmie oraz wakuolizację cytoplazmy), świadczące o wzmożeniu metabolizmu. W badaniach klinicznych nie obserwowano podobnych zmian.

Nie stwierdzono potencjału genotoksycznego ani kancerogennego zonisamidu.

Zonisamid podawany w okresie organogenezy w dawkach, które w osoczu samic osiągały poziom mniejszy lub równy poziomowi terapeutycznemu u ludzi, powodował zaburzenia rozwojowe u myszy, szczurów i psów oraz śmierć zarodków u małp.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Żelatyna rybia
Mannitol (E421)
Aspartam (E951)
Aromat pomarańczowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kształtowane na zimno blistry aluminiowe typu AAB, które składające się z tworzącej blister laminowanej folii aluminiowo-polimerowej oraz zamykającej go folii aluminiowo-polimerowo-papierowej. Opakowanie zawiera 56 lub 98 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

Po otwarciu blistra: tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej jest wrażliwa na wilgoć, dlatego należy przyjąć ją natychmiast po otwarciu blistra.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eisai Limited
European Knowledge Centre,
Mosquito Way,
Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/307/018
EU/1/04/307/019

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	10/03/2005
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:	10/03/2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zonegran 300 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 300 mg zonisamidu.

Substancja pomocnicza: 6 mg aspartamu (E951) na tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej.

Zonegran 300 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są w kolorze białym lub prawie białym, okrągłe, z wytłoczoną mocą tabletki („300”).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Zonegran jest wskazany w leczeniu wspomagającym u dorosłych pacjentów z napadami częściowymi przechodzącymi lub nieprzechodzącymi w napady uogólnione.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby dorosłe

Zonegran należy dodawać do aktualnie stosowanego leczenia, a dawkę dostosować do uzyskania pożądanego efektu klinicznego. Wykazano skuteczność dawkowania 300 mg do 500 mg na dobę. Niemniej jednak w niektórych przypadkach, szczególnie u pacjentów nieleczonych produktami indukującymi izoenzym CYP3A4, można uzyskać odpowiedź kliniczną stosując mniejsze dawki.

Zalecana początkowa dawka wynosi 50 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych. Po zakończeniu pierwszego tygodnia leczenia można zwiększyć dawkę do 100 mg na dobę, a następnie w odstępach tygodniowych zwiększać dawkę etapowo, maksymalnie o 100 mg.

W przypadku pacjentów nieleczonych produktami powodującymi indukcję izoenzymu CYP3A4 i pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby należy rozważyć zwiększanie dawek w odstępach dwutygodniowych (patrz punkt 4.5).

Po dostosowaniu dawki Zonegran można stosować raz na dobę lub dwa razy na dobę.

Osoby w podeszłym wieku

Ponieważ informacje dotyczące stosowania produktu Zonegran u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie pacjentów należących do tej grupy wiekowej. Lekarze przepisujący lek powinni również uwzględnić profil bezpieczeństwa produktu Zonegran (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Zonegran u dzieci i młodzieży. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Jako że dane dotyczące pacjentów z zaburzeniem czynności nerek są ograniczone, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy pacjentów; może być konieczne dostosowywanie dawek w dłuższych odstępach czasu. Zonisamid i jego metabolity są wydalone przez nerki, dlatego należy przerwać stosowanie leku u pacjentów, u których wystąpi ostra niewydolność nerek lub istotne klinicznie utrzymujące się zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek stwierdzono korelację klirensu kreatyniny i klirensu nerkowego zonisamidu podawanego w pojedynczych dawkach. U osób z klirensem kreatyniny <20 ml/min stwierdzano zwiększenie pola pod krzywą stężenia zonisamidu w osoczu o 35%.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Ponieważ nie prowadzono badań u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Podczas leczenia pacjentów z niewydolnością wątroby o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym należy zachować ostrożność. W takich przypadkach może być konieczne dostosowanie dawek w dłuższych odstępach czasu.

Odstawienie zonisamidu

Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia produktem Zonegran, należy stopniowo zmniejszać dawkę. W badaniach klinicznych zmniejszano dawki o 100 mg tygodniowo, jednocześnie modyfikując dawkowanie innych leków przeciwpadaczkowych.

Sposób podawania

Produkt Zonegran tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są przeznaczone do podawania doustnego.

Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej produktu Zonegran należy umieścić w jamie ustnej, na języku, gdzie ulegnie ona szybkiemu rozpadowi w ślinie. Usunięcie z ust nienaruszonej tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej jest trudne. Ponieważ tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej jest wrażliwa na wilgoć, należy przyjąć ją natychmiast po otwarciu blistra. Tabletki mogą być przyjmowane z popiciem płynem lub bez.

Wpływ pokarmów

Produkt Zonegran można przyjmować z posiłkami lub między posiłkami (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub sulfonamidy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W związku z leczeniem produktem Zonegran występują ciężkie wysypki, w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona.

Należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu Zonegran u pacjentów, u których wystąpiła niewyjaśniona wysypka. Należy poddać ścisłej obserwacji wszystkich pacjentów, u których wystąpi

wysypka podczas przyjmowania produktu Zonegran, zwracając szczególną uwagę na pacjentów otrzymujących jednocześnie przeciwpadaczkowe produkty lecznicze, mogące również wywoływać wysypki skórne.

Zgodnie z aktualnymi zasadami praktyki klinicznej zaprzestanie stosowania produktu Zonegran u pacjentów z padaczką wymaga stopniowej redukcji dawki w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia napadów w trakcie odstawiania leku. Istnieją jedynie niepełne dane dotyczące odstawiania leków przeciwpadaczkowych stosowanych z produktem Zonegran w ustabilizowanej terapii skojarzonej i rozpoczynania monoterapii produktem Zonegran. Dlatego należy zachować ostrożność podczas odstawiania przeciwpadaczkowych produktów leczniczych stosowanych jednocześnie z zonisamidem.

Zonegran jest pochodną benzizoksazolu, zawierającą grupę sulfonamidową. Silne reakcje niepożądane o podłożu immunologicznym, związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających grupę sulfonamidową, obejmują wysypkę, reakcje alergiczne i ciężkie zaburzenia hematologiczne, w tym niedokrwistość aplastyczną; w bardzo rzadkich przypadkach tego rodzaju reakcje mogą prowadzić do zgonu.

Opisywano przypadki agranulocytozy, trombocytopenii, leukopenii, niedokrwistości aplastycznej, pancytopenii i leukocytozy. Brak wystarczających danych umożliwiających ocenę ewentualnego związku między wielkością dawki i czasem trwania leczenia w podobnych przypadkach.

Donoszono o występowaniu myśli i zachowań samobójczych u pacjentów przyjmujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze z różnych wskazań. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań oceniających przeciwpadaczkowe produkty lecznicze wykazała również niewielki wzrost ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm leżący u podstaw tego zjawiska nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości wzrostu ryzyka pod wpływem produktu Zonegran.

Z tego względu należy obserwować pacjentów pod kątem oznak myśli i zachowań samobójczych, a także rozważyć odpowiednie leczenie. Powinno się doradzać pacjentom (i ich opiekunom), aby zwracali się o pomoc medyczną, jeśli pojawią się oznaki myśli lub zachowań samobójczych

Opisywano występowanie kamieni nerkowych u pacjentów leczonych zonisamidem. Należy zachować ostrożność, stosując produkt Zonegran u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka kamicy nerkowej — np. jeśli doszło do tworzenia kamieni w przeszłości lub stwierdzono kamice nerkową i hiperkalciurię w wywiadzie rodzinnym. W takich przypadkach może istnieć zwiększone ryzyko powstawania kamieni nerkowych z towarzyszącymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, np. kolką nerkową, bólem w okolicy nerek lub w okolicy lędźwiowej. Zwiększone ryzyko może również dotyczyć pacjentów przyjmujących inne leki zwiększające ryzyko kamicy nerkowej. Zwiększenie ilości przyjmowanych płynów i oddawanego moczu może zmniejszać prawdopodobieństwo tworzenia kamieni, szczególnie u osób z grupy zwiększonego ryzyka.

Leczenie produktem Zonegran wiąże się z występowaniem kwasicy metabolicznej z hiperchloremią i bez luki anionowej (zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy poniżej dolnej granicy wartości prawidłowych bez przewlekłej zasadowicy oddechowej). Ta metaboliczna kwasica wynika ze zwiększonego wydalania wodorowęglanów z moczem na skutek hamowania anhidrazy węglanowej przez zonisamid. Tego rodzaju zaburzenia elektrolitowe ujawniono w badaniach klinicznych produktu Zonegran z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz w obserwacjach postmarketingowych. Na ogół kwasicę metaboliczną stwierdza się we wczesnej fazie leczenia zonisamidem, choć może również wystąpić w innych okresach kuracji. Zwykle dochodzi do niewielkiego lub umiarkowanego zmniejszenia stężenia wodorowęglanów (średnie zmniejszenie wynosi ok. 3,5 mEq/l u dorosłych otrzymujących dobową dawkę 300 mg); większe spadki występują rzadziej. Ten efekt leczenia zonisamidem może się pogłębiać, jeśli wystąpią zaburzenia lub stosowane są metody leczenia predysponujące do kwasicy (np. choroba nerek, ciężkie zaburzenia oddychania, stan padaczkowy, biegunka, leczenie chirurgiczne, dieta ketogeniczna lub określone produkty lecznicze).

Ryzyko kwasicy metabolicznej w następstwie stosowania zonisamidu może być większe i poważniejsze u młodych pacjentów. U pacjentów leczonych zonisamidem obciążonych zwiększonym ryzykiem kwasicy metabolicznej lub jej powikłań oraz pacjentów z objawami wskazującymi na kwasicę metaboliczną należy regularnie badać stężenie wodorowęglanów w surowicy. Jeśli wystąpi utrzymująca się kwasica metaboliczna, z uwagi na możliwość wystąpienia osteopenii, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia produktem Zonegran (przeprowadzone stopniowo). Jeśli podjęta zostanie decyzja o kontynuowaniu stosowania produktu Zonegran mimo uporczywej kwasicy, należy rozważyć podawanie leków alkalizujących.

Ze względu na brak danych pozwalających jednoznacznie wykluczyć możliwość interakcji farmakodynamicznych, należy zachować ostrożność, stosując Zonegran u pacjentów otrzymujących jednocześnie inhibitory anhidrazy węglanowej, np. topiramatu (patrz punkt 4.5).

Głównie u dzieci i młodzieży opisywano zmniejszone pocenie się oraz zwiększenie temperatury ciała; w niektórych przypadkach rozpoznano udar cieplny wymagający hospitalizacji. Większość przypadków wystąpiła w okresach ciepłej pogody. Należy uprzedzić pacjentów i opiekunów, by zwracali uwagę na właściwe nawodnienie i unikali narażenia na zbyt wysokie temperatury. Należy zachować ostrożność, planując stosowanie produktu Zonegran z innymi lekami zwiększającymi ryzyko zaburzeń homeostazy cieplnej, np. z inhibitorami anhidrazy węglanowej i produktami leczniczymi o działaniu cholinolitycznym.

U pacjentów stosujących Zonegran, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia trzustki, należy monitorować aktywności lipazy i amylazy trzustkowej. Jeżeli wystąpią jawne objawy zapalenia trzustki bez innej uchwytnej przyczyny, należy rozważyć zakończenie podawania produktu Zonegran oraz rozpocząć odpowiednie leczenie.

U pacjentów otrzymujących Zonegran, u których wystąpią silne bóle mięśni i (lub) osłabienie (z gorączką lub gorączki), zaleca się oznaczenie markerów uszkodzenia mięśni, w tym aktywności fosfokinazy kreatynowej oraz aldolazy w surowicy. W razie zwiększonej aktywności tych enzymów i braku innych uchwytnej przyczyn, takich jak uraz lub napady typu grand mal, należy rozważyć zakończenie podawania produktu Zonegran oraz rozpoczęcie odpowiedniego leczenia.

Podczas leczenia produktem Zonegran oraz przez jeden miesiąc po jego zakończeniu kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.6). Lekarze prowadzący leczenie produktem Zonegran powinni w miarę możliwości zweryfikować, czy pacjentka stosuje właściwą metodę zapobiegania ciąży, analizując trafność doboru doustnego środka antykoncepcyjnego lub dawek składników doustnego środka antykoncepcyjnego w odniesieniu do stanu klinicznego danej pacjentki.

Ponieważ wyniki badań klinicznych pacjentów o masie ciała mniejszej niż 40 kg są niepełne, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy pacjentów.

Zonegran może powodować utratę masy ciała. Jeżeli u pacjentów otrzymujących lek dochodzi do zmniejszenia masy ciała lub występuje niedowaga, można rozważyć stosowanie dodatków żywieniowych bądź zwiększenie spożycia pokarmów. Jeżeli dojdzie do znacznej niepożądanego utraty masy ciała, należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu Zonegran.

Produkt Zonegran, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej zawiera słodzik nazywany aspartamem (E951), który jest źródłem fenyloalaniny i może być szkodliwy dla pacjentów z fenylketonurią.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ produktu Zonegran na enzymy układu cytochromu P-450

W badaniach mikrosomów ludzkiej wątroby w warunkach *in vitro* wykazano brak hamowania lub niewielkie (<25%) hamowanie aktywności izoenzymów cytochromu P-450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4), gdy stężenie zonisamidu było co najmniej dwukrotnie większe niż

istotne klinicznie stężenie niezwiązanego leku w surowicy. Tak więc można przyjąć, że Zonegran nie wpływa na parametry farmakokinetyczne innych produktów leczniczych za pośrednictwem układu cytochromu P-450, co wykazano w warunkach *in vivo*, w badaniach karbamazepiny, fenytoiny, etynyloestradiolu i dezypraminy.

Możliwy wpływ produktu Zonegran na działanie innych produktów leczniczych

Produkty lecznicze przeciwpadaczkowe

U pacjentów z padaczką podawanie produktu Zonegran po osiągnięciu stężenia stacjonarnego tego leku we krwi nie powodowało istotnego klinicznie oddziaływania farmakokinetycznego na karbamazepinę, lamotryginę, fenytoinę ani walproinian sodu.

Doustne środki antykoncepcyjne

W badaniach klinicznych obejmujących zdrowe ochotniczki podawanie produktu Zonegran po osiągnięciu stężenia stacjonarnego tego leku we krwi nie wpływało na stężenie w surowicy etynyloestradiolu ani noretysteronu, wchodzących w skład złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

Inhibitory anhidrazy węglanowej

Należy zachować ostrożność u pacjentów podczas stosowania produktu Zonegran równocześnie z inhibitorami anhidrazy węglanowej, takimi jak topiramata, ponieważ dostępne niepełne dane nie pozwalają wykluczyć interakcji farmakodynamicznych (patrz punkt 4.4).

Substrat glikoproteiny P (P-gp)

W badaniu *in vitro* wykazano, że zonisamid jest słabym inhibitorem P-gp (produkt genu MDR1); wartość stężenia hamującego IC₅₀ wynosi 267 µmol/l. Zatem zonisamid może teoretycznie wpływać na farmakokinetykę substancji będących substratami P-gp. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania lub przerywania leczenia zonisamidem bądź zmiany dawki zonisamidu u pacjentów otrzymujących także inne produkty lecznicze, które są substratami P-gp (np. digoksyna, chinidyna).

Możliwy wpływ produktów leczniczych na Zonegran

W badaniach klinicznych nie stwierdzono, by leczenie skojarzone przy użyciu lamotryginy wpływało na parametry farmakokinetyczne zonisamidu. Ponieważ jednoczesne stosowanie produktu Zonegran i innych produktów leczniczych indukujących kamieć moczową może zwiększać ryzyko powstania kamieni nerkowych, należy unikać leczenia skojarzonego przy użyciu tych grup produktów leczniczych.

Zonisamid jest częściowo metabolizowany przez enzym CYP3A4 (rozkład redukcyjny) oraz dodatkowo przez N-acetylotransferazy i przez sprzęganie z kwasem glukuronowym. Dlatego związki, które mogą indukować lub hamować aktywność tych enzymów mogą wpływać na właściwości farmakokinetyczne zonisamidu.

- Indukcja enzymatyczna. U pacjentów z padaczką, otrzymujących produkty indukujące izoenzym CYP3A4, np. fenytoinę, karbamazepinę i fenobarbital, ekspozycja na zonisamid jest mniejsza. Nie wydaje się, by ten efekt był istotny klinicznie w przypadkach dołączenia zonisamidu do stosowanego już schematu leczenia. Niemniej jednak, jeżeli do schematu leczenia dodaje się, odstawia lub modyfikuje dawkę leków przeciwpadaczkowych powodujących indukcję izoenzymu CYP3A4 bądź innych leków, może być konieczna modyfikacja dawki produktu Zonegran. Ryfampicyna jest silnym induktorem izoenzymu CYP3A4. Jeżeli zachodzi konieczność terapii skojarzonej, należy prowadzić ściśle monitorowanie stanu pacjenta i zmodyfikować dawkę produktu Zonegran oraz innych substratów izoenzymu CYP3A4.
- Inhibicja izoenzymu CYP3A4. Na podstawie danych klinicznych uważa się, że znane swoiste lub nieswoiste inhibitory izoenzymu CYP3A4 nie wywierają istotnego efektu klinicznego na farmakokinetyczne parametry ekspozycji na zonisamid. Nie stwierdzono istotnego klinicznie

wpływu ketokonazolu (400 mg/dobę) ani cymetydyny (1200 mg/dobę) po osiągnięciu stężenia stacjonarnego we krwi na parametry farmakokinetyczne zonisamidu podawanego w jednej dawce zdrowym ochotnikom. Tak więc w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Zonegran i inhibitorów izoenzymu CYP3A4 zwykle nie ma konieczności modyfikacji dawkowania produktu Zonegran.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie metody antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Zonegran i przez jeden miesiąc po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Zonegran u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozród (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Nie wolno stosować produktu Zonegran w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne w opinii lekarza, leczenie należy prowadzić jedynie wtedy, kiedy uzna się, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu. Jeżeli pacjentka planuje ciążę, należy zweryfikować konieczność stosowania leczenia przeciwpadaczkowego. Zaleca się staranne monitorowanie stanu kobiet otrzymujących Zonegran.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny otrzymać specjalistyczną poradę umożliwiającą wybór odpowiedniej metody leczenia podczas ciąży, a także otrzymać specjalistyczne informacje na temat możliwego wpływu produktu Zonegran na płód. Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić z pacjentką rozmowę na temat bilansu zagrożeń i korzyści. Ryzyko wad wrodzonych jest 2-3-krotnie większe u dzieci matek otrzymujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze. Najczęściej opisuje się rozszczep podniebienia, wady rozwojowe układu sercowo-naczyniowego oraz cewy nerwowej. Skojarzone leczenie przeciwpadaczkowe może być związane z większym ryzykiem wrodzonych wad rozwojowych niż monoterapia.

Nie należy nagle przerywać stosowania leków przeciwpadaczkowych ze względu na możliwość wystąpienia drgawek z odstawienia i poważnych powikłań u matki i dziecka.

Karmienie piersią

Zonisamid jest wydzielany z mlekiem w stężeniu podobnym do stężenia w osoczu matki. Należy zdecydować o przerwaniu karmienia piersią lub odstawieniu (wstrzymaniu) podawania produktu Zonegran. Ze względu na długi okres retencji zonisamidu w organizmie karmienie piersią można podjąć na nowo nie wcześniej niż po upływie jednego miesiąca po zakończeniu leczenia zonisamidem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak ponieważ niektórzy pacjenci mogą odczuwać senność lub trudności z koncentracją, szczególnie w początkowej fazie leczenia bądź po zwiększeniu dawki, należy ich pouczyć, aby zachowali ostrożność podczas czynności wymagających skupienia uwagi, np. prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zonegran podawano ponad 1200 pacjentom uczestniczącym w badaniach klinicznych; ponad 400 spośród nich otrzymywało Zonegran przez co najmniej 1 rok. Ponadto zgromadzono liczne dane po wprowadzeniu leku na rynek w Japonii od roku 1989 i w USA od roku 2000.

Należy pamiętać, że produkt Zonegran zawiera pochodną benzizoksazolu z grupą sulfonamidową. Stosowanie produktów leczniczych zawierających grupę sulfonamidową może wiązać się z ciężkimi reakcjami niepożądanymi o podłożu immunologicznym obejmującymi wysypki, reakcje alergiczne i ciężkie zaburzenia hematologiczne, włączając niedokrwistość aplastyczną; tego rodzaju reakcje mogą w bardzo rzadkich przypadkach prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.4).

W kontrolowanych badaniach naukowych dotyczących terapii wspomagającej stwierdzono, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nadmierna senność, zawroty głowy i jadłowstręt. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Zonegran na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu na rynek. Wartości częstości występowania podano zgodnie z następującym schematem:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często	$\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Rzadko	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Bardzo rzadko	$< 1/10\ 000$
Nieznana	nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie płuc Zakażenia układu moczowego	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Podbiegnięcia krwawe		Agranulocytoza Niedokrwistość aplastyczna Leukocytoza Leukopenia Powiększenie węzłów chłonnych Pancytopenia Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość		Zespół nadwrażliwości polekowej Wysypka polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnymi
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt		Hipokaliemia	Kwasica metaboliczna Nerkowa kwasica cewkowa

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	Pobudzenie Drażliwość Stany splątania Depresja	Labilność nastroju Zaburzenia lękowe Bezsensowność Zaburzenia psychiatryczne	Złość Agresja Myśli samobójcze Próby samobójcze	Omamy
Zaburzenia układu nerwowego	Ataksja Zawroty głowy Zaburzenia pamięci Senność	Spowolnienie umysłowe (bradyfrenia) Zaburzenia uwagi Oczopląs Parestezje Zaburzenia mowy Drżenia mięśniowe	Drgawki	Niepamięć Śpiączka Duże napady padaczkowe Zespół miasteniczny Złośliwy zespół neuroleptyczny Stan padaczkowy
Zaburzenia oka	Podwójne widzenie			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Duszność Aspiracyjne zapalenie płuc Zaburzenia oddechowe
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha Zaparcia Biegunka Niestrawność Nudności	Wymioty	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zapalenie pęcherzyka żółciowego Kamica żółciowa	Uszkodzenie komórek wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd		Brak pocenia Rumień wielopostaciowy Zespół Stevensa Johnsona Martwica toksyczna-rozpływna naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Kamica nerkowa	Kamień w drogach moczowych	Wodonercze Niewydolność nerek Nieprawidłowe wyniki badań moczu

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie Objawy grypopodobne Gorączka Obrzęk obwodowy		
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów	Zmniejszenie masy ciała		Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				Udar cieplny

Poza opisanymi działaniami niepożądanymi w grupie osób otrzymujących Zonegran wystąpiły sporadyczne przypadki nagłych niewyjaśnionych zgonów pacjentów chorych na padaczkę (*Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients*, SUDEP).

Dodatkowe informacje na temat szczególnych grup pacjentów

Zbiorcza analiza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u 95 pacjentów w podeszłym wieku wykazała względnie większą częstość zgłoszeń obrzęku obwodowego i świądu w tej grupie pacjentów w porównaniu do populacji pacjentów dorosłych.

Z analizy po wprowadzeniu do obrotu wynika większa częstość następujących zdarzeń u pacjentów w wieku 65 lat i starszych w porównaniu z populacją ogólną: zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i zespół nadwrażliwości polekowej (DIHS).

4.9 Przedawkowanie

Odnotowano przypadkowe lub zamierzone przedawkowanie u pacjentów dorosłych i dzieci. W niektórych przypadkach przedawkowanie przebiegało bez objawów klinicznych, szczególnie jeśli niezwłocznie wywołano wymioty oraz wykonano płukanie żołądka. W innych przypadkach po przedawkowaniu stwierdzono objawy, np. senność, nudności, zapalenie błony śluzowej żołądka, oczopląs, drgawki kloniczne mięśni, śpiączkę, bradykardię, zmniejszenie wydolności nerek, niedociśnienie tętnicze i depresję oddechową. U jednego pacjenta po około 31 godzinach od przedawkowania produktu Zonegran oraz klonazepamem odnotowano bardzo duże stężenie zonisamidu w osoczu (100,1 µg/ml), śpiączkę i depresję oddechową; jednak po pięciu dniach pacjent odzyskał przytomność oraz nie stwierdzono trwałych następstw.

Leczenie

Nie istnieją swoiste antidota przeznaczone do stosowania w razie przedawkowania produktu Zonegran. W przypadku podejrzenia niedawnego przedawkowania może być wskazane opróżnienie żołądka przez płukanie lub wywołanie wymiotów, po właściwym zabezpieczeniu drożności dróg oddechowych. Zaleca się leczenie wspomagające oraz częste monitorowanie parametrów życiowych i skrupulatną obserwację. Ze względu na długi okres półtrwania eliminacji działanie zonisamidu może

się utrzymywać długotrwale. Nie prowadzono formalnych badań hemodializy po przedawkowaniu. Niemniej jednak, ponieważ u pacjenta z zaburzeniem czynności nerek po hemodializie stwierdzono zmniejszenie stężenia zonisamidu w osoczu, można rozważać hemodializę w przypadku przedawkowania, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX15

Zonisamid jest pochodną benzizoksazolu. Jest to lek o działaniu przeciwpadaczkowym wykazujący słabą aktywność anhidrazy węglanowej w warunkach *in vitro*. Struktura chemiczna leku nie wykazuje podobieństwa do struktury innych leków przeciwpadaczkowych.

Skuteczność kliniczna

W 4 badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby przez okres do 24 tygodni, z dawkowaniem raz lub dwa razy na dobę, wykazano skuteczność produktu Zonegran. Wyniki badań wskazują, że średnie zmniejszenie częstości napadów częściowych zależy od wielkości dawki — podtrzymanie skuteczności uzyskuje się po zastosowaniu dawek 300-500 mg na dobę.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Aktywność przeciwdrgawkową zonisamidu oceniano w różnorodnych układach doświadczalnych z zastosowaniem wielu gatunków zwierząt, u których występowały napady indukowane lub wrodzone. Wyniki tych badań wskazują, że zonisamid charakteryzuje się szerokim spektrum przeciwpadaczkowym. Zonisamid zapobiega wystąpieniu napadów po zastosowaniu wstrząsu elektrycznego o maksymalnej energii, hamuje szerzenie się napadów, w tym rozprzestrzenianie się napadów z kory mózgowej do struktur podkorowych, oraz hamuje aktywność ognisk padaczkowych. W przeciwieństwie do fenytoiny i karbamazepiny zonisamid wykazuje bardziej wybiórcze działanie wobec ognisk napadowych w korze mózgowej.

Mechanizm działania

Mechanizm działania nie został w pełni wyjaśniony, niemniej jednak uważa się, że zonisamid działa na zależne od potencjału elektrycznego kanały sodowe oraz wapniowe, powodując przerwanie wyładowań neuronalnych i ograniczając rozprzestrzenianie wyładowań napadowych oraz przerywając następczą aktywność padaczkową. Zonisamid wykazuje również działanie modulacyjne na proces hamowania neuronalnego w układzie GABA-ergicznym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt Zonegran, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważny w stosunku do zonisamidu w twardych kapsułkach i charakteryzuje się zbliżoną szybkością i stopniem wchłaniania. Produkt Zonegran, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej może stanowić alternatywę dla produktu Zonegran kapsułki, twarde.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym zonisamid ulega wchłanianiu niemal całkowicie. W większości przypadków maksymalne stężenie w surowicy lub osoczu występuje w ciągu 2-5 godzin od podania. Uważa się, że efekt pierwszego przejścia nie ma znaczenia dla metabolizmu leku. Ocenia się, że biodostępność bezwzględna wynosi około 100%. Wprawdzie pokarmy nie wpływają na biodostępność zonisamidu, jednak mogą opóźnić osiągnięcie maksymalnego stężenia w osoczu lub surowicy.

Wartości AUC i $C_{\max}$ zonisamidu zwiększają się prawie liniowo po podaniu pojedynczej dawki w zakresie 100-800 mg i po podaniu wielokrotnym dawek w zakresie 100-400 mg raz na dobę. Zwiększenie tych wartości w stanie stacjonarnym było nieco większe od spodziewanego na podstawie dawki, prawdopodobnie na skutek wysyceniowego wiązania zonisamidu przez erytrocyty. Stan stacjonarny jest osiągany w ciągu 13 dni. Po pojedynczej dawce obserwowano kumulację trochę większą niż spodziewana.

Dystrybucja leku

Zonisamid wiąże się w 40-50% z ludzkimi białkami osocza. W badaniach *in vitro* wykazano, że proces wiązania nie ulega zmianie pod wpływem różnorodnych produktów leczniczych o działaniu przeciwpadaczkowym (np. fenytoiny, fenobarbitalu, karbamazepiny oraz walproinianu sodu). Pozorna objętość dystrybucji u dorosłych wynosi około 1,1-1,7 l/kg mc., co wskazuje na rozległy proces dystrybucji zonisamidu w tkankach. Stosunek erytrocyty: osocze wynosi około 15 w przypadku małych stężeń i około 3 w przypadku większych stężeń.

Metabolizm

Zonisamid jest metabolizowany głównie na drodze redukcyjnego rozkładu pierścienia benzizoksazolowego macierzystego leku przez enzym CYP3A4 z wytworzeniem 2-sulfamoiloacetylofenolu (SMAP), a także przez N-acetylację. Poza tym lek macierzysty i SMAP mogą podlegać glukuronizacji. Metabolity niewykrywalne w osoczu nie mają aktywności przeciwdrgawkowej. Nie istnieją dowody świadczące o autoindukcji metabolizmu przez zonisamid.

Eliminacja

Pozorny klirens zonisamidu w stanie stacjonarnym po podaniu doustnym wynosi około 0,70 l/h, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 60 godzin w przypadku braku związków powodujących indukcję izoenzymu CYP3A4. Okres półtrwania eliminacji jest niezależny od dawki i nie ulega modyfikacji w przypadku wielokrotnego dawkowania. Wahanie stężeń w surowicy lub osoczu w ciągu okresu dawkowania są niewielkie (<30%). Wydalanie metabolitów zonisamidu i niezmiennego leku zachodzi głównie z moczem. Klirens nerkowy niezmiennego zonisamidu jest względnie mały i wynosi około 3,5 ml/min; około 15-30% dawki jest wydalone w postaci niezmiennionej.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek stwierdzono dodatnią korelację klirensu kreatyniny i klirensu nerkowego zonisamidu stosowanego w pojedynczych dawkach. U osób z klirensiem kreatyniny <20 ml/min stwierdzano zwiększenie pola powierzchni pod krzywą stężenia zonisamidu w osoczu o 35% (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby. Nie przeprowadzono wyczerpujących badań właściwości farmakokinetycznych zonisamidu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Osoby w podeszłym wieku. Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic parametrów farmakokinetycznych między pacjentami młodymi (21-40 lat) i w podeszłym wieku (65-75 lat).

Dzieci i młodzież (5-18 lat). Ograniczone dane sugerują, że parametry farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży, u których dawkowanie w stanie stacjonarnym wynosi 1, 7 lub 12 mg/kg mc., otrzymujących produkt w dawkach podzielonych, są podobne do wartości obserwowanych u osób dorosłych (po uwzględnieniu masy ciała).

Inne parametry

Nie ustalono wyraźnego związku między dawką, stężeniem i reakcją organizmu dla produktu Zonegran. Na podstawie porównania stężenia leku po przyjęciu takich samych dawek wydaje się, że u

osób o większej masie ciała występowały mniejsze stężenia stacjonarne w surowicy, jednak nasilenie tego efektu jest prawdopodobnie stosunkowo niewielkie. Wiek ≥ 12 lat oraz płeć (po uwzględnieniu masy ciała) nie wpływają w widoczny sposób na działanie zonisamidu u pacjentów z padaczką w okresie stosowania stałej dawki leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na psach, po ekspozycji podobnej jak stosowana w warunkach klinicznych, stwierdzono zmiany morfologiczne wątroby (powiększenie, zmianę zabarwienia na ciemnobrązowe, powiększenie hepatocytów umiarkowanego stopnia z obecnością ciałek blaszkowatych ułożonych koncentrycznie w cytoplazmie oraz wakuolizację cytoplazmy), świadczące o wzmożeniu metabolizmu. W badaniach klinicznych nie obserwowano podobnych zmian.

Nie stwierdzono potencjału genotoksycznego ani kancerogennego zonisamidu.

Zonisamid podawany w okresie organogenezy w dawkach, które w osoczu samic osiągały poziom mniejszy lub równy poziomowi terapeutycznemu u ludzi, powodował zaburzenia rozwojowe u myszy, szczurów i psów oraz śmierć zarodków u małp.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Żelatyna bydlęca
Mannitol (E421)
Aspartam (E951)
Aromat pomarańczowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kształtowane na zimno blistry aluminiowe typu AAB, które składające się z tworzącej blister laminowanej folii aluminiowo-polimerowej oraz zamykającej go folii aluminiowo-polimerowo-papierowej. Opakowanie zawiera 28 lub 98 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

Po otwarciu blistra: tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej jest wrażliwa na wilgoć, dlatego należy ją przyjąć natychmiast po otwarciu blistra.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eisai Limited
European Knowledge Centre,
Mosquito Way,
Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/307/020
EU/1/04/307/021

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	10/03/2005
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:	10/03/2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

**B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

A WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Eisai Manufacturing Ltd
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire AL10 9SN
Wielka Brytania

B WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

- **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

- **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

- **INNE WARUNKI**

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 6.1 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu, i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

PSUR

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu będzie przysyłał coroczne okresowe raporty o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*), chyba że Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) zaleci inaczej.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zonegran 25 mg, kapsułki, twarde
Zonisamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 25 mg zonisamidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 kapsułek twardych
28 kapsułek twardych
56 kapsułek twardych
84 kapsułki twarde

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO
ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eisai Ltd., Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zonegran 25 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zonegran 25 mg kapsułki, twarde
Zonisamid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zonegran 50 mg, kapsułki, twarde
Zonisamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg zonisamidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 kapsułek twardych
28 kapsułek twardych
56 kapsułek twardych
84 kapsułki twarde

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO
ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eisai Ltd., Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zonegran 50 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zonegran 50 mg, kapsułki, twarde
Zonisamid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zonegran 100 mg, kapsułki, twarde
Zonisamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg zonisamidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również żółcień pomarańczową FCF (E110) oraz czerwień Allura AC (E129). Dodatkowe informacje przedstawiono w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 kapsułek twardych
56 kapsułek twardych
84 kapsułki twarde
98 kapsułek twardych
196 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO
ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eisai Ltd., Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zonegran 100 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zonegran 100 mg, kapsułki, twarde
Zonisamid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zonegran 25 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Zonisamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 25 mg zonisamidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również aspartam (E951). Dodatkowe informacje przedstawiono w ulotce dla pacjenta.

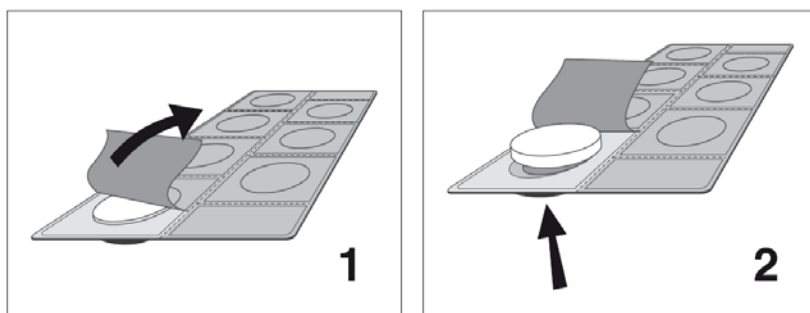
4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej
28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.



6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eisai Ltd., Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/307/014	14 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej
EU/1/04/307/015	28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zonegran 25 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zonegran 25 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Zonisamid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zonegran 50 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Zonisamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 50 mg zonisamidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również aspartam (E951). Dodatkowe informacje przedstawiono w ulotce dla pacjenta.

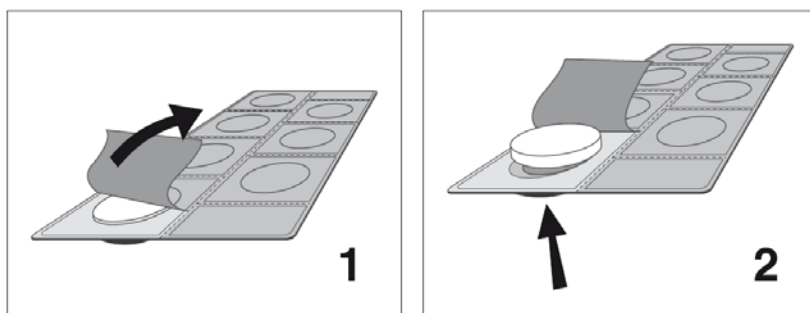
4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej
28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.



6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eisai Ltd., Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/307/016	14 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej
EU/1/04/307/017	28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zonegran 50 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zonegran 50 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Zonisamid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zonegran 100 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Zonisamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 100 mg zonisamidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również aspartam (E951). Dodatkowe informacje przedstawiono w ulotce dla pacjenta.

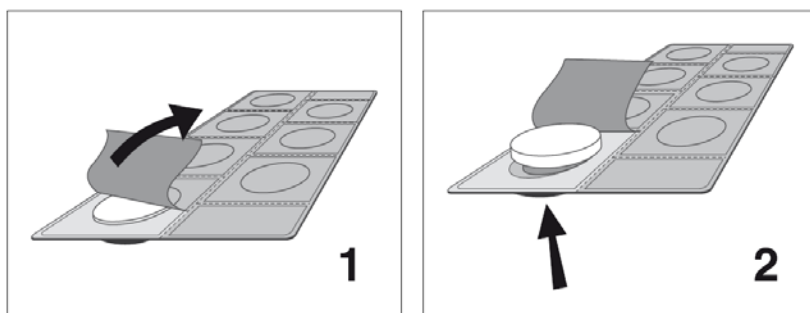
4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej
98 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.



6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eisai Ltd., Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/307/018	56 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej
EU/1/04/307/019	98 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zonegran 100 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zonegran 100 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Zonisamid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zonegran 300 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Zonisamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 300 mg zonisamidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również aspartam (E951). Dodatkowe informacje przedstawiono w ulotce dla pacjenta.

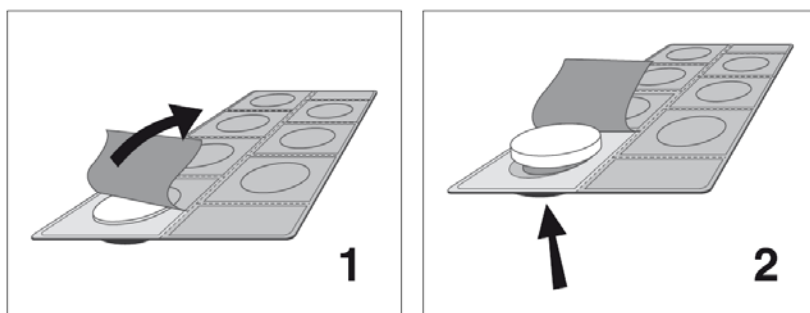
4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej
98 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.



6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eisai Ltd., Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/307/020	28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej
EU/1/04/307/021	98 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zonegran 300 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zonegran 300 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Zonisamid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Zonegran 25 mg kapsułki, twarde
Zonegran 50 mg kapsułki, twarde
Zonegran 100 mg kapsułki, twarde
zonisamid

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zonegran i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zonegran
3. Jak stosować Zonegran
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zonegran
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK ZONEGRAN I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Zonegran jest lekiem przeciwpadaczkowym.

Zonegran jest stosowany w leczeniu drgawek u dorosłych przyjmujących inne leki przeciwpadaczkowe, u których wciąż występują drgawki wyzwalane w jednej części mózgu (napady częściowe), które mogą (lub nie) przechodzić w napady wyzwalane w całym mózgu (napady wtórnie uogólnione).

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ZONEGRAN

Kiedy nie stosować leku Zonegran:

Jeśli:

- pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na którykolwiek ze składników leku Zonegran (patrz punkt 6. Inne informacje);
- pacjent ma uczulenie na sulfonamidy, do których należą antybiotyki sulfonamidowe, diuretyki tiazydowe oraz leki przeciwcukrzycowe zawierające sulfonylomocznik.

Kiedy zachować szczególną ostrożność, stosując lek Zonegran:

Zonegran należy do grupy leków określanych jako sulfonamidy, które mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne, ciężkie wysypki skórne i zaburzenia składu krwi; w bardzo rzadkich przypadkach reakcje te mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4. Możliwe działania niepożądane).

Przed przyjęciem leku Zonegran należy poinformować lekarza jeśli:

- pacjent nie ukończył 18 lat, gdyż nie zaleca się stosowania leku Zonegran;
- pacjent jest w podeszłym wieku; może być konieczne dostosowanie dawki leku Zonegran, gdyż podczas jego stosowania u osób tych mogą częściej rozwijać się reakcje alergiczne, poważne

wysypki skórne, obrzęki stóp i nóg oraz swędzenie (patrz punkt 4, Możliwe działania niepożądane);

- u pacjenta występuje choroba wątroby, gdyż może być konieczne dostosowanie dawki leku Zonegran;
- u pacjenta występuje choroba nerek, gdyż może być konieczne dostosowanie dawki leku Zonegran;
- pacjent w przeszłości cierpiał na kamice nerkową, gdyż istnieje zwiększone ryzyko powstawania nowych kamieni nerkowych. **Aby zmniejszyć ryzyko kamicy nerkowej, należy pić odpowiednio dużo wody;**
- pacjent przebywa stale lub tymczasowo w gorącym klimacie. Zonegran może zmniejszać ilość wydzielanego potu, co może powodować zwiększenie temperatury ciała. **Aby zmniejszyć ryzyko przegrzania, należy pić odpowiednio dużo wody i przebywać w chłodzie;**
- pacjent waży mniej niż 40 kg lub bardzo schudł; gdyż lek Zonegran może powodować dalsze zmniejszenie masy ciała. Może to wymagać obserwacji stanu pacjenta, dlatego należy o tym poinformować lekarza.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy powiadomić lekarza przed rozpoczęciem przyjmowania leku Zonegran.

Stosowanie leku Zonegran z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich przyjmowanych obecnie lub ostatnio lekach, również tych, które są wydawane bez recepty.

- Należy zachować ostrożność, stosując lek Zonegran z lekami powodującymi powstawanie kamieni nerkowych, takimi jak topiramata;
- lek Zonegran może powodować podwyższenie stężenia leków, takich jak digoksyna i chinidyna we krwi i w związku z tym konieczne może być obniżenie dawki tych leków;
- Inne leki, takie jak fenytoina, karbamazepina, fenobarbital oraz ryfampicyna, mogą obniżać stężenia leku Zonegran we krwi i w związku z tym konieczne może być dostosowanie dawki leku Zonegran.

Stosowanie leku Zonegran z jedzeniem i piciem

Zonegran można przyjmować z posiłkami lub między posiłkami.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, musi stosować odpowiednią metodę zapobiegania ciąży podczas przyjmowania leku Zonegran oraz przez jeden miesiąc od zakończenia leczenia.

Jeśli pacjentka uważa, że mogła zajść w ciążę, jest w ciąży lub zamierza zajść w ciążę, powinna o tym natychmiast powiedzieć lekarzowi.

Stosowanie leku Zonegran podczas ciąży jest dopuszczalne wyłącznie za zgodą lekarza. W badaniach wykazano zwiększenie ryzyka wad wrodzonych u dzieci kobiet stosujących leki przeciwpadaczkowe.

Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania leku Zonegran i przez jeden miesiąc od zakończenia leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Zonegran może upośledzać koncentrację, reakcje oraz odpowiedź na bodźce, może powodować uczucie senności, szczególnie na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki. Jeśli Zonegran powoduje u pacjenta wymienione objawy, należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Zonegran

Kapsułki twarde Zonegran 100 mg zawierają żółty (żółcień pomarańczową FCF, E110) oraz czerwony barwnik (czerwień Allura AC, E129), które mogą powodować reakcje alergiczne (patrz punkt 6. Inne informacje).

3. JAK STOSOWAĆ LEK ZONEGRAN

Lek Zonegran należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się lekarzem lub farmaceutą.

Zazwyczaj stosowana dawka u dorosłych

- Dawka początkowa to 50 mg na dobę przyjmowana w dwóch równych dawkach podzielonych po 25 mg.
- Dawka może być zwiększana co 1-2 tygodnie o maksymalnie 100 mg.
- Zwykła dawka dobową wynosi od 300 mg do 500 mg.
- U niektórych osób skuteczne są mniejsze dawki. Jeżeli pacjent odczuwa działania niepożądane, jest w podeszłym wieku lub cierpi z powodu choroby nerek lub wątroby, dawka może być zwiększana w dłuższych odstępach czasu.

Jeżeli pacjent ma wrażenie, że działanie leku Zonegran jest za silne lub za słabe, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Kapsułki leku Zonegran muszą być połykane w całości i popite wodą.
- Nie rozgryzać kapsułek.
- Lek Zonegran może być przyjmowany raz lub dwa razy na dobę, zgodnie z zaleceniami lekarza.
- Jeżeli lek Zonegran zażywa się dwa razy na dobę, połowę dawki dobowej należy przyjąć rano, a połowę wieczorem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zonegran

Jeżeli pacjent zażył większą ilość leku Zonegran, niż to było konieczne, należy bezzwłocznie poinformować opiekuna (członka rodziny bądź przyjaciela), lekarza prowadzącego lub farmaceutę, zgłosić się do oddziału ratunkowego bądź izby przyjęć najbliższego szpitala, zabierając ze sobą produkt Zonegran. Pacjent może stać się senny i stracić przytomność. Pacjent może również mieć nudności, ból brzucha, drgania mięśni, ruchy gałki ocznej, czuć się słabo, mieć obniżone tętno, duszność i obniżoną czynność nerek. Nie należy podejmować prób prowadzenia pojazdów.

Pominięcie zastosowania leku Zonegran

- Jeżeli pacjent zapomni zażyć dawkę leku, nie powinien się martwić, tylko zażyć kolejną dawkę o zwykłej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Zonegran

- Zonegran jest przeznaczony do długotrwałego stosowania. Nie należy zmniejszać dawki ani przerywać leczenia, chyba że zalecił to lekarz.
- Jeśli lekarz zaleci przerwanie stosowania leku Zonegran, dawka będzie zmniejszana stopniowo, aby zmniejszyć ryzyko dalszych drgawek.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Zonegran może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Zonegran należy do grupy leków określanych jako sulfonamidy, które mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne, ciężkie wysypki skórne i zaburzenia składu krwi; w bardzo rzadkich przypadkach te reakcje mogą prowadzić do zgonu.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeżeli u pacjenta:

- występują trudności w oddychaniu, obrzęk twarzy, warg lub języka bądź silna reakcja skórna; ponieważ te objawy mogą wskazywać na ciężką reakcję alergiczną,
- występują myśli o samouszkodzeniu lub samobójstwie. U niewielkiej liczby osób otrzymujących leki przeciwpadaczkowe, np. Zonegran, występowały myśli o samouszkodzeniu lub samobójstwie;
- występuje ból mięśni lub uczucie osłabienia; ponieważ te objawy mogą wskazywać na rozpad komórek mięśniowych, który może prowadzić do zaburzenia czynności nerek;
- wystąpi nagły ból pleców lub żołądka, ból lub krwawienie podczas oddawania moczu, ponieważ te objawy mogą wskazywać na obecność kamieni nerkowych.

Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta:

- na skórze wystąpi niewyjaśniona wysypka, ponieważ ten objaw może poprzedzać ciężką wysypkę lub złuszczenie się naskórka.
- wystąpi niezwykle zmęczenie, gorączka, ból gardła, powiększenie węzłów chłonnych lub skłonność do powstawania siniaków, ponieważ te objawy mogą świadczyć o zaburzeniach krwi;
- wystąpią bóle głowy, senność, duszność i utrata apetytu; ponieważ mogą być to objawy zbyt niskiego stężenia wodorowęglanów we krwi, co powinno być monitorowane lub leczone przez lekarza.

Lekarz może zdecydować o przerwaniu stosowania leku Zonegran.

Lek Zonegran najczęściej wywołuje łagodne działania niepożądane, które występują w pierwszym miesiącu leczenia i zwykle zanikają w trakcie leczenia. Częstość możliwych działań niepożądanych opisano poniżej, zgodnie z następującymi zasadami:

- bardzo często (występują u więcej niż 1 pacjenta na 10);
- często (występują u 1 do 10 pacjentów na 100);
- niezbyt często (występują u 1 do 10 pacjentów na 1 000);
- rzadko (występują u 1 do 10 pacjentów na 10 000);
- bardzo rzadko (występują u mniej niż 1 pacjenta na 10 000);
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo częste działania niepożądane

- pobudzenie, drażliwość, dezorientacja, depresja;
- nieprawidłowa koordynacja mięśniowa, zawroty głowy, zaburzenia pamięci, senność, podwójne widzenie;
- utrata apetytu, obniżenie stężenia wodorowęglanów we krwi (wodorowęglany zapobiegają zbyt kwaśnemu odczynowi krwi).

Częste działania niepożądane

- zaburzenia snu, dziwaczne lub niecodzienne myśli, uczucie lęku lub silne emocje;
- „spowolnienie myśli, trudności w koncentracji, zaburzenia mowy, zaburzenia czucia skórno (uczucie mrowienia i drętwienia), drżenia mięśniowe;
- mimowolne ruchy gałek ocznych;
- kamica nerkowa;
- wysypki skórne, swędzenie, reakcje alergiczne, gorączka, zmęczenie, objawy grypopodobne.

- podbiegnięcia krwawe (niewielkie wylewy krwi pod skórę z uszkodzonych skórnych naczyń krwionośnych);
- zmniejszenie masy ciała, nudności, niestrawność, ból żołądka, biegunka, zaparcia;
- obrzęk stóp i nóg.

Niezbyt częste działania niepożądane

- gniew, agresja, myśli samobójcze, próby samobójcze.
- wymioty.
- zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa.
- kamica układu moczowego.
- zakażenie / zapalenie płuc i zakażenia dróg moczowych.
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi, drgawki/napady padaczkowe.

Bardzo rzadkie działania niepożądane

- omamy, utrata pamięci, śpiączka, złośliwy zespół neuroleptyczny (niemożność poruszania się, pocenie się, gorączka, nietrzymanie kału i moczu), stan padaczkowy (powtarzające lub przedłużające się napady padaczkowe).
- zaburzenia oddychania, duszność, zapalenie płuc.
- zapalenie trzustki (silny ból brzucha lub pleców).
- choroby wątroby, niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (kreatynina jest produktem przemiany materii w prawidłowych warunkach wydalanym przez nerki).
- ciężkie wysypki lub złuszczenie się naskórka (wysypce może towarzyszyć złe samopoczucie lub gorączka).
- rozpad mięśni (pacjent może odczuwać ból lub osłabienie mięśni), który może prowadzić do chorób nerek.
- obrzęk węzłów chłonnych, zaburzenia składu krwi (zmniejszenie liczby komórek krwi, które może wzmacniać ryzyko zakażenia, powodować bladość skóry, uczucie zmęczenia, gorączkę i łatwe powstawanie siniaków).
- zmniejszenie pocenia się, przegrzanie organizmu.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ZONEGRAN

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Zonegran po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po napisie: Termin ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie należy stosować leku, jeżeli pacjent zauważy jakiegokolwiek uszkodzenie kapsulek, blistra lub pudełka tekturowego albo jakiegokolwiek oznaki rozkładu leku. Należy zwrócić opakowanie farmaceute.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Zonegran

Substancją czynną leku Zonegran jest zonisamid. Kapsułki twarde Zonegran 25 mg zawierają 25 mg zonisamidu, kapsułki twarde Zonegran 50 mg zawierają 50 mg zonisamidu, kapsułki twarde Zonegran 100 mg zawierają 100 mg zonisamidu.

- Inne składniki kapsulek: celuloza mikrokryształiczna, uwodorniony olej roślinny i sodu laurylosiarczan.
- Skład otoczki kapsułki: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), szelak, glikol propylenowy, potasu wodorotlenek, żelaza tlenek czarny (E172). Ponadto otoczka kapsulek 100 mg zawiera barwniki - żółcień pomarańczową FCF (E110) i czerwień Allura (E129).

Ważne informacje o składnikach leku: żółcień pomarańczowej FCF (E110) oraz czerwieni Allura AC (E129), patrz punkt 2.

Jak wygląda lek Zonegran i co zawiera opakowanie

- Zonegran 25 mg kapsułki twarde mają biały nieprzezroczysty korpus i białe nieprzezroczyste wieczko z nadrukowanym logo oraz czarnym napisem „ZONEGRAN 25”.
- Zonegran 50 mg kapsułki twarde mają biały, nieprzezroczysty korpus i szare nieprzezroczyste wieczko z nadrukowanym logo oraz czarnym napisem „ZONEGRAN 50”.
- Zonegran 100 mg kapsułki twarde mają biały nieprzezroczysty korpus i czerwone nieprzezroczyste wieczko z nadrukowanym logo oraz czarnym napisem „ZONEGRAN 100”.

Zonegran w kapsułkach jest pakowany w blistry dostarczane w opakowaniach zawierających:

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

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie

Podmiot odpowiedzialny

Eisai Ltd., Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Wielka Brytania.

Wytwórca

Eisai Manufacturing Ltd, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Wielka Brytania.

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Eisai Europe Ltd.

Tél/Tel: + 32 (0) 2 735 45 34

Luxembourg/Luxemburg

Eisai Europe Ltd.

Tél/Tel: + 32 (0) 2 735 45 34

(Belgique/Belgien)

България

Eisai Ltd.

Тел.: + 44 (0) 208 600 1400

Великобритания (Обединеното кралство)

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka

Tel.: +420 242 485 839

Magyarország

Valeant Pharma Magyarország Kft.

Tel: +36 1 345 5900

Malta

Associated Drug Company Ltd.

Tel: +356 2277 8000

Danmark

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Deutschland

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Eesti

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400
(Ühendkuningriik)

Ελλάδα

Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España

Eisai Farmacéutica, S.A.
Tel: + (34) 91 455 94 55

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Ireland

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400
(United Kingdom)

Ísland

Eisai AB
Sími: + 46 (0) 8 501 01 600
(Svíþjóð)

Italia

Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 5181401

Κύπρος

Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000
(Ελλάδα)

Latvija

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400
(Lielbritānija)

Nederland

Eisai BV.
Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Norge

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Österreich

Eisai GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

Polska

Eisai Ltd.
Tel.: + 44 (0) 208 600 1400
(Wielka Brytania)

Portugal

Eisai Farmacêutica, Unipessoal Lda
Tel: + 351 214 875 540

România

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400
(Marea Britanie)

Slovenija

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400
(Velika Britanija)

Slovenská republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel.: +420 242 485 839
(Česká republika)

Suomi/Finland

Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi)

Sverige

Eisai AB
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

United Kingdom

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400

Lietuva

Eisai Ltd.

Tel. + 44 (0) 208 600 1400

(Jungtinė Karalystė)

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji

Leków: <http://www.ema.europa.eu/>

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Zonegran 25 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Zonegran 50 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Zonegran 100 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Zonegran 300 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
zonisamid

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zonegran i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zonegran
3. Jak stosować Zonegran
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zonegran
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK ZONEGRAN I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Zonegran jest lekiem przeciwpadaczkowym.

Zonegran jest stosowany w leczeniu drgawek u dorosłych przyjmujących inne leki przeciwpadaczkowe, u których wciąż występują drgawki wyzwalane w jednej części mózgu (napady częściowe), które mogą (lub nie) przechodzić w napady wyzwalane w całym mózgu (napady wtórnie uogólnione).

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ZONEGRAN

Kiedy nie stosować leku Zonegran:

Jeśli:

- pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na którykolwiek ze składników leku Zonegran (patrz punkt 6. Inne informacje);
- pacjent ma uczulenie na sulfonamidy, włączając w to sulfonamidy o działaniu bakteriostatycznym, diuretyki tiazydowe oraz leki przeciwcukrzycowe zawierające sulfonylomocznik.

Kiedy zachować szczególną ostrożność, stosując lek Zonegran:

Zonegran należy do grupy leków określanych jako sulfonamidy, które mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne, ciężkie wysypki skórne i zaburzenia składu krwi; w bardzo rzadkich przypadkach reakcje te mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4. Możliwe działania niepożądane).

Przed przyjęciem leku Zonegran należy poinformować lekarza jeśli:

- pacjent nie ukończył 18 lat, gdyż nie zaleca się stosowania leku Zonegran;

- pacjent jest w podeszłym wieku; może być konieczne dostosowanie dawki leku Zonegran, gdyż podczas jego stosowania u osób tych mogą częściej rozwijać się reakcje alergiczne, poważne wysypki skórne, obrzęki stóp i nóg oraz swędzenie (patrz punkt 4, Możliwe działania niepożądane);
- u pacjenta występuje choroba wątroby, gdyż może być konieczne dostosowanie dawki leku Zonegran;
- u pacjenta występuje choroba nerek, gdyż może być konieczne dostosowanie dawki leku Zonegran;
- pacjent w przeszłości cierpiał na kamice nerkową, gdyż istnieje zwiększone ryzyko powstawania nowych kamieni nerkowych. **Aby zmniejszyć ryzyko kamicy nerkowej, należy pić odpowiednio dużo wody;**
- pacjent przebywa stale lub tymczasowo w gorącym klimacie. Zonegran może zmniejszać ilość wydzielanego potu, co może powodować zwiększenie temperatury ciała. **Aby zmniejszyć ryzyko przegrzania, należy pić odpowiednio dużo wody i przebywać w chłodzie;**
- pacjent waży mniej niż 40 kg lub bardzo schudł; gdyż lek Zonegran może powodować dalsze zmniejszenie masy ciała. Może to wymagać obserwacji stanu pacjenta, dlatego należy o tym poinformować lekarza.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy powiadomić lekarza przed rozpoczęciem przyjmowania leku Zonegran.

Stosowanie leku Zonegran z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich przyjmowanych obecnie lub ostatnio lekach, również tych, które są wydawane bez recepty.

- Należy zachować ostrożność, stosując lek Zonegran z lekami powodującymi powstawanie kamieni nerkowych, takimi jak topiramata;
- lek Zonegran może powodować podwyższenie stężenia leków, takich jak digoksyna i chinidyna we krwi i w związku z tym konieczne może być obniżenie dawki tych leków;
- Inne leki, takie jak fenytoina, karbamazepina, fenobarbital oraz ryfampicyna, mogą obniżać stężenia leku Zonegran we krwi i w związku z tym konieczne może być dostosowanie dawki leku Zonegran.

Stosowanie leku Zonegran z jedzeniem i piciem

Zonegran można przyjmować z posiłkami lub między posiłkami.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, musi stosować odpowiednią metodę zapobiegania ciąży podczas przyjmowania leku Zonegran oraz przez jeden miesiąc od zakończenia leczenia.

Jeśli pacjentka uważa, że mogła zajść w ciążę, jest w ciąży lub zamierza zajść w ciążę, powinna o tym natychmiast powiedzieć lekarzowi.

Stosowanie leku Zonegran podczas ciąży jest dopuszczalne wyłącznie za zgodą lekarza. W badaniach wykazano zwiększenie ryzyka wad wrodzonych u dzieci kobiet stosujących leki przeciwpadaczkowe.

Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania leku Zonegran i przez jeden miesiąc od zakończenia leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Zonegran może upośledzać koncentrację, reakcje oraz odpowiedź na bodźce, może powodować uczucie senności, szczególnie na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki. Jeśli Zonegran powoduje u pacjenta wymienione objawy, należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Zonegran

Produkt Zonegran, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej zawiera słodzik nazywany aspartamem (E951), który jest źródłem fenyloalaniny i może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią. (patrz punkt 6 - Inne informacje).

3. JAK STOSOWAĆ LEK ZONEGRAN

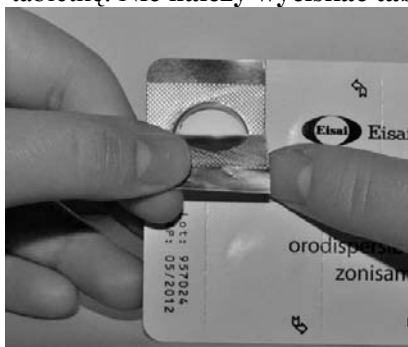
Lek Zonegran należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się lekarzem lub farmaceutą.

Zazwyczaj stosowana dawka u dorosłych

- Dawka początkowa to 50 mg na dobę przyjmowana w dwóch równych dawkach podzielonych po 25 mg.
- Dawka może być zwiększana co 1-2 tygodnie o maksymalnie 100 mg.
- Zwykła dawka dobową wynosi od 300 mg do 500 mg.
- U niektórych osób skuteczne są mniejsze dawki. Jeżeli pacjent odczuwa działania niepożądane, jest w podeszłym wieku lub cierpi z powodu choroby nerek lub wątroby, dawka może być zwiększana w dłuższych odstępach czasu.

Jeżeli pacjent ma wrażenie, że działanie leku Zonegran jest za silne lub za słabe, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Produkt Zonegran, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej jest wrażliwy na wilgoć, dlatego należy dotykać tabletek **suchymi rękami**.
- Należy oderwać folię pojedynczej komórki i nacisnąć tylną część blistra, aby wypchnąć tabletkę. **Nie należy wyciskać tabletek przez folię.**



- Należy umieścić tabletkę na języku i trzymać na nim do momentu kiedy rozpuści się i będzie łatwa do połknięcia.
- Rozpuszczona tabletkę może być połknięta z wodą lub bez wody.
- Lek Zonegran może być przyjmowany raz lub dwa razy na dobę, zgodnie z zaleceniami lekarza.
- Jeżeli lek Zonegran zażywa się dwa razy na dobę, połowę dawki dobowej należy przyjąć rano, a połowę wieczorem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zonegran

Jeżeli pacjent zażył większą ilość leku Zonegran, niż to było konieczne, należy bezzwłocznie poinformować opiekuna (członka rodziny bądź przyjaciela), lekarza prowadzącego lub farmaceutę, zgłosić się do oddziału ratunkowego bądź izby przyjęć najbliższego szpitala, zabierając ze sobą produkt Zonegran. Pacjent może stać się senny i stracić przytomność. Pacjent może również mieć nudności, ból brzucha, drgania mięśni, ruchy gałki ocznej, czuć się słabo, mieć obniżone tętno, duszność i obniżoną czynność nerek. Nie należy podejmować prób prowadzenia pojazdów.

Pominięcie zastosowania leku Zonegran

- Jeżeli pacjent zapomni zażyć dawkę leku, nie powinien się martwić, tylko zażyć kolejną dawkę o zwykłej porze.

- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Zonegran

- Zonegran jest przeznaczony do długotrwałego stosowania. Nie należy zmniejszać dawki ani przerywać leczenia, chyba że zalecił to lekarz.
- Jeśli lekarz zaleci przerwanie stosowania leku Zonegran, dawka będzie zmniejszana stopniowo, aby zmniejszyć ryzyko dalszych drgawek.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Zonegran może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Zonegran należy do grupy leków określanych jako sulfonamidy, które mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne, ciężkie wysypki skórne i zaburzenia składu krwi; w bardzo rzadkich przypadkach te reakcje mogą prowadzić do zgonu.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeżeli u pacjenta:

- występują trudności w oddychaniu, obrzęk twarzy, warg lub języka bądź silna reakcja skórna; ponieważ te objawy mogą wskazywać na ciężką reakcję alergiczną;
- występują myśli o samouszkodzeniu lub samobójstwie. U niewielkiej liczby osób otrzymujących leki przeciwpadaczkowe, np. Zonegran, występowały myśli o samouszkodzeniu lub samobójstwie;
- występuje ból mięśni lub uczucie osłabienia; ponieważ te objawy mogą wskazywać na rozpad komórek mięśniowych, który może prowadzić do zaburzenia czynności nerek;
- wystąpi nagły ból pleców lub żołądka, ból lub krwawienie podczas oddawania moczu, ponieważ te objawy mogą wskazywać na obecność kamieni nerkowych.

Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta:

- na skórze wystąpi niewyjaśniona wysypka, ponieważ ten objaw może poprzedzać ciężką wysypkę lub złuszczenie się naskórka;
- wystąpi niezwykle zmęczenie, gorączka, ból gardła, powiększenie węzłów chłonnych lub skłonność do powstawania siniaków, ponieważ te objawy mogą świadczyć o zaburzeniach krwi;
- wystąpią bóle głowy, senność, duszność i utrata apetytu; ponieważ mogą być to objawy zbyt niskiego stężenia wodorowęglanów we krwi, co powinno być monitorowane lub leczone przez lekarza.

Lekarz może zdecydować o przerwaniu stosowania leku Zonegran.

Lek Zonegran najczęściej wywołuje łagodne działania niepożądane, które występują w pierwszym miesiącu leczenia i zwykle zanikają w trakcie leczenia. Częstość możliwych działań niepożądanych opisano poniżej, zgodnie z następującymi zasadami:

- bardzo często (występują u więcej niż 1 użytkownika na 10);
- często (występują u 1 do 10 użytkowników na 100);
- niezbyt często (występują u 1 do 10 użytkowników na 1 000);
- rzadko (występują u 1 do 10 użytkowników na 10 000);
- bardzo rzadko (występują u mniej niż 1 użytkownika na 10 000);
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo częste działania niepożądane

- pobudzenie, drażliwość, dezorientacja, depresja;
- nieprawidłowa koordynacja mięśniowa, zawroty głowy, zaburzenia pamięci, senność, podwójne widzenie;

- utrata apetytu, obniżenie stężenia wodorowęglanów we krwi (wodorowęglany zapobiegają zbyt kwaśnemu odczynowi krwi).

Częste działania niepożądane

- zaburzenia snu, dziwaczne lub niecodzienne myśli, uczucie lęku lub silne emocje;
- spowolnienie myśli, trudności w koncentracji, zaburzenia mowy, zaburzenia czucia skórnoego (uczucie mrowienia i drętwienia), drżenia mięśniowe;
- mimowolne ruchy gałek ocznych;
- kamica nerkowa;
- wysypki skórne, swędzenie, reakcje alergiczne, gorączka, zmęczenie, objawy grypopodobne.
- podbiegnięcia krwawe (niewielkie wylewy krwi pod skórę z uszkodzonych skórnych naczyń krwionośnych);
- zmniejszenie masy ciała, nudności, niestrawność, ból żołądka, biegunka, zaparcia;
- obrzęk stóp i nóg.

Niezbyt częste działania niepożądane

- gniew, agresja, myśli samobójcze, próby samobójcze;
- wymioty;
- zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa;
- kamica układu moczowego;
- zakażenie / zapalenie płuc i zakażenia dróg moczowych;
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi, drgawki/napady padaczkowe.

Bardzo rzadkie działania niepożądane

- omamy, utrata pamięci, śpiączka, złośliwy zespół neuroleptyczny (niemożność poruszania się, pocenie się, gorączka, nietrzymanie kału i moczu), stan padaczkowy (powtarzające lub przedłużające się napady padaczkowe);
- zaburzenia oddychania, duszność, zapalenie płuc;
- zapalenie trzustki (silny ból brzucha lub pleców);
- choroby wątroby, niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (kreatynina jest produktem przemiany materii w prawidłowych warunkach wydalanym przez nerki);
- ciężkie wysypki lub złuszczenie się naskórka (wysypce może towarzyszyć złe samopoczucie lub gorączka);
- rozpad mięśni (pacjent może odczuwać ból lub osłabienie mięśni), który może prowadzić do chorób nerek;
- obrzęk węzłów chłonnych, zaburzenia składu krwi (zmniejszenie liczby komórek krwi, które może wzmacniać ryzyko zakażenia, powodować błąd skóry, uczucie zmęczenia, gorączkę i łatwe powstawanie siniaków);
- zmniejszenie pocenia się, przegrzanie organizmu.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ZONEGRAN

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Zonegran po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po napisie: Termin ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią. Ponieważ tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej jest wrażliwa na wilgoć, należy przyjąć ją natychmiast po otwarciu blistra.

Nie należy stosować leku, jeżeli pacjent zauważy jakiekolwiek uszkodzenie tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej, blistra lub pudełka tekturowego albo jakiekolwiek oznaki rozkładu leku. Należy zwrócić opakowanie farmaceutyczne.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Zonegran

Substancją czynną leku Zonegran jest zonisamid. Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej Zonegran 25 mg zawierają 25 mg zonisamidu. Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej Zonegran 50 mg zawierają 50 mg zonisamidu. Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej Zonegran 100 mg zawierają 100 mg zonisamidu. Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej Zonegran 300 mg zawierają 300 mg zonisamidu.

- Inne składniki tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej 25 mg, 50 mg oraz 100 mg to: żelatyna rybia, mannitol (E421), aspartam (E951) oraz aromat pomarańczowy.
- Inne składniki tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej 300 mg to: żelatyna bydlęca, mannitol (E421), aspartam (E951) oraz aromat pomarańczowy.

Ważne informacje o składniku leku, aspartamie (E951), patrz punkt 2.

Jak wygląda lek Zonegran i co zawiera opakowanie

Zonegran tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są w kolorze białym lub prawie białym, okrągłe, z wytłoczoną mocą tabletki („25”, „50”, „100” lub „300”).

Zonegran tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są pakowane w blistry dostarczane w opakowaniach zawierających:

- 25 mg: 14 i 28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej
- 50 mg: 14 i 28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej
- 100 mg: 56 i 98 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej
- 300 mg: 28 i 98 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie

Podmiot odpowiedzialny

Eisai Ltd., Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Wielka Brytania.

Wytwórca

Eisai Manufacturing Ltd, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Wielka Brytania.

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Eisai Europe Ltd.

Tél/Tel: +32 (0) 2 735 45 34

Luxembourg/Luxemburg

Eisai Europe Ltd.

Tél/Tel: +32 (0) 2 735 45 34
(Belgique/Belgien)

България

Eisai Ltd.

Тел.: + 44 (0) 208 600 1400

Великобритания (Обединеното кралство)

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka

Tel.: +420 242 485 839

Danmark

Eisai AB

Tlf: +46 (0) 8 501 01 600

(Sverige)

Deutschland

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 696 65 850

Eesti

Eisai Ltd.

Tel: + 44 (0) 208 600 1400

(Ühendkuningriik)

Ελλάδα

Arriani Pharmaceuticals S.A.

Τηλ: + 30 210 668 3000

España

Eisai Farmacéutica, S.A.

Tel: +(34) 91 455 94 55

France

Eisai SAS

Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Ireland

Eisai Ltd.

Tel: + 44 (0)208 600 1400

(United Kingdom)

Ísland

Eisai AB

Sími: + 46 (0) 8 501 01 600

(Svíþjóð)

Italia

Eisai S.r.l.

Tel: + 39 02 5181401

Magyarország

Valeant Pharma Magyarország Kft.

Tel: +36 1 345 5900

Malta

Associated Drug Company Ltd.

Tel: +356 2277 8000

Nederland

Eisai BV.

Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Norge

Eisai AB

Tlf: + 46 (0)8 501 01 600

(Sverige)

Österreich

Eisai GesmbH

Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

Polska

Eisai Ltd.

Tel: + 44 (0)208 600 1400

(Wielka Brytania)

Portugal

Eisai Farmacêutica, Unipessoal Lda

Tel: +351 214 875 540

România

Eisai Ltd.

Tel: ++ 44 (0) 208 600 1400

(Marea Britanie)

Slovenija

Eisai Ltd.

Tel: + 44 (0) 208 600 1400

(Velika Britanija)

Slovenská republika

Eisai GesmbH organizační složka

Tel: +420 242 485 839

(Česká republika)

Suomi/Finland

Eisai AB

Puh/Tel: + 46 (0)8 501 01 600

(Ruotsi)

Κύπρος

Arriani Pharmaceuticals S.A.

Τηλ: + 30 210 668 3000

(Ελλάδα)

Sverige

Eisai AB

Tel: + 46 (0)8 501 01 600

Latvija

Eisai Ltd.

Tel: + 44 (0)208 600 1400

(Lielbritānija)

United Kingdom

Eisai Ltd.

Tel: +44 (0) 208 600 1400

Lietuva

Eisai Ltd.

Tel: + 44 (0)208 600 1400

(Jungtinė Karalystė)

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.