

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zocap 25 mg trde kapsule

Zocap 50 mg trde kapsule

Zocap 100 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 25 mg zonisamida.

Ena trda kapsula vsebuje 50 mg zonisamida.

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg zonisamida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

25 mg kapsule:

Zocap 25 mg trde kapsule imajo bel neprozoren pokrovček in telo kapsule, kjer sta s črnim črnilom natisnjena "G" in "742" na nasprotujočih si delih pokrovčka in telesa kapsule, ki je napolnjena z belim do sivobelim prahom in velikosti približno $14,40 \pm 0,5$ mm.

50 mg kapsule:

Zocap 50 mg trde kapsule imajo siv neprozoren pokrovček in belo neprozorno telo kapsule, kjer sta s črnim črnilom natisnjena "G" in "743" na nasprotujočih si delih pokrovčka in telesa kapsule, ki je napolnjena z belim do sivobelim prahom in velikosti približno $15,80 \pm 0,5$ mm.

100 mg kapsule:

Zocap 100 mg trde kapsule imajo rdeč neprozoren pokrovček in belo neprozorno telo kapsule, kjer sta s črnim črnilom natisnjena "G" in "744" na nasprotujočih si delih pokrovčka in telesa kapsule, ki je napolnjena z belim do sivobelim prahom in velikosti približno $19,20 \pm 0,5$ mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zocap je indicirano kot:

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje – odrasli

Stopnjevanje in vzdrževanje odmerka

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

Odtegnitev

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

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

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

Splošna priporočila za odmerjanje zdravila Zocap pri posebnih populacijah bolnikov.

Pediatrična populacija (starost 6 let in več)

Stopnjevanje in vzdrževanje odmerka

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

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

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

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

Opomba:

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

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

Podatkov iz kličnih študij z bolniki s telesno maso manj kot 20 kg je malo. Zato je treba otroke, stare 6 let in več, s telesno maso manj kot 20 kg, zdraviti previdno.

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

Odtegnitev

Ko želimo zdravljenje z zdravilom Zocap prekiniti, moramo to storiti postopoma (glejte poglavje 4.4). V kliničnih študijah s pediatričnimi bolniki so odmerek v tedenskih intervalih zmanjševali za približno 2 mg/kg (tj. v skladu z načrtom v preglednici 3).

Preglednica 3. Pediatrična populacija (starost 6 let in več) – priporočeni režim zmanjševanja odmerka

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

Opomba:

- * Vsi odmerki so enkrat na dan.

Starejši

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

Bolniki z ledvično okvaro

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

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

Bolniki z jetrno okvaro

Zdravila pri bolnikih z jetrno okvaro niso preizkušali, zato uporaba pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni priporočljiva. Pri zdravljenju bolnikov z blažjo do zmerno jetrno okvaro je potrebna previdnost in počasnejše prilagajanje odmerka zdravila Zocap.

Način uporabe

Zdravilo Zocap trde kapsule se uporablja peroralno.

Učinki hrane

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nepojasnen izpuščaj

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

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

Epileptični napadi ob odtegnitvi

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

drugih antiepileptikov.

Reakcije na sulfonamid

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

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

Akutna miopija in sekundarni glavkom zaprtega zakotja

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

Samomorilno razmišljanje in vedenje

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

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

Ledvični kamni

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

Metabolna acidoza

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Zocap opisujejo hiperkloremično metabolno acidozo brez anionske vrzeli (t.j. znižan serumski bikarbonat pod normalno referenčno vrednost in v odsotnosti kronične respiratorne alkalozе). Metabolna acidoza je posledica izgube bikarbonata preko ledvic zaradi inhibitornega učinka zonisamida na karboanhidrazo. Takšno elektrolitsko neravnovesje so opazovali po uporabi zdravila Zocap v kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom, in v obdobju trženja. Ponavadi se metabolna acidoza, ki jo sproži zonisamid, pojavi zgodaj v poteku zdravljenja, primeri pa se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem. Znižanje bikarbonata je ponavadi majhno do zmerno (ob dnevnih odmerkih 300 mg pri odraslih je povprečno znižanje približno 3,5 mEq/l); pri bolnikih redko pride do večjega znižanja. Stanja ali zdravljenja, ki bolnika izpostavljajo možnosti

nastanka acidoze (na primer bolezni ledvic, hude bolezni dihal, epileptični status, driska, operacija, ketogena dieta ali zdravila), imajo lahko na zniževanje bikarbonata, ki je posledica zonisamida, aditiven učinek.

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

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

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

Vročinska kap

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

Pankreatitis

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

Rabdomioliza

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

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem ter vsaj še mesec dni po končanem zdravljenju z zdravilom Zocap uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

Ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, ne smejo uporabljati zdravila Zocap, razen kadar je to nujno potrebno in samo, če se oceni, da možna korist upravičuje tveganje za plod. Ženske v rodni dobi, ki so se zdravile z zonisamidom, morajo dobiti nasvet zdravnika specialista. Ženske morajo biti v celoti obveščene in razumeti možne učinke zdravila Zocap na plod, pred začetkom zdravljenja pa se je treba z bolnico pogovoriti o njegovih nevarnostih v primerjavi s koristnimi učinki. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zocap pri ženskah v rodni dobi je treba razmisliti o testiranju nosečnosti. Ženske, ki načrtujejo zanositev, se morajo

posvetovati z zdravnikom specialistom, da se ponovno oceni zdravljenje z zdravilom Zocap in razmisli o drugih možnostih zdravljenja pred spočetjem in pred prekinitvijo kontracepcije. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj nemudoma obvestijo svojega zdravnika, če zanosijo ali mislijo, da bi lahko bile noseče in jemljejo zdravilo Zocap. Zdravniki, ki zdravijo bolnike z zdravilom Zocap, morajo zagotoviti, da so bolniki v celoti obveščeni o potrebi uporabe ustrezne učinkovite kontracepcije in s klinično presojo oceniti, ali so peroralni kontraceptivi ali odmerki učinkovin v peroralnih kontraceptivih ustrezni glede na klinično stanje posameznega bolnika.

Telesna masa

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

Pediatrična populacija

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

Vročinska kap in dehidracija

Preprečevanje pregretja in dehidracije pri otrocih

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

Če otrok jemlje zdravilo Zocap:

- mora ostati hladen, zlasti ob vročem vremenu;
- se mora izogibati pretirani telesni vadbi, zlasti ob vročem vremenu;
- mora piti veliko hladne vode;
- ne sme jemati nobenega od naslednjih zdravil:
zaviralcev karbonanhidraze (kot sta topiramid in acetazolamid) in antiholinergičnih zdravil (kot so klomipramin, hidroksizin, difenhidramin, haloperidol, imipramin in oksibutin).

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

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

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

Pojavili so se primeri zmanjšanega potenja in zvišane telesne temperature, najpogosteje pri pediatrični populaciji. V nekaterih primerih je bila diagnosticirana vročinska kap, ki je zahtevala bolnišnično zdravljenje. Poročali so o vročinski kapi, ki je zahtevala bolnišnično zdravljenje in je povzročila smrt. Večina teh primerov se je zgodila v obdobjih toplega vremena. Zdravnik se mora z bolniki in njihovimi skrbniki pogovoriti o možni resnosti vročinske kapi, situacijah, v katerih se lahko pojavi in o ukrepih, ki jih je treba storiti, če se pojavijo njeni znaki ali simptomi. Bolnike ali njihove skrbnike je treba opozoriti na zadostno hidracijo in izogibanje izpostavljenosti visokim temperaturam in da ne izvajajo fizično napornih dejavnosti ob upoštevanju stanja bolnika. Zdravniki, ki zdravilo predpisujejo, morajo pediatrične bolnike in njihove starše/skrbnike opozoriti na navedene nasvete v navodilu za uporabo glede preprečevanja vročinske kapi in pregretja pri otrocih. Če se pojavijo znaki ali simptomi dehidracije, oligohidroze ali zvišane telesne temperature, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Zocap.

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

Telesna masa

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

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

Podatkov iz ključnih študij z bolniki s telesno maso manj kot 20 kg je malo. Zato je treba otroke, stare 6 let in več, s telesno maso manj kot 20 kg, zdraviti previdno. Dolgoročni učinek izgube telesne mase pri pediatrični populaciji na rast in razvoj ni znan.

Metabolna acidoza

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

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

Ledvični kamni

Pri pediatričnih bolnikih so se pojavili ledvični kamni (za vsa opozorila glejte poglavje 4.4 Ledvični kamni). Pri nekaterih bolnikih, zlasti pri tistih, nagnjenih k nefrolitiazii, je morda tveganje za nastanek ledvičnih kamnov in z njimi povezanih znakov in simptomov, kot na primer renalne kolike, renalne bolečine ali bolečine v ledvenem predelu, večje. Nefrolitiazia lahko trajno poškoduje ledvice. Dejavniki tveganja za nefrolitiazio vključujejo predhodni nastanek kamnov, družinsko anamnezo nefrolitiazie in hiperkalcemijo. Noben od teh dejavnikov tveganj ne more zanesljivo napovedati nastanka kamnov med zdravljenjem z zonisamidom.

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

Okvarjeno delovanje jeter

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

Kognitivne funkcije

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

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni "brez

natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek zdravila Zocap na encime citokrom P450

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

Možni učinki zdravila Zocap na druga zdravila

Antiepileptična zdravila

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

Peroralni kontraceptivi

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

Zaviralci karboanhidraze

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

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

Substrat P-gp

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

Možni učinki zdravil na zdravilo Zocap

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

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

- encimska indukcija: izpostavljenost zonisamidu pri epileptičnih bolnikih, ki so zdravljeni z zdravili, ki inducirajo CYP3A4, kot na primer fenitoin, karbamazepin in fenobarbiton je manjša. V primeru, ko zdravilo Zocap dodamo obstoječi terapiji, ti učinki niso klinično pomembni. Vendar pa se lahko pojavijo spremembe v koncentraciji zonisamida v primeru ukinitve, prilagajanja ali novega uvajanja antiepileptičnih ali drugih zdravil, ki inducirajo CYP3A4, zato bo morda potrebna prilagoditev odmerka zdravila Zocap. Rifampicin je močan induktor CYP3A4. V primeru, da je sočasno jemanje zdravil nujno potrebno, je treba bolnika skrbno spremljati in odmerek zdravila Zocap ali ostalih CYP3A4 substratov

primerno prilagoditi.

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

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Zocap in en mesec po zaključenem zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijo.

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

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

Nosečnost

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

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

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih študijah je zonisamid jemalo več kot 1200 bolnikov, več kot 400 jih je zonisamid jemalo najmanj eno leto. Poleg tega obstajajo obširne izkušnje v obdobju trženja z zonisamidom na Japonskem od leta 1989 in v ZDA od leta 2000.

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

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

Neželeni učinki v obliki preglednice

Neželeni učinki, povezani z zonisamidom, ugotovljeni v kliničnih študijah in opaženi v obdobju trženja zdravila, so navedeni spodaj. Pogostnost je opredeljena po sledeči shemi:

zelo pogosti	≥ 1/10
pogosti	≥ 1/100 to < 1/10
občasni	≥ 1/1000 to < 1/100
redki	≥ 1/10 000 to < 1/1000
zelo redki	< 1/10 000
neznana	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Preglednica 4. Neželeni učinki, povezani z zonisamidom, iz kliničnih študij adjuvantnega zdravljenja in opazovanja v obdobju trženja zdravila

Organski sistem (po MedDRA klasifikaciji)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Zelo redki
Infekcijske in parazitske bolezni			pljučnica, okužba sečil	

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

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

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

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

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

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

† Različica MedDRA 13.1

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

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

Pregled podatkov iz obdobja trženja kaže, da je pri bolnikih, starih več kot 65 let, večja pogostnost naslednjih neželenih učinkov, kot pri splošni populaciji: Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in z zdravili povzročen sindrom preobčutljivosti (DIHS – Drug Induced Hypersensitivity syndrome).

Pediatrična populacija

Profil neželenih učinkov zonisamida pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 17 let, v kliničnih študijah, kontroliranih s placebom, je bil enak kot pri odraslih. Med 465 bolniki v podatkovni bazi za varnost pri pediatrični populaciji (vključno s še 67 bolniki iz faze podaljšanega kontroliranega kliničnega preskušanja) je umrlo 7 bolnikov (1,5 %; 14,6/1000 oseb-let): 2 primera epileptičnega statusa, od katerih je bil en povezan s hudo izgubo telesne mase (10 % v 3 mesecih) pri bolniku s premajhno telesno maso, ki nato ni jemal zdravil; 1 primer poškodbe glave/hematoma, 4 umrli bolniki pa so imeli obstoječe funkcijske nevrološke izpade zaradi različnih vzrokov (2 primera sepse zaradi pljučnice/odpovedi organov, 1 SUDEP in 1 poškodba glave). Skupaj 70,4 % pediatričnih bolnikov, ki so prejeli zonisamid v kontrolirani študiji ali odprtem podaljšku študije, je imelo zaradi zdravljenja vsaj eno izmerjeno vrednost hidrogenkarbonata pod 22 mmol/l. Tudi trajanje nizkih izmerjenih ravni hidrogenkarbonata je bilo dolgo (mediana 188 dni).

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

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

Zdravljenje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

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

Mehanizem delovanja

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

Farmakodinamični učinki

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

Klinična učinkovitost in varnost

Monoterapija pri parcialnih epileptičnih napadih s sekundarno generalizacijo ali brez nje

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

Glavni izidi te študije so predstavljeni v tej preglednici:

Preglednica 6. Rezultati učinkovitosti za študijo monoterapije 310

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

	zonisamid	karbamazepin		
n (populacija ITT)	281	300		
Šest mesecev brez epileptičnega napada			razl.	IZ ₉₅ %
≤ 4 epileptični napadi med 3- mesečnim izhodiščnim obdobjem	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 % ; 1,3 %
> 4 epileptični napadi med 3- mesečnim izhodiščnim obdobjem	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 % ; 17,4 %
Podtip epileptičnega napada (6 mesecev brez epileptičnega napada – populacija PP)				
Vsi parcialni	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 % ; 0,0 %
Preprosti parcialni	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 % ; 14,7 %
Kompleksni parcialni	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 % ; -5,9 %
Vsi generalizirani tonično - klonični	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 % ; 6,0 %
Sekundarni tonično-klonični	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 % ; 7,1 %
Generalizirani tonično-klonični	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 % ; 10,5 %

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

* Primarni opazovani dogodek

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

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

Pediatrična populacija

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

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

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

Izločanje

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

Linearnost/nelinearnost

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

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

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

Posebne skupine bolnikov

Pri bolnikih z ledvično okvaro je ledvični očistek enkratnega odmerka zonisamida pozitívno

koreliral z očistkom kreatinina. Plazemska AUC zonisamida se je pri bolnikih z očistkom kreatinina < 20 ml/min povečala za 35 % (glejte tudi poglavje 4.2).

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

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

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Zonisamid ni genotoksičen in nima kancerogenega potenciala.

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza

natrijev lavrilsulfat

hidrogenirano rastlinsko olje

Ovojnica kapsule

<25 mg trde kapsule>

želatina
titanov dioksid (E171)

<50 mg trde kapsule>
želatina
črni železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)

<100 mg trde kapsule>
želatina
kinolinsko rumeno (E104)
eritrozin (E127)
titanov dioksid (E171)

Barva za tiskanje
šelak (E904)
kalijev hidroksid
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za to zdravilo niso potrebna posebna navodila za shranjevanje.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC/aluminijasti pretisni omot ali PVC/Aclar/ aluminijasti pretisni omot.
Škatla s 14, 28, 56, 84, 98 in 196 trdimi kapsulami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

7. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

8. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Makpharm d.o.o.
Trnjanska cesta 37/1
10000 Zagreb
Hrvatska

9. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/23/03007/001-036

10. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z

ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8.6.2023

11. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 7. 2023