

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Zonisamid Makpharm 25 mg tvrde kapsule
Zonisamid Makpharm 50 mg tvrde kapsule
Zonisamid Makpharm 100 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Zonisamid Makpharm 25 mg tvrde kapsule:
Svaka tvrda kapsula sadrži 25 mg zonisamida.

Zonisamid Makpharm 50 mg tvrde kapsule:
Svaka tvrda kapsula sadrži 50 mg zonisamida.

Zonisamid Makpharm 100 mg tvrde kapsule:
Svaka tvrda kapsula sadrži 100 mg zonisamida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Zonisamid Makpharm 25 mg:
Približno 14 mm bijelo neprozirno tijelo i bijela neprozirna kapica koja sadrži bijeli prašak.

Zonisamid Makpharm 50 mg:
Približno 16 mm bijelo neprozirno tijelo i siva neprozirna kapica koja sadrži bijeli prašak.

Zonisamid Makpharm 100 mg:
Približno 19 mm bijelo neprozirno tijelo i crvena neprozirna kapica koja sadrži bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zonisamid Makpharm je indiciran kao:

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje - odrasli

Postupno povećavanje i održavanje doze

Zonisamid se može uzimati kao monoterapija ili ga se može dodati već postojećoj terapiji u odraslih. Dozu treba titrirati na temelju kliničkog učinka. Preporuke za postupno povećavanje doze i doze

održavanja navedene su u tablici 1. Neki bolesnici, posebice oni koji ne uzimaju induktore CYP3A4, odgovor mogu postići pri nižim dozama.

Ukidanje

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

Tablica 1. Odrasli – preporučeni režim postupnog povećavanja i održavanja doze

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

Opće preporuke za doziranje zonisamida u posebnim populacijama bolesnika

Pedijatrijska populacija (u dobi od 6 i više godina)

Postupno povećavanje i održavanje doze

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

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

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

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

Napomena:

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

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

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

Nije uvijek moguće točno postići izračunatu dozu s jačinama kapsula lijeka Zonisamid Makpharm koje su trenutno dostupne na tržištu. U tim slučajevima je stoga preporučeno da ukupnu dozu lijeka Zonisamid Makpharm treba zaokružiti do najbliže, gornje ili donje, raspoložive doze koja se može postići s trenutno dostupnim kapsulama lijeka Zonisamid Makpharm (25 mg, 50 mg i 100 mg).

Ukidanje

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

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

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

Napomena:

* Sve doze odnose se na primjenu jedanput na dan.

Stariji

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

Bolesnici s oštećenjem bubrega

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

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

Bolesnici s oštećenjem jetre

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

Način primjene

Zonisamid Makpharm tvrde kapsule primjenjuju se peroralno.

Učinak hrane

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Neobjašnjiv osip

Povezano s terapijom lijekom Zonisamid Makpharm javlja se ozbiljan osip, uključujući slučajeve Stevens-Johnsonovog sindroma.

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

Napadaji povezani s ukidanjem lijeka

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

Reakcije na sulfonamid

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

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

Akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

U odraslih i pedijatrijskih bolesnika koji su primali zonisamid sindrom se sastoji od akutne miopije koja je udružena sa sekundarnim glaukomom zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjenja oštine vida i/ili bol u oku. Oftalmološki nalazi mogu uključivati miopiju, pliću prednju komoru, hiperemiju (crvenilo) oka i povećani intraokularni tlak. Ovaj sindrom može biti povezan s supracilijarnim izljevom koji rezultira prednjim pomakom leće i šarenice, sa sekundarnim glaukomom zatvorenog kuta. Simptomi se mogu pojaviti u roku od nekoliko sati do tjedana od početka liječenja. Liječenje uključuje prekid liječenja zonisamidom, što je moguće brže prema prosudbi liječnika i odgovarajuće mjere za smanjenje očnog tlaka. Povišeni očni tlak bilo koje etiologije, ako se ne liječi, može dovesti do ozbiljnih posljedica, uključujući i trajni gubitak vida. Treba biti oprezan prilikom liječenja zonisamidom u bolesnika s poviješću bolesti oka.

Suicidalna ideacija i ponašanje

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

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

Bubrežni kamenci

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

Metabolička acidoza

Hiperkloremična metabolička acidoza bez anionskog procjepa (tj. smanjena razina bikarbonata u serumu ispod normalnog raspona vrijednosti u odsutnosti respiratorne alkaloze) povezana je s liječenjem zonisamidom. Tu metaboličku acidozu uzrokuje gubitak bikarbonata mokraćom zbog inhibicijskog učinka zonisamida na karboanhidrazu. Takva neravnoteža elektrolita opažena je uz primjenu zonisamida u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima te u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Najčešće se metabolička acidoza izazvana zonisamidom javlja rano u postupku liječenja, iako se slučajevi mogu javiti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja. Razine sniženja količine bikarbonata obično su male - umjerene (u odraslih prosječno smanjenje iznosi približno 3,5 mEq/l pri dozama od 300 mg na dan); rijetko se u bolesnika javljaju izrazita sniženja. Stanja ili terapije koje su predispozicija acidozi (kao što su bolest bubrega, teški respiratorni poremećaji,

epileptički status, proljev, kirurški zahvat, ketogena dijeta ili lijekovi) mogu povećati učinke zonisamida na sniženje bikarbonata.

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

Kada se odluči da bolesnici nastave uzimati zonisamid unatoč ustrajnoj acidozi, treba razmotriti liječenje alkalnim preparatima.

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

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

Toplinski udar

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

Pankreatitis

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

Rabdomioliza

U bolesnika koji uzimaju zonisamid i razviju im se teški bolovi u mišićima i/ili slabost, bilo u prisutnosti ili odsutnosti vrućice, preporučuje se procijeniti markere oštećenja mišića uključujući razine kreatin fosfokinaze u serumu i aldolaze. Ako su povišeni, a u odsutnosti nekog drugog očitog uzroka kao što su trauma ili grand mal napadaji, preporučuje se razmotriti ukidanje zonisamida i započeti odgovarajuće liječenje.

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja zonisamidom i još mjesec dana nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.6). Zonisamid se ne smije koristiti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju, osim ako za time ne postoji jasna potreba i samo ako moguća korist ne opravdava mogući rizik za fetus. Ženama reproduktivne dobi treba dati stručni savjet u pogledu mogućih učinaka zonisamida na fetus, i stoga prije početka liječenja treba razgovarati s bolesnicom o ovim rizicima u odnosu na prednosti. Žene koje planiraju trudnoću trebaju razgovarati sa svojim liječnikom specijalistom, kako bi ponovno procijenio liječenje zonisamidom i razmotrio druge terapijske mogućnosti. Liječnici koji bolesnice liječe zonisamidom trebaju osigurati potpunu informiranost bolesnica o potrebi korištenja djelotvorne kontracepcije, i trebaju se voditi kliničkom prosudbom prilikom procjene jesu li oralni kontraceptivi ili doze komponenata oralnih kontraceptiva odgovarajući s obzirom na kliničku sliku pojedine bolesnice.

Tjelesna težina

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

Pedijatrijska populacija

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

Toplinski udar i dehidracija

Sprječavanje pregrijavanja i dehidracije u djece

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

Kada se dijete liječi zonisamidom:

- dijete treba biti rashlađeno osobito za vrućeg vremena
- dijete mora izbjegavati teške tjelesne aktivnosti osobito kada su vrućine
- dijete mora piti mnogo hladne vode
- dijete ne smije uzimati nijedan od ovih lijekova: inhibitore karboanhidraze (kao što su topiramid i acetazolamid) i lijekove s antikolinergičkom aktivnošću (kao što su klomipramin, hidroksizin, difenhidramin, haloperidol, imipramin i oksibutinol).

AKO SE POJAVI BILO ŠTO OD SLJEDEĆEG, DJETETU JE POTREBNA HITNA LIJEČNIČKA POMOĆ:

Koža je vrlo ugrijana uz malo znojenja ili bez znojenja, ili je dijete postalo smeteno ili ima grčeve u mišićima, ili su djetetovi srčani otkucaji ili disanje postali ubrzani.

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

Slučajevi smanjenog znojenja i povišene tjelesne temperature zabilježeni su uglavnom u pedijatrijskih bolesnika. U nekim je slučajevima dijagnosticiran toplinski udar koji je zahtijevao bolničko liječenje. Zabilježen je slučaj toplinskog udara s potrebnim bolničkim liječenjem koji je doveo do smrtnog ishoda. Većina prijava bila je u razdobljima toplog vremena. Liječnici moraju upoznati bolesnike i osobe koje o njima skrbe s potencijalnim ozbiljnim posljedicama toplinskog udara, sa situacijama u kojima može doći do toplinskog udara, a također i s mjerama koje treba poduzeti u slučaju bilo kakvih znakova i simptoma. Bolesnike ili osobe koje o njima skrbe treba upozoriti da, ovisno o stanju bolesnika, vode računa o održavanju hidracije i izbjegavanju izlaganja bolesnika visokim temperaturama te napornim tjelesnim aktivnostima. Liječnici koji propisuju lijek moraju upozoriti pedijatrijske bolesnike i njihove roditelje/skrbnike na savjete za sprječavanje toplinskog udara i pregrijavanja u djece, navedene u Uputi o lijeku. U slučaju znakova ili simptoma dehidracije, oligohidroze ili povišene tjelesne temperature, potrebno je razmisliti o ukidanju zonisamida.

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

Tjelesna težina

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

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

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

Metabolička acidoza

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

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

Bubrežni kamenci

Nastanak bubrežnih kamenaca zabilježen je u pedijatrijskoj populaciji (za sva upozorenja vidjeti dio 4.4, Bubrežni kamenci). Za neke bolesnike, a osobito one s predispozicijom za razvoj nefrolitijaze, može postojati povećan rizik od nastanka bubrežnih kamenaca i uz to povezanih znakova i simptoma kao što su bubrežne kolike, bolovi u bubrežima ili bol u predjelu slabina. Nefrolitijaza može dovesti do kroničnog oštećenja bubrega. Čimbenici rizika za nefrolitijazu uključuju prethodnu pojavu bubrežnih kamenaca, obiteljsku povijest nefrolitijaze i hiperkalcurije. Ni zbog jednog od tih čimbenika rizika ne može se pouzdano očekivati nastanak bubrežnih kamenaca za vrijeme liječenja zonisamidom.

Povećanje unosa tekućine i izlučivanja mokraćne može pomoći u smanjenju rizika od nastanka kamenaca, osobito u onih s predisponirajućim čimbenicima rizika. Prema prosudbi liječnika treba provoditi ultrazvučne preglede bubrega. U slučaju da se otkriju bubrežni kamenci, liječenje zonisamidom treba prekinuti.

Disfunkcija jetre

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

Kognitivne sposobnosti

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

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak zonisamida na enzime citokroma P450

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

Mogući utjecaji zonisamida na druge lijekove

Antiepileptički lijekovi

U bolesnika s epilepsijom doziranje zonisamida u stanju dinamičke ravnoteže nije rezultiralo klinički relevantnim farmakokinetičkim učincima na karbamazepin, lamotrigin, fenitoin ili natrijev valproat.

Oralni kontraceptivi

U kliničkim ispitivanjima zdravih ispitanika, doziranje zonisamida u stanju dinamičke ravnoteže nije utjecalo na koncentracije etinilestradiola ili noretisterona u serumu u kombiniranom oralnom kontraceptivu.

Inhibitori karboanhidraze

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

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

Supstrat P-glikoproteina

In vitro ispitivanja pokazuju da je zonisamid slab inhibitor P-glikoproteina (P-gp) (MDR1) s IC₅₀ od 267 μmol/l pa postoji teoretska mogućnost da će zonisamid utjecati na farmakokinetiku tvari koje su supstrati P-gp-a. Preporučuje se oprez kada se započinje ili prekida liječenje zonisamidom ili kad se mijenja doza zonisamida u bolesnika koji primaju i lijekove koji su supstrati P-gp-a (npr. digoksin, kinidin).

Moguće interakcije drugih lijekova i zonisamida

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena lamotrigina nije imala vidljiv učinak na farmakokinetiku zonisamida. Kombinacija zonisamida i drugih lijekova koji mogu dovesti do urolitijaze može povećati rizik od razvoja bubrežnih kamenaca; stoga istodobnu primjenu takvih lijekova treba izbjegavati. Zonisamid se metabolizira djelomično enzimom CYP3A4 (redukcijsko cijepanje) a također i N-acetil-transferazama i konjugacijom s glukuronskom kiselinom; stoga tvari koje mogu inducirati ili inhibirati te enzime mogu utjecati na farmakokinetiku zonisamida:

- Indukcija enzima: izloženost zonisamidu manja je u bolesnika s epilepsijom koji primaju lijekove koji induciraju CYP3A4, kao što su fenitoin, karbamazepin i fenobarbiton. Nije vjerojatno da će ti učinci biti klinički značajni kada se zonisamid dodaje već postojećoj terapiji; međutim, promjene u koncentracijama zonisamida mogu nastupiti ako se istodobno primjenjivani antiepileptički lijekovi koji induciraju CYP3A4 ili drugi lijekovi ukidaju, ako im se mijenja doza ili se uvode u liječenje i tada

može biti potrebna prilagodba doze zonisamida. Rifampicin je jak induktor CYP3A4. Ako je potrebna istodobna primjena, bolesnika treba pomno nadzirati a dozu zonisamida i drugih supstrata CYP3A4 prilagoditi prema potrebi.

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

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

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

Zonisamid se ne smije koristiti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju osim ako za time ne postoji jasna potreba i samo ako moguća korist ne opravdava mogući rizik za fetus. Ženama reproduktivne dobi koje uzimaju zonisamid treba dati stručni savjet specijalista. Žene koje planiraju trudnoću trebaju razgovarati sa specijalistom, kako bi ponovno procijenio liječenje zonisamidom i razmotrio druge terapijske mogućnosti.

Kao i kod svih antiepileptičkih lijekova, treba izbjegavati nagli prekid liječenja zonisamidom, jer to može dovesti do prodornih epileptičnih napadaja koji mogu imati ozbiljne posljedice za ženu i nerođeno dijete. Rizik od nastanka urođene mane je povećan za faktor 2 do 3 u potomstvu majki liječenih antiepileptičkim lijekom. Najčešće se javljaju rascjep usne, kardiovaskularne malformacije i defekt neuralne cijevi. Politerapija antiepileptičkim lijekovima može biti povezana s većim rizikom nastanka kongenitalnih malformacija, za razliku od monoterapije.

Trudnoća

Podaci o primjeni zonisamida u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Podaci iz registra ukazuju na porast udjela novorođenčadi s niskom porođajnom težinom, prijevremeno rođene novorođenčadi ili novorođenčadi smanjene gestacijske dobi. Ta povećanja iznose oko 5% do 8% za nisku porođajnu težinu, oko 8% do 10% za prijevremeno rođenu novorođenčad i oko 7% do 12% za novorođenčad smanjene gestacijske dobi, u usporedbi s majkama koje su liječene lamotriginom kao monoterapijom.

Zonisamid se ne smije uzimati u trudnoći osim ako je to nužno potrebno te samo onda kad se smatra da moguća dobrobit opravdava rizik za fetus. Ako se zonisamid primjenjuje tijekom trudnoće, bolesnice trebaju biti potpuno informirane o mogućim štetnim posljedicama za fetus te se savjetuje primjena najniže učinkovite doze uz pažljivo praćenje.

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

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

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

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

Tablični prikaz nuspojava

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

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

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

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA terminologija)	Vrlo često	Često	Manje često	Vrlo rijetko
Infekcije i infestacije			Pneumonija, Infekcija, mokraćnog sustava	
Poremećaj krvi		Ekhimoza		Agranulocitoza,

limfnog sustava				Aplastična anemija, Leukocitoza, Leukopenija, Limfadenopatija, Pancitopenija, Trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava		Preosjetljivost		Sindrom preosjetljivosti izazvan lijekom, Medikamentozni osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima
Poremećaji metabolizma i prehrane	Anoreksija		Hipokalijemija	Metabolička acidoza, Bubrežna tubularna acidoza
Psihijatrijski poremećaji	agitacija, Razdražljivost, Stanje konfuzije, Depresija	Afektivna labilnost, Anksioznost, Nesanica, Psihotični poremećaj	Ljutnja, Agresija, Suicidalna ideacija, Pokušaj samoubojstva	Halucinacije
Poremećaj živčanog sustava	Ataksija, Omaglica, Oslabljeno pamćenje, Somnolencija	Bradifrenija, Poremećaj pažnje, Nistagmus, Parestezije, Poremećaj govora, Tremor	konvulzije	Amnezija, Koma, Grand mal napadaj, Mijastenijski sindrom, Maligni neuroleptički sindrom, Epileptički status
Poremećaji oka	Diplopija			Glaukom zatvorenog kuta, Bol u oku, Miopija, Zamućeni vid, Smanjenje vidne oštrine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja				Dispneja, Aspiracijska pneumonija, Poremećaj disanja, Hipersenzitivni pneumonitis
Poremećaji probavnog sustava		Bol u abdomenu, Konstipacija, Proljev, Dispepsija, Mučnina	Povraćanje	Pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči			Kolecistitis, Kolelitijaza	Hepatocelularno oštećenje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip, Pruritus, Alopecija		Anhidroza, Multififormni eritem, Stevens-Johnsonov

				sindrom, Toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva				Rabdomioliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Nefrolitijaza	Urinarni kalkulus	Hidronefroza, Zatajenje bubrega, Nenormalna mokraća
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor, Bolest nalik gripi, Pireksija, Periferni edem		
Pretrage	Sniženi bikarbonati	Smanjena težina		Povišena kreatin fosfokinaza u krvi, Povišen kreatinin u krvi, Povišena urea u krvi, Poremećeni nalazi pretraga funkcije jetre
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije				Toplinski udar

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

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

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA terminologija*)	Vrlo često	Često	Manje često
Infekcije i infestacije			Infekcija mokraćnog sustava, Pneumonija
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Leukopenija, Trombocitopenija
Poremećaji metabolizma i prehrane		Oslabljen apetit	Hipokalijemija
Psihijatrijski poremećaji		Agitacija, Depresija, Nesanica, Promjene raspoloženja, Anksioznost	Stanje konfuzije, Akutna psihoza, Agresija, Suicidalna ideacija, Halucinacije

Poremećaji živčanog sustava		Ataksija, Omaglica, Oslabljeno pamćenje, Somnolencija, Bradifrenija, Poremećaj pažnje, Parestezije	Nistagmus, Poremećaj govora, Tremor, Konvulzije
Poremećaji oka		Diplopija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta			Poremećaj disanja
Poremećaji probavnog sustava		Konstipacija, Proljev, Dispepsija, Mučnina, Povraćanje	Bol u trbuhu
Poremećaji jetre i žuči			Akutni kolecistitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip	Pruritus, Ekhimoza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor, Pireksija, Razdražljivost	
Pretrage	Sniženi bikarbonati	Smanjena težina, Povišena kreatinin fosfokinaza u krvi, Povišena alanin aminotransferaza, Povišena aspartat aminotransferaza	Poremećeni rezultati analize mokraće

* MedDRA verzija 13.1

Dodatni podaci o posebnim populacijama

Stariji

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

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

Pedijatrijska populacija

Profil štetnih događaja za zonisamid u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina bio je u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima sličan onome u odraslih. Među 465 ispitanika u bazi podataka koja se odnosi na sigurnost pedijatrijskih ispitanika (uključujući dodatnih 67 ispitanika iz faze produžetka kontroliranog kliničkog ispitivanja), bilo je 7 smrtnih slučajeva (1,5%; 14,6/1000 osoba-godina): 2 slučaja statusa epileptikusa od kojih je jedan bio povezan s teškim gubitkom težine (10% unutar 3 mjeseca) u jednog ispitanika s tjelesnom težinom manjom od prosječne i posljedičnom nemogućnošću uzimanja lijeka; 1 slučaj ozljede glave/hematoma i 4 smrtna slučaja u ispitanika s prethodno postojećim funkcionalnim neurološkim deficitima zbog različitih uzroka (2 slučaja sepse/zatajenja organa prouzročenih upalom pluća, 1 slučaj iznenadne neobjašnjive smrti bolesnika s epilepsijom (SUDEP) i 1 ozljeda glave). Ukupno 70,4% pedijatrijskih ispitanika koji su primali zonisamid u kontroliranom ispitivanju ili u njegovu otvorenom produžetku imali su barem jedno mjerenje bikarbonata ispod 22 mmol/L, što je zahtijevalo liječenje. Niske razine bikarbonata u

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

Liječenje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

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

Mehanizam djelovanja

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

Farmakodinamički učinci

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Monoterapija pri parcijalnim napadajima, sa ili bez sekundarne generalizacije

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

Tablica 6. Rezultati djelotvornosti za monoterapijsko ispitivanje 310

n (ITT populacija)	Zonisamid	Karbamazepin	N	
	281	300	Razlika	CI _{95%}
Šest mjeseci bez napadaja				
PP populacija*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2%; 3,1%
ITT populacija	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6%; 1,4%
≤ 4 napadaja tijekom početnog razdoblja od 3 mjeseca	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7%; 3,7%
≥ 4 napadaja tijekom početnog razdoblja od 3 mjeseca	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5%; 5,6%
Dvanaest mjeseci bez napadaja				
PP populacija	67,6%	74,7%	-7,9%	-17,2%; 1,5%
ITT populacija	55,9%	62,3%	-7,7%	-16,1%; 0,7%
≤ 4 napadaja tijekom početnog razdoblja od 3 mjeseca	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7%; 1,3%
≥ 4 napadaja tijekom početnog razdoblja od 3 mjeseca	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9%; 17,4%
Podvrsta napadaja (bez napadaja 6 mjeseci - PP populacija)				
svi parcijalni	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2%; 0,0%
jednostavni parcijalni	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0%; 14,7%

kompleksni parcijalni	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3%; -5,9%
svi generalizirani toničko-klonički	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5%; 6,0%
sekundarni toničko-klonički	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4%; 7,1%
generalizirani toničko-klonički	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1%; 10,5%

PP = populacija *per protocol* (bolesnici koji su završili ispitivanje prema planu); ITT = populacija s namjerom liječenja (*intent-to-treat*, tj. svi uključeni bolesnici)

*Primarni ishod

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

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

Pedijatrijska populacija

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

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

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

AUC i C_{max} vrijednosti zonisamida povećale su se gotovo linearno nakon jednokratne doze u rasponu doza od 100 - 800 mg i nakon višekratnih doza u rasponu od 100 - 400 mg jedanput na dan. Povećanje u stanju dinamičke ravnoteže bilo je nešto više od očekivanog na temelju doze, vjerojatno zbog zasićenog vezanja zonisamida na eritrocite. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je u roku od 13 dana. Akumulacija nešto veća od očekivane događa se uz jednokratnu dozu.

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Linearnost / nelinearnost

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

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

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

Posebne skupine bolesnika

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, bubrežni klirens jednokratnih doza zonisamida je pozitivno korelirao sa klirensom kreatinina. AUC vrijednost zonisamida u plazmi je povećana do 35% u bolesnika sa klirensom kreatinina <20 ml/min (vidjeti također dio 4.2).

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

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

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nalazi koji nisu bili opaženi u kliničkim ispitivanjima, ali su primijećeni u pasa pri razinama izloženosti sličnim onima u kliničkoj primjeni, bile su promjene na jetri (povećanje, promjena boje u

tamnospred, blago povećanje hepatocita s koncentričnim lamelarnim tjelešcima u citoplazmi i vakuolizacija citoplazme) povezano s pojačanim metabolizmom.

Zonisamid nije bio genotoksičan i nema kancerogeni potencijal.

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

celuloza, mikrokristalična
krospovidon
hipromeloza
makrogol 3350
natrijev stearilfumarat

Sadržaj ovojnice kapsule - tijelo

titanijev dioksid (E171)
želatina

Sadržaj ovojnice kapsule - kapica

titanijev dioksid (E171)
želatina

50 mg kapsule dodatno sadrže:
željezov oksid, crni (E172)

100 mg kapsule dodatno sadrže:
eritrozin (E127)
patent blue V (E131)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Zonisamid Makpharm 25 mg tvrde kapsule: 18 mjeseci.
Zonisamid Makpharm 50 mg tvrde kapsule: 36 mjeseci.
Zonisamid Makpharm 100 mg tvrde kapsule: 36 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Zonisamid Makpharm 25 mg tvrde kapsule: Čuvati na temperaturi ispod 25°C.
Zonisamid Makpharm 50 mg tvrde kapsule: Čuvati na temperaturi ispod 30°C.
Zonisamid Makpharm 100 mg tvrde kapsule: Ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Zonisamid Makpharm 25 mg: OPA/aluminij/PVC-aluminij blisteri; pakiranja od 14, 28, 56 i 84 tvrdih kapsula.

Zonisamid Makpharm 50 mg: PVC/PE.EVOH.PE/PCTFE-aluminij blisteri; pakiranja od 14, 28, 56 i 84 tvrdih kapsula.

Zonisamid Makpharm 100 mg: PVC/PE.EVOH.PE/PCTFE-aluminij blisteri; pakiranja od 28, 56, 84, 98 i 196 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Makpharm d.o.o.
Folnegovićeva 1/A
10000 Zagreb
Hrvatska

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

Zonisamid Makpharm 25 mg tvrde kapsule: HR-H-566322607
Zonisamid Makpharm 50 mg tvrde kapsule: HR-H-017498254
Zonisamid Makpharm 100 mg tvrde kapsule: HR-H-029469645

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

18.04.2016./24.08.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10. 03. 2021.