

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zonisamid Sandoz 100 mg tvrdé tobolky

Zonisamid Sandoz 50 mg tvrdé tobolky

Zonisamid Sandoz 25 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 100 mg zonisamidu.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 50 mg zonisamidu.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 25 mg zonisamidu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Bílá tobolka velikosti č. 1, 19,3 mm. Bílé neprůhledné tělo a bílé neprůhledné víčko potištěné "Z 100" v černé barvě.

Bílá tobolka velikosti č. 3, 15,8 mm. Bílé neprůhledné tělo a bílé neprůhledné víčko potištěné "Z 50" v červené barvě.

Bílá tobolka velikosti č. 4, 14,4 mm. Bílé neprůhledné tělo a bílé neprůhledné víčko potištěné "Z 25" v černé barvě.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zonisamid Sandoz je indikován jako:

- monoterapie k léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní, u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou epilepsií (viz bod 5.1);
- přídatná terapie k léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 6 let a starších.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování – dospělí

Zvyšování dávek a jejich udržování

Zonisamid Sandoz lze užívat v monoterapii nebo přidat ke stávající terapii u dospělých pacientů. Dávka se má titrovat na základě klinického účinku. Doporučené zvyšování a udržování dávek je uvedeno v tabulce č. 1. Někteří pacienti, zejména ti, kteří neužívají léčiva indukující CYP3A4, mohou reagovat na dávky nižší.

Vysazení

Pokud má být léčba přípravkem Zonisamid Sandoz ukončena, má být vysazován postupně (viz bod 4.4). V klinických studiích u dospělých pacientů se používalo snížení dávky o 100 mg v týdenních intervalech se souběžnou úpravou dávek dalších antiepileptik (pokud to bylo nezbytné).

Tabulka č. 1 Dospělí pacienti – doporučené schéma zvyšování dávek a jejich udržování

| Léčebné schéma | Fáze titrace | | | Obvyklá udržovací dávka |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|--|--|
| | 1. + 2. týden | 3. + 4. týden | 5. + 6. týden | |
| Monoterapie – nově diagnostikovaní dospělí pacienti | 100 mg/den (jednou denně) | 200 mg/den (jednou denně) | 300 mg/den (jednou denně) | 300 mg denně (jednou denně). Při potřebě vyšších dávek: zvyšování ve dvoutýdenních intervalech v přírůstcích 100 mg až na maximum 500 mg. |
| | | | | |
| Přídavná terapie – s léčivými indukujícími CYP3A4 (viz bod 4.5) | 1. týden | 2. týden | 3. až 5. týden | 300 až 500 mg denně (jednou denně nebo rozděleno do dvou dávek). |
| | 50 mg/den (rozděleno do dvou dávek) | 100 mg/den (rozděleno do dvou dávek) | Zvyšování v týdenních intervalech v přírůstcích 100 mg | |
| – bez léčiv indukujících CYP3A4 nebo s poruchou funkce ledvin nebo jater | 1. + 2. týden | 3. + 4. týden | 5. až 10. týden | 300 až 500 mg denně (jednou denně nebo rozděleno do dvou dávek). Někteří pacienti mohou odpovídat na nižší dávky. |
| | 50 mg/den (rozděleno do dvou dávek) | 100 mg/den (rozděleno do dvou dávek) | Zvyšování ve dvoutýdenních intervalech v přírůstcích až 100 mg | |

Všeobecná doporučení týkající se dávkování zonisamidu u zvláštních populací pacientů

Pediatrická populace (ve věku 6 let a starší)

Zvyšování dávek a jejich udržování

U pediatrických pacientů ve věku 6 let a starších je nutné Zonisamid Sandoz přidat ke stávající terapii. Dávka se má titrovat na základě klinického účinku. Doporučené zvyšování a udržování dávek je uvedeno v tabulce č. 2. Někteří pacienti, zejména ti, kteří neužívají léčiva indukující CYP3A4, mohou reagovat na dávky nižší.

Lékaři mají upozornit pediatrické pacienty a jejich rodiče/pečovatele na výstražný rámeček pro pacienta (v příbalové informaci) týkající se prevence úpalu (viz bod 4.4: Pediatrická populace).

Tabulka č. 2 Pediatrická populace (ve věku 6 let a starší) – doporučené schéma zvyšování dávek a jejich udržování

| Léčebné schéma | Fáze titrace | | Obvyklá udržovací dávka | |
|--|--|---|---|-------------------------------|
| | 1. týden | 2. až 8. týden | Pacienti s hmotností 20 až 55 kg ^a | Pacienti s hmotností > 55 kg |
| Přidatná terapie – s léčivými indukujícími CYP3A4 (viz bod 4.5) | 1 mg/kg/den (jednou denně) | Zvyšování v týdenních intervalech v přírůstcích 1 mg/kg | 6 až 8 mg/kg/den (jednou denně) | 300–500 mg/den (jednou denně) |
| – bez léčiv indukujících CYP3A4 | 1. + 2. týden 1 mg/kg/den (jednou denně) | ≥ 3. týden Zvyšování v dvoutýdenních intervalech v přírůstcích 1 mg/kg | 6 až 8 mg/kg/den (jednou denně) | 300–500 mg/den (jednou denně) |

Poznámka:

- a. Aby bylo zajištěno dosažení terapeutické dávky, je nutné sledovat hmotnost dítěte a při změnách hmotnosti u pacientů s hmotností až do 55 kg upravit dávku. Schéma dávkování je 6–8 mg/kg/den až do maximální dávky 500 mg/den.

Bezpečnost a účinnost zonisamidu u dětí ve věku do 6 let nebo s hmotností nižší než 20 kg nebyla dosud stanovena.

Klinické studie poskytují omezené údaje o pacientech s tělesnou hmotností nižší než 20 kg. Proto se děti ve věku 6 let a starší s tělesnou hmotností nižší než 20 kg mají léčit s opatrností.

Za použití komerčně dostupných sil tobolek zonisamidu není vždy možné přesně docílit vypočítané dávky. V těchto případech se proto doporučuje zaokrouhlit celkovou dávku zonisamidu nahoru nebo dolů na nejbližší možnou dávku, které lze dosáhnout za použití komerčně dostupných sil tobolek zonisamidu (25 mg, 50 mg a 100 mg).

Vysazení

Pokud má být léčba zonisamidem ukončena, má být vysazován postupně (viz bod 4.4). V klinických studiích u pediatrických pacientů se titrace dávky směrem dolů uskutečnila snižováním dávky v týdenních intervalech o 2 mg/kg (tj. v souladu se schématem uvedeným v tabulce č. 3).

Tabulka č. 3 Pediatrická populace (ve věku 6 let a starší) – doporučené schéma titrace směrem dolů

| Hmotnost | Snižování v týdenních intervalech o: |
|----------|--------------------------------------|
| 20–28 kg | 25 až 50 mg/den* |
| 29–41 kg | 50 až 75 mg/den* |
| 42–55 kg | 100 mg/den* |

| | |
|---------|-------------|
| > 55 kg | 100 mg/den* |
|---------|-------------|

Poznámka:

* Všechny dávky se podávají jednou denně.

Starší pacienti

Při zahájení léčby u starších pacientů je třeba postupovat opatrně, protože jsou k dispozici jen omezené informace o použití zonisamidu u těchto pacientů. Předepisující lékaři mají rovněž vzít v úvahu bezpečnostní profil zonisamidu (viz bod 4.8).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Léčbu pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba provádět s nezbytnou opatrností, protože o použití zonisamidu u těchto pacientů jsou k dispozici jen omezené informace a může být zapotřebí pomalejší titrace zonisamidu. Protože se zonisamid a jeho metabolity vylučují ledvinami, má být vysazen u pacientů, u nichž dojde k akutnímu renálnímu selhání nebo kde bude pozorováno klinicky významné trvalé zvýšení kreatininu v séru.

U osob s poruchou funkce ledvin byla renální clearance jednotlivých dávek zonisamidu v pozitivní korelaci s clearance kreatininu. Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací zonisamidu byla vyšší o 35 % u osob s clearance kreatininu < 20 ml/min.

Pacienti s poruchou funkce jater

Použití u pacientů s poruchou funkce jater nebylo studováno. Proto se použití u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nedoporučuje. Při léčbě pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater se musí postupovat opatrně a může být nezbytná pomalejší titrace zonisamidu.

Způsob podání

Zonisamid Sandoz tvrdé tobolky se užívají perorálně.

Vliv stravy

Zonisamid Sandoz se může užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na sulfonamidy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nevysvětlitelná vyrážka

| |
|---|
| V souvislosti s léčbou zonisamidem se vyskytují závažné vyrážky, včetně případů Stevens-Johnsonova syndromu. |
|---|

Je nutno zvážit vysazení zonisamidu u pacientů, u nichž se objeví jinak nevysvětlitelný exantém. Všichni pacienti, u nichž se objeví vyrážka během užívání zonisamidu, musí být pod pečlivým dohledem a zvýšená pozornost a opatrnost musí být věnována těm pacientům, kteří užívají současně jiná antiepileptika, jež mohou nezávisle (sama o sobě) vyvolávat kožní exantémy.

Záchvaty z vysazení

V souladu se současnou klinickou praxí se vysazení zonisamidu u pacientů s epilepsií musí provádět postupným snižováním dávky, aby se snížila možnost záchvatů z vysazení přípravku. Neexistují dostatečné údaje o vysazení doprovodných antiepileptických léků, jakmile bylo dosaženo kontroly nad záchvaty pomocí zonisamidu v situaci, kdy k nim byl přidáván, aby bylo dosaženo monoterapie zonisamidem. Proto se musí vysazení doprovodných antiepileptických léčivých přípravků provádět opatrně.

Reakce na sulfonamid

Zonisamid je derivátem benzisoxazolu, který obsahuje sulfonamidovou skupinu. Závažné, imunitně vzniklé nežádoucí reakce, které jsou spojovány s léčivými přípravky obsahujícími sulfonamidovou skupinu, zahrnují exantém, alergickou reakci a závažné hematologické poruchy včetně aplastické anémie, která může být ve velmi vzácných případech fatální.

Byly hlášeny případy agranulocytózy, trombocytopenie, leukopenie, aplastické anémie, pancytopenie a leukocytózy. K posouzení případné souvislosti mezi dávkováním a dobou trvání léčby a těmito účinky není dostatek informací.

Akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

U dospělých a pediatrických pacientů, kterým byl podáván zonisamid, byl hlášen syndrom akutní myopie provázený sekundárním glaukomem s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují akutní nástup snížené zrakové ostrosti a/nebo bolest oka. Oftalmologické nálezy mohou zahrnovat myopii, snižování hloubky přední komory, oční hyperemii (zarudnutí) a zvýšený nitrooční tlak. Tento syndrom může souviset se supraciliární efuzí, jejímž důsledkem je přední dislokace čočky a duhovky, a se sekundárním glaukomem s uzavřeným úhlem. Příznaky se mohou vyskytnout v řádu hodin až týdnů od začátku léčby. Léčba zahrnuje ukončení podávání zonisamidu tak rychle, jak je to dle úsudku ošetřujícího lékaře možné, a příslušná opatření na snížení nitroočního tlaku. Neléčený zvýšený nitrooční tlak jakéhokoliv původu může vést k závažným následkům, včetně trvalé ztráty zraku. Při léčbě pacientů s poruchami oka v anamnéze je třeba při léčbě zonisamidem postupovat s opatrností.

Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptickými přípravky v různých indikacích byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Rovněž metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií antiepileptických léčivých přípravků ukázala na mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupné údaje nevylučují možnost zvýšeného rizika u zonisamidu.

Proto je nutné u pacientů monitorovat příznaky sebevražedných myšlenek a chování a zvážit vhodnou léčbu. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) musí být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou péči, objeví-li se známky sebevražedných myšlenek a chování.

Ledvinové kameny

U některých pacientů, zejména u pacientů s predispozicí k nefrolitiáze, může být zvýšené riziko tvorby ledvinových kamenů a výskytu s tím spojených známek a příznaků, např. ledvinové koliky, bolesti ledvin nebo bolesti v boku. Nefrolitiáza může vést k chronickému poškození ledvin. Mezi rizikové faktory nefrolitiázy patří dřívější tvorba kamenů a nefrolitiáza a hyperkalciurie v rodinné anamnéze. Žádný z těchto rizikových faktorů není spolehlivým prediktorem tvorby kamenů v průběhu léčby zonisamidem. Dále mohou být vystaveni zvýšenému riziku pacienti užívající jiná léčiva spojovaná s nefrolitiázou. Zvýšený příjem tekutin a výdej moči může napomoci při snížení rizika tvorby kamenů, zejména u pacientů s predisponujícími rizikovými faktory.

Metabolická acidóza

S léčbou zonisamidem je spojena hyperchloremická non-anion gap metabolická acidóza (tj. snížení sérových bikarbonátů pod normální referenční rozmezí při absenci chronické respirační alkalózy).

Tato metabolická acidóza je způsobena ztrátou bikarbonátů ledvinami v důsledku inhibičního účinku zonisamidu na karboanhydrázu. Taková nerovnováha elektrolytů byla pozorována při užívání zonisamidu v placebem kontrolovaných klinických studiích a v postmarketingovém období. Metabolická acidóza vyvolaná zonisamidem se zpravidla vyskytuje při počáteční léčbě, nicméně objevit se může kdykoliv během léčby. Úbytky bikarbonátů jsou obvykle nízké až střední (průměrný pokles zhruba 3,5 mEq/l při denních dávkách 300 mg u dospělých), vzácně se u pacientů mohou objevit závažnější úbytky. Podmínky nebo terapie, které jsou predispozicí pro acidózu (jako onemocnění ledvin, těžké respirační poruchy, status epilepticus, průjem, chirurgické zákroky, ketogenní dieta nebo léčivé přípravky), mohou přispívat k účinku zonisamidu na snížení bikarbonátů.

Riziko metabolické acidózy způsobené zonisamidem se jeví jako častější a závažnější u mladších pacientů. U pacientů léčených zonisamidem, u nichž jsou přítomny okolnosti, které mohou zvýšit riziko acidózy, nebo u nichž existuje zvýšené riziko nežádoucích následků metabolické acidózy a u pacientů s příznaky ukazujícími na metabolickou acidózu, je třeba provést patřičné vyšetření a monitoring sérového bikarbonátu. Pokud se metabolická acidóza rozvine a přetrvává, je třeba zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby zonisamidem (za použití postupného vysazování nebo snižování terapeutických dávek), protože by se mohla vyvinout osteopenie.

Pokud je učiněno rozhodnutí pokračovat u pacienta s léčbou zonisamidem navzdory přetrvávající metabolické acidóze, je třeba zvážit alkalizující léčbu.

Metabolická acidóza může vést k hyperamonémii, která byla hlášena s encefalopatií nebo bez ní během léčby zonisamidem. Riziko hyperamonémie může být zvýšeno u pacientů, kteří současně užívají jiné léky, které mohou způsobit hyperamonémii (např. valproát), nebo u pacientů, kteří mají základní poruchu močovinového cyklu nebo sníženou mitochondriální aktivitu v játrech. U pacientů, u kterých se během léčby zonisamidem objeví nevysvětlitelná letargie nebo změny duševního stavu, se doporučuje zvážit hyperamonemickou encefalopatii a sledovat hladiny amoniaku.

Při podávání zonisamidu dospělým pacientům, kteří jsou současně léčeni inhibitory karboanhydrázy, například topiramátem nebo acetazolamidem, se má postupovat opatrně, protože neexistuje dostatek údajů pro vyloučení farmakodynamické interakce (viz také bod 4.4 Pediatrická populace a bod 4.5).

Úpal

Zvláště u pediatrických pacientů byly hlášeny případy sníženého pocení a zvýšené tělesné teploty (celé upozornění je uvedeno v bodě 4.4 Pediatrická populace). U dospělých pacientů je nutné postupovat opatrně v případě, kdy je zonisamid předepisován s jinými léčivými přípravky, které pacienty činí náchylné k potížím spojeným s působením tepla; do této skupiny patří inhibitory karboanhydrázy a léčivé přípravky s anticholinergní aktivitou (viz také bod 4.4 Pediatrická populace).

Pankreatitida

U pacientů užívajících zonisamid, u nichž se objevily klinické známky a příznaky pankreatitidy, se doporučuje sledovat hladiny pankreatické lipázy a amylázy. Jestliže je pankreatitida zjevná, přičemž neexistuje další zřejmá příčina, doporučuje se zvážit vysazení zonisamidu a zahájit příslušnou léčbu.

Rhabdomyolýza

U pacientů užívajících zonisamid, u nichž se objevují silné bolesti svalů a/nebo slabost za přítomnosti či nepřítomnosti horečky, se doporučuje, aby byly vyhodnoceny markery poškození svalů, včetně sérových hladin kreatinfosfokinázy a aldolázy. Jsou-li zvýšeny, přičemž neexistuje další zřejmá příčina, například trauma nebo záchvaty grand mal, doporučuje se zvážit vysazení zonisamidu a zahájit příslušnou léčbu.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby zonisamidem a ještě po dobu jednoho měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6). Zonisamid smí být podáván ženám ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pouze pokud je to nezbytně nutné, a pouze v případě, kdy se potenciální prospěch považuje za takový, aby ospravedlnil riziko pro plod. Ženy ve fertilním věku léčené zonisamidem mají být poučeny odborným lékařem. Ženy mají být plně informovány a rozumět možným účinkům zonisamidu na plod a před započítím léčby mají být s pacientkou projednána tato rizika v poměru k výhodám. Před zahájením léčby přípravkem Zonisamid Sandoz u ženy ve fertilním věku je třeba zvážit provedení těhotenského testu. Ženy, které plánují otěhotnět, mají navštívit svého odborného lékaře, aby přehodnotil léčbu zonisamidem a zvážil jiné možnosti léčby před počítím a před vysazením antikoncepce. Ženy ve fertilním věku mají být poučeny, aby okamžitě kontaktovaly svého lékaře, pokud otěhotní nebo si myslí, že by mohly být těhotné a užívají Zonisamid Sandoz. Lékaři, kteří léčí pacientky zonisamidem, mají zajistit, aby byly tyto pacientky plně informovány o nutnosti používat odpovídající účinnou antikoncepci, a na základě svého klinického úsudku rozhodnout, zda jsou perorální kontraceptiva vhodná nebo složky perorálních kontraceptiv vhodné pro klinický stav každé pacientky.

Tělesná hmotnost

Zonisamid může způsobit pokles tělesné hmotnosti. Jestliže pacient ztrácí tělesnou hmotnost nebo má podváhu během užívání tohoto léku, je možné uvažovat o potravinovém doplňku nebo zvýšení příjmu potravy. Pokud dojde k podstatnému nežádoucímu úbytku tělesné hmotnosti, má se zvážit vysazení zonisamidu. Pokles tělesné hmotnosti je potenciálně závažnější u dětí (viz bod 4.4 Pediatriká populace).

Pediatriká populace

Upozornění a opatření uvedená výše lze uplatnit také u dospívajících a pediatrikých pacientů. Upozornění a opatření uvedená níže jsou důležitější pro pediatriké a dospívající pacienty.

Úpal a dehydratace

Prevence přehřátí a dehydratace u dětí

Zonisamid může u dětí způsobovat snížené pocení a přehřátí. Pokud se tento stav neléčí, může vést k poškození mozku a úmrtí dítěte. Děti jsou nejvíce ohroženy zvláště za horkého počasí.

Jestliže dítě užívá zonisamid:

- Dítě je třeba ochlazovat, zvláště za horkého počasí.
- Dítě se musí vyvarovat velké fyzické zátěže, zvláště za horkého počasí.
- Dítě musí pít velké množství studené vody.
- Dítě nesmí užívat žádné z těchto léků:

inhibitory karboanhydrázy (např. topiramát a acetazolamid) a anticholinergní látky (např. klomipramin, hydroxyzin, difenhydramin, haloperidol, imipramin, oxybutynin).

JESTLIŽE SE U DÍTĚTE VYSKYTNE KTERÝKOLI Z NÍŽE UVEDENÝCH PŘÍZNAKŮ, JE NUTNÉ OKAMŽITĚ VYHLEDAT LÉKAŘSKOU PÉČI

Kůže je na dotek velmi horká a dítě se potí málo nebo vůbec, nebo dítě začne být zmatené, má svalové křeče, rychleji mu tluče srdce nebo zrychleně dýchá.

- Odved'te dítě na chladné, stinné místo
- Chlad'te kůži dítěte vodou.
- Dejte dítěti napít studené vody.

Zvláště u pediatrických pacientů byly hlášeny případy sníženého pocení a zvýšené tělesné teploty. V některých případech byl diagnostikován úpal vyžadující hospitalizaci. Byl hlášen úpal vyžadující hospitalizaci s následkem smrti. Většina těchto případů byla hlášena v obdobích teplého počasí. Lékaři musí pacienty a jejich pečovatele informovat o potenciální závažnosti úpalu, o situacích, v nichž může k přehřátí dojít, a také o krocích, které je nutné podniknout v případě výskytu jakýchkoli známek či příznaků. Je nutné varovat pacienty nebo osoby, jež o ně pečují, aby udržovali hydrataci organismu, vyvarovali se působení nadměrných teplot a namáhavé fyzické činnosti v závislosti na stavu pacienta. Lékaři, kteří lék předepisují, mají upozornit pediatrické pacienty a jejich rodiče/pečovatele na pokyny uvedené v příbalové informaci, týkající se prevence úpalu a přehřátí u dětí. V případě známek nebo příznaků dehydratace, oligohidrózy nebo zvýšené tělesné teploty je nutné zvážit vysazení zonisamidu.

Zonisamid se u pediatrických pacientů nesmí používat jako souběžná medikace s jinými léčivými přípravky, které predisponují pacienta k poruchám souvisejícím s teplem; mezi takové léky patří inhibitory karboanhydrázy a léčivé přípravky s anticholinergní aktivitou.

Tělesná hmotnost

Pokles tělesné hmotnosti vedoucí ke zhoršení celkového stavu a selhání antiepileptické léčby byl spojen s fatálním průběhem (viz bod 4.8). Zonisamid se nedoporučuje u pediatrických pacientů, kteří mají podváhu (definice BMI kategorií dle WHO, upravené podle věku) nebo mají sníženou chuť k jídlu.

Výskyt poklesu tělesné hmotnosti je stejný napříč věkovými skupinami (viz bod 4.8); vzhledem k potenciální závažnosti poklesu tělesné hmotnosti u dětí je však nutné sledovat u této populace hmotnost. Pokud se tělesná hmotnost pacienta nezvyšuje v souladu s růstovými grafy, je nutné zvážit použití doplňků stravy nebo zvýšení příjmu potravy; jinak je nutné zonisamid vysadit.

Klinické studie poskytují omezené údaje o pacientech s tělesnou hmotností nižší než 20 kg. Proto se děti ve věku 6 let a starší s tělesnou hmotností nižší než 20 kg mají léčit opatrně. Dlouhodobý účinek poklesu tělesné hmotnosti na růst a vývoj u pediatrické populaci není znám.

Metabolická acidóza

Zdá se, že riziko metabolické acidózy indukované zonisamidem je častější a závažnější u pediatrických a dospívajících pacientů. V této populaci se má provádět příslušné hodnocení a sledování hladin sérového bikarbonátu (celé upozornění je uvedeno v bodě 4.4 – Metabolická acidóza; informace o výskytu nízkého bikarbonátu jsou uvedeny v bodě 4.8). Dlouhodobý účinek nízkých hladin bikarbonátu na růst a vývoj není znám.

Zonisamid se u pediatrických pacientů nesmí používat jako souběžná medikace s jinými inhibitory karboanhydrázy, jako je topiramát a acetazolamid (viz bod 4.5).

Ledvinové kameny

U pediatrických pacientů se objevily ledvinové kameny (celé upozornění je uvedeno v bodě 4.4 Ledvinové kameny).

U některých pacientů, zejména u pacientů s predispozicí k nefrolitiáze, může být zvýšené riziko tvorby ledvinových kamenů a výskytu s tím spojených známek a příznaků, např. ledvinové koliky, bolesti ledvin nebo bolesti v boku. Nefrolitiáza může vést k chronickému poškození ledvin. Mezi rizikové faktory nefrolitiázy patří dřívější tvorba kamenů a nefrolitiáza a hyperkalciurie v rodinné anamnéze. Žádný z těchto rizikových faktorů není spolehlivým prediktorem tvorby kamenů v průběhu léčby zonisamidem.

Zvýšený příjem tekutin a výdej moči může napomoci při snížení rizika tvorby kamenů, zejména u pacientů s predisponujícími rizikovými faktory. Vyšetření ledvin ultrazvukem se má provádět dle uvážení lékaře. V případě, že se zjistí přítomnost ledvinových kamenů, je nutné zonisamid vysadit.

Porucha funkce jater

U pediatrických a dospívajících pacientů se objevily zvýšené hladiny hepatobiliárních parametrů, např. alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST), gamaglutamyltransferázy (GGT) a bilirubinu. U pozorovaných hodnot nad horní hranicí normálu nebyla nalezena žádná souvislost. Pokud však existuje podezření na jaterní příhodu, je nutné zhodnotit funkci jater a zvážit vysazení zonisamidu.

Kognitivní funkce

Kognitivní porucha byla u pacientů trpících epilepsií spojena se skrytou patologií a/nebo s podáváním antiepileptické léčby. V placebem kontrolované studii zonisamidu provedené u pediatrických a dospívajících pacientů byla část pacientů s kognitivní poruchou numericky větší ve skupině se zonisamidem než ve skupině s placebem.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek zonisamidu na enzymy cytochromu P450

Studie prováděné *in vitro* s použitím lidských jaterních mikrozomů vykazují nulovou nebo malou (<25%) inhibici isoenzymů 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A4 cytochromu P450 při hladinách zonisamidu přibližně dvojnásobných nebo vyšších, než jsou klinicky významné sérové hladiny nenavázaného zonisamidu. Proto se nepředpokládá, že by zonisamid ovlivňoval farmakokinetiku jiných léčivých přípravků prostřednictvím mechanismů zprostředkovaných cytochromem P450, jak se to prokázalo *in vivo* u karbamazepinu, fenytoinu, ethinylestradiolu a desipraminu.

Potenciál zonisamidu k ovlivňování dalších léčivých přípravků

Antiepileptické léčivé přípravky

U pacientů s epilepsií nevedlo podávání zonisamidu v ustáleném stavu ke klinicky významným farmakokinetickým účinkům na karbamazepin, lamotrigin, fenytoin nebo natrium-valproát.

Perorální kontraceptiva

V klinických studiích na zdravých dobrovolnících podávání zonisamidu v ustáleném stavu neovlivnilo sérové koncentrace ethinylestradiolu ani norethisteronu u kombinovaného perorálního kontraceptiva.

Inhibitory karboanhydrázy

Zonisamid se má používat opatrně u dospělých pacientů léčených současně inhibitory karboanhydrázy, jako je topiramát a acetazolamid, z důvodu nedostatku údajů pro vyloučení možných farmakodynamických interakcí (viz bod 4.4).

Zonisamid se u pediatrických pacientů nesmí používat jako souběžná medikace s jinými inhibitory karboanhydrázy, jako je topiramát a acetazolamid (viz bod 4.4 Pediatrická populace).

P-gp substrát

Studie *in vitro* ukazuje, že zonisamid je slabým inhibitorem P-gp (MDR1) s IC_{50} 267 μ mol/l a zonisamid má teoretický potenciál ovlivňovat farmakokinetiku látek, které jsou substráty P-gp. Při zahájení nebo ukončení léčby zonisamidem, případně při změně dávky zonisamidu u pacientů, kteří rovněž dostávají léčivé přípravky, které jsou P-gp substráty (např. digoxin, chinidin), se doporučuje postupovat opatrně.

Potenciální interakce léčivých přípravků ovlivňujících zonisamid

V klinických studiích nemělo současné podávání lamotriginu zjevný účinek na farmakokinetiku zonisamidu. Kombinace zonisamidu s jinými léčivými přípravky, které mohou vést ke vzniku urolitiázy, může zvýšit riziko vzniku ledvinových kamenů, proto je třeba se vyvarovat současného podávání takových léčivých přípravků.

Zonisamid je částečně metabolizován CYP3A4 (redukční štěpení) a rovněž N-acetyltransferázami a konjugací s glukuronovou kyselinou. Proto látky, které mohou indukovat či inhibovat tyto enzymy, mohou ovlivňovat farmakokinetiku zonisamidu:

- Indukce enzymu: Expozice zonisamidu je nižší u epileptických pacientů užívajících léčivé přípravky indukující CYP3A4, jako jsou například fenytoin, karbamazepin a fenobarbital. Je nepravděpodobné, že tyto účinky budou klinicky významné při přidání zonisamidu k existující terapii, ovšem mohou nastat změny v koncentracích zonisamidu, jestliže budou vysazeny, bude upravena jejich dávka, či budou nasazena další antiepileptika indukující CYP3A4, nebo jiné léčivé přípravky, a může dojít k tomu, že úprava dávky zonisamidu bude nutná. Rifampicin je silným induktorem CYP3A4. Bude-li společné podávání nezbytné, pacient má být bedlivě sledován a dávka zonisamidu a dalších substrátů CYP3A4 se musí upravit podle potřeby.
- Inhibice CYP3A4: Na základě klinických údajů se ukazuje, že známé specifické a nespecifické inhibitory CYP3A4 nemají žádný klinicky významný účinek na farmakokinetické parametry expozice zonisamidu. Podávání ketokonazolu (400 mg/denně) nebo cimetidinu (1200 mg/denně) za ustáleného stavu nemělo klinicky významné účinky na farmakokinetiku zonisamidu podávaného jednorázově zdravým jedincům. Proto není nutná úprava dávkování zonisamidu, když je společně podáván se známými inhibitory CYP3A4.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby zonisamidem a během jednoho měsíce po ukončení terapie účinnou antikoncepci.

Zonisamid smí být podáván ženám ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pouze, pokud je to nezbytně nutné, a pouze v případě, kdy se potenciální prospěch považuje za takový, aby ospravedlnil riziko pro plod. Ženy ve fertilním věku, které jsou léčeny zonisamidem, mají být poučeny odborným lékařem. Ženy mají být plně informovány o možných účincích přípravku Zonisamid Sandoz na plod a mají jim rozumět, tato rizika mají být s pacientkou prodiskutována ve vztahu k přínosům léčby před jejím zahájením. Před zahájením léčby zonisamidem je třeba zvážit provedení těhotenského testu u žen ve fertilním věku. Ženy, které plánují otěhotnět, mají navštívit svého odborného lékaře, aby přehodnotil léčbu zonisamidem a zvážil jiné možnosti léčby před početím a před vysazením antikoncepce.

Podobně jako je tomu u všech antiepileptik, je nutné vyvarovat se náhlého vysazení zonisamidu, neboť to může vést k záchvatům typu „breakthrough“, které mohou mít závažné následky pro ženu a nenarozené dítě. U potomků matek léčených antiepileptiky je riziko vrozené vady zvýšeno 2-3krát. Mezi nejčastěji hlášené vady patří rozštěp rtu, kardiovaskulární malformace a defekt neurální trubice.

Léčba několika antiepileptiky najednou může být spojena s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie.

Těhotenství

K dispozici jsou pouze omezené údaje o podávání zonisamidu těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko závažných vrozených malformací a neurovývojových poruch u člověka není známo.

Údaje ze studie registru svědčí o zvýšení procenta dětí narozených s nízkou porodní hmotností (low birth weight, LBW), předčasně narozených dětí a dětí s hypotrofií (small for gestational age, SGA). Toto zvýšení činí cca 5 % až 8 % u LBW, cca 8 % až 10 % u předčasně narozených dětí a cca 7 % až 12 % u SGA v porovnání s matkami léčenými monoterapií lamotriginem.

Zonisamid smí být během těhotenství podáván pouze, pokud je to nezbytně nutné, a pouze v případě, kdy se potenciální prospěch považuje za takový, aby ospravedlnil riziko pro plod.

Jestliže je zonisamid předepsán během těhotenství, mají být pacientky plně informovány o možném poškození plodu a doporučuje se užívat minimální účinné dávky spolu s pečlivým sledováním pacientek.

Kojení

Zonisamid se vylučuje do lidského mateřského mléka; koncentrace v mateřském mléce je podobná koncentraci v plazmě matky. Je nutné rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání zonisamidu. Kvůli dlouhé retenční době zonisamidu v lidském organismu se kojení nesmí obnovit dříve než za jeden měsíc od ukončení léčby zonisamidem.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné klinické údaje týkající se účinků zonisamidu na fertilitu u člověka. Studie se zvířaty prokázaly změny parametrů fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Avšak vzhledem k tomu, že někteří pacienti mohou trpět ospalostí nebo mít problémy s koncentrací, zejména na počátku léčby nebo po zvýšení dávky, musí být pacienti upozorněni na to, aby postupovali opatrně během činností vyžadujících vysoký stupeň bdělosti, např. při řízení vozidel či obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích byl zonisamid podáván více než 1200 pacientům, více než 400 z nich užívalo zonisamid alespoň 1 rok. Dále existují rozsáhlé zkušenosti se zonisamidem v Japonsku po jeho uvedení na trh od roku 1989 a v USA od roku 2000.

Je nutné uvést, že zonisamid je derivátem benzisoxazolu, který obsahuje sulfonamidovou skupinu. Závažné imunitně založené nežádoucí účinky, které jsou spojovány s léčivými přípravky obsahujícími sulfonamidovou skupinu, zahrnují vyrážku, alergickou reakci a závažné hematologické poruchy včetně aplastické anémie, která může být velmi vzácně fatální (viz bod 4.4).

Nejčastějšími nežádoucími účinky v kontrolovaných studiích přídatné terapie byly somnolence, závratě a anorexie. Nejčastějšími nežádoucími účinky v randomizované, kontrolované studii monoterapie porovnávající zonisamid s karbamazepinem s prodlouženým uvolňováním byly snížená hladina bikarbonátů, snížená chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti. Výrazně abnormálně nízké hladiny bikarbonátů v séru (pokles na méně než 17 mEq/l a o více než 5 mEq/l) se vyskytoval u 3,8 %. Značný pokles tělesné hmotnosti o 20 % a více se vyskytoval u 0,7 %.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky spojované se zonisamidem získané z klinických studií a průzkumu po uvedení na trh jsou uvedeny v následující tabulce. Četnosti výskytu jsou uspořádány podle následujícího schématu:

| | |
|--------------|--------------------------------|
| velmi časté | ≥ 1/10 |
| časté | ≥ 1/100 až < 1/10 |
| méně časté | ≥ 1/1 000 až < 1/100 |
| vzácné | ≥ 1/10 000 až < 1/1 000 |
| velmi vzácné | < 1/10 000 |
| není známo | z dostupných údajů nelze určit |

Tabulka č. 4 **Nežádoucí účinky spojené se zonisamidem zjištěné v klinických studiích přídatné léčby a v rámci sledování po uvedení přípravku na trh**

| Třídy orgánových systémů (terminologie MedDRA) | Velmi časté | Časté | Méně časté | Velmi vzácné |
|--|--|---|--|---|
| Infekce a infestace | | | Pneumonie Infekce močového traktu | |
| Poruchy krve a lymfatického systému | | Ekchymóza | | Agranulocytóza Aplastická anémie Leukocytóza Leukopenie Lymfadenopatie Pancytopenie Trombocytopenie |
| Poruchy imunitního systému | | Hypersenzitivita | | Syndrom lékem indukované přecitlivělosti Vyrážka po podání léku s eozinofilií a systémovými příznaky |
| Poruchy metabolismu a výživy | Anorexie | | Hypokalémie | Metabolická acidóza Renální tubulární acidóza |
| Psychiatrické poruchy | Agitovanost Iritabilita Stav zmatenosti Deprese | Afektivní labilita Anxieta Nespavost Psychotická porucha | Zlost Agrese Sebevražedné myšlenky Pokus o sebevraždu | Halucinace |

| | | | | |
|---|--|--|--------------------------------|--|
| Poruchy nervového systému | Ataxie Závratě Zhoršení paměti Somnolence | Bradyfrenie Porucha pozornosti Nystagmus Parestázie Porucha řeči Třes | Konvulze | Amnézie Kóma Záchvat grand mal Myastenický syndrom Neuroleptický maligní syndrom Status epilepticus |
| Poruchy oka | Diplopie | | | Glaukom s uzavřeným úhlem Bolest oka Myopie Rozmazané vidění Snížená zrková ostrost |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | | | | Dyspnoe Aspirační pneumonie Respirační selhání Hypersenzitivní pneumonitida |
| Gastrointestinální poruchy | | Bolest břicha Zácpa Průjem Dyspepsie Nauzea | Zvracení | Pankreatitida |
| Poruchy jater a žlučových cest | | | Cholecystitida Cholelitiáza | Hepatocelulární poškození |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | | Exantém Pruritus Alopecie | | Anhidróza Multiformní erytém Stevens-Johnsonův syndrom Toxická epidermální nekrolýza |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | | | | Rhabdomyolýza |
| Poruchy ledvin a močových cest | | Nefrolitiáza | Močové kameny | Hydronefróza Renální selhání Abnormality moče |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | | Únava Onemocnění podobné chřipce Pyrexie Periferní edém | | |
| Vyšetření | Snížená hladina bikarbonátu | Snížení tělesné hmotnosti | | Zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi Zvýšení kreatininu v krvi Zvýšení močoviny v krvi Abnormální testy jaterních funkcí |

| | | | | |
|--|--|--|--|------|
| Poranění, otravy a procedurální komplikace | | | | Úpal |
|--|--|--|--|------|

Navíc byly zaznamenány izolované případy náhlého nevysvětlitelného úmrtí u pacientů s epilepsií (sudden unexplained death in epilepsy patients, SUDEP), kteří užívali zonisamid.

Tabulka č. 5 **Nežádoucí účinky v randomizované, kontrolované studii monoterapie porovnávající zonisamid s karbamazepinem s prodlouženým uvolňováním**

| Třídy orgánových systémů (terminologie MedDRA†) | Velmi časté | Časté | Méně časté |
|---|-------------|---|---|
| Infekce a infestace | | | Infekce močového traktu Pneumonie |
| Poruchy krve a lymfatického systému | | | Leukopenie Trombocytopenie |
| Poruchy metabolismu a výživy | | Snížená chuť k jídlu | Hypokalémie |
| Psychiatrické poruchy | | Agitovanost Deprese Nespavost Změny nálad Anxieta | Stav zmatenosti Akutní psychóza Agrese Sebevražedné myšlenky Halucinace |
| Poruchy nervového systému | | Ataxie Závratě Zhoršení paměti Somnolence Bradyfrenie Porucha pozornosti Parestézie | Nystagmus Porucha řeči Třes Konvulze |
| Poruchy oka | | Diplopie | |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | | | Respirační porucha |
| Gastrointestinální poruchy | | Zácpa Průjem Dyspepsie Nauzea Zvracení | Bolest břicha |
| Poruchy jater a žlučových cest | | | Akutní cholecystitida |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | | Exantém | Pruritus Ekchymóza |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | | Únava Pyrexie Podrážděnost | |

| | | | |
|------------------|-----------------------------|--|-----------------------------------|
| Vyšetření | Snížená hladina bikarbonátu | Snížení tělesné hmotnosti Zvýšená hladina kreatininfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina alaninaminotransferázy Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy | Abnormální hodnoty vyšetření moči |
|------------------|-----------------------------|--|-----------------------------------|

† MedDRA verze 13.1

Další informace o zvláštních populacích:

Starší pacienti

Sdružená analýza údajů o bezpečnosti u 95 starších osob prokázala relativně vyšší frekvenci hlášení periferního edému a pruritu ve srovnání s dospělou populací.

Zhodnocení údajů po uvedení na trh naznačuje, že pacienti ve věku 65 let nebo starší udávají vyšší frekvenci výskytu následujících příhod v porovnání s obecnou populací: Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a syndrom hypersenzitivity vyvolaný léčivem (DIHS).

Pediatrická populace

Profil nežádoucích účinků zonisamidu u pediatrických pacientů ve věku 6 až 17 let v placebem kontrolovaných klinických studiích odpovídal profilu nežádoucích účinků zonisamidu u dospělých.

Mezi 465 subjekty v pediatrické databázi bezpečnosti (včetně dalších 67 subjektů z prodloužené fáze kontrolovaného klinického hodnocení) bylo 7 úmrtí (1,5 %; 14,6/1 000 pacientoroků): 2 případy status epilepticus, z nichž jeden souvisel se závažným poklesem hmotnosti (10 % za 3 měsíce) u subjektu s podváhou a následným selháním léčby; 1 případ poranění/hematomu hlavy a 4 úmrtí u subjektů s dříve existujícím funkčním neurologickým deficitem z různých příčin (2 případy sepse/orgánového selhání vyvolaného pneumonií, 1 SUDEP a 1 zranění hlavy). Celkem 70,4 % pediatrických pacientů, kteří dostávali ZNS v kontrolované studii nebo v jejím otevřeném prodloužení, mělo alespoň jednu hodnotu bikarbonátu nižší než 22 mmol/l, vyžadující léčbu. Hladina bikarbonátu byla nízká také dlouho (medián 188 dní).

Sdružená analýza údajů o bezpečnosti u 420 pediatrických subjektů (183 subjektů ve věku 6 až 11 let a 237 subjektů ve věku 12 až 16 let se střední dobou expozice přibližně 12 měsíců) prokázala relativně vyšší frekvenci hlášení pneumonie, dehydratace, sníženého pocení, abnormálních jaterních testů, zánětu středního ucha, faryngitidy, sinusitidy a infekcí horních cest dýchacích, kašle, epistaxe a rinitidy, bolesti břicha, zvracení, vyrážky, ekzému a horečky ve srovnání s dospělou populací (zejména u subjektů ve věku do 12 let) a s nízkou incidencí amnézie, zvýšení kreatininu, lymfadenopatie a trombocytopenie. Výskyt poklesu tělesné hmotnosti o 10 % nebo více byl 10,7 % (viz bod 4.4). U některých případů poklesu tělesné hmotnosti byl opožděný přechod k dalšímu Tannerovu stadiu a opožděné zrání kostí.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Objevily se případy náhodného a úmyslného předávkování u dospělých a pediatrických pacientů. V některých případech byla předávkování asymptomatická, zejména pokud byla neprodleně provedena laváž či vyvoláno zvracení. V některých případech bylo předávkování následováno příznaky, jako jsou somnolence, nauzea, gastritida, nystagmus, myoklonie, kóma, bradykardie, snížená funkce ledvin, hypotenze a respirační deprese. Velmi vysoká plazmatická koncentrace zonisamidu 100,1 µg/ml byla zaznamenána přibližně 31 hodin poté, co se pacient předávkoval zonisamidem a klonazepamem. Pacient upadl do kómatu a nastala u něho respirační deprese, ale za pět dní byl znovu při vědomí bez následků.

Léčba

V současné době nejsou k dispozici žádná specifická antidota zonisamidu. Po podezření na nedávné předávkování může být indikováno vyprázdnění žaludku gastrickou laváží nebo vyvoláním zvracení za obvyklých opatření k ochraně dýchacích cest. Je indikována všeobecná podpůrná péče včetně častého sledování vitálních funkcí a pečlivého sledování. Zonisamid má dlouhý eliminační poločas, proto mohou jeho účinky přetrvávat. I když nebyla hemodialýza formálně studována jako léčba při předávkování, snižovala hemodialýza plazmatické koncentrace zonisamidu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a může být považována za léčbu předávkování, je-li léčba klinicky indikována.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX15

Zonisamid je derivátem benzisoxazolu. Je to antiepileptikum se slabou aktivitou karboanhydrázy *in vitro*. Chemicky není příbuzný s dalšími antiepileptiky.

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku zonisamidu není plně objasněn, ale zdá se, že působí na napětově řízené natriové a kalciové kanály, čímž přeruší synchronizované výboje neuronů, sníží šíření výbojů a přeruší následnou epileptickou aktivitu. Zonisamid má rovněž modulační účinek na inhibici neuronů zprostředkovanou GABA.

Farmakodynamické účinky

Antikonvulzivní aktivita zonisamidu byla vyhodnocována v celé řadě modelů u několika živočišných druhů s indukovanými či přirozenými záchvaty a ukázalo se, že v těchto modelech zonisamid působí jako širokospektrální antiepileptikum. Zonisamid zamezuje křečím vyvolaným maximálním elektrošokem a omezuje šíření záchvatu včetně propagace záchvatů z kortexu do subkortikálních struktur a potlačuje ložisko epileptogenní aktivity. Na rozdíl od fenytoinu a karbamazepinu však zonisamid působí přednostně na záchvaty vznikající v kortexu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Monoterapie u parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní

Účinnost zonisamidu v monoterapii byla stanovena v dvojité zaslepené studii noninferiority s paralelními skupinami, v níž byl srovnáván s karbamazepinem s prodlouženým uvolňováním u 583 dospělých pacientů s nově diagnostikovanými parciálními záchvaty se sekundárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty nebo bez nich. Pacienti byli randomizováni do skupin léčených karbamazepinem a zonisamidem po dobu až 24 měsíců v závislosti na jejich odpovědi. U pacientů byla provedena titrace na úvodní cílovou dávku 600 mg karbamazepinu nebo 300 mg zonisamidu. U pacientů, u nichž došlo k záchvatu, byla provedena titrace na další cílovou dávku, tj. 800 mg

karbamazepinu nebo 400 mg zonisamidu. U pacientů, u nichž došlo k dalšímu záchvatu, byla provedena titrace na maximální cílovou dávku 1200 mg karbamazepinu nebo 500 mg zonisamidu. Pacienti, u nichž se neobjevil žádný záchvat po dobu 26 týdnů při úrovni cílové dávky, pokračovali v užívání této dávky po dalších 26 týdnů.

Hlavní výsledky této studie jsou uvedeny v následující tabulce:

Tabulka č. 6 Výsledky týkající se účinnosti dle studie monoterapie 310

| | Zonisamid | Karbamazepin | | |
|--|-----------|--------------|---------|-------------------|
| n (ITT populace) | 281 | 300 | | |
| Šest měsíců bez záchvatu | | | Rozdíl | IS _{95%} |
| PP populace* | 79,4 % | 83,7 % | -4,5 % | -12,2 %; 3,1 % |
| ITT populace | 69,4 % | 74,7 % | -6,1 % | -13,6 %; 1,4 % |
| ≤ 4 záchvaty během 3měsíčního základního období | 71,7 % | 75,7 % | -4,0 % | -11,7 %; 3,7 % |
| > 4 záchvaty během 3měsíčního základního období | 52,9 % | 68,9 % | -15,9 % | -37,5 %; 5,6 % |
| | | | | |
| Dvanáct měsíců bez záchvatu | | | | |
| PP populace* | 67,6 % | 74,7 % | -7,9 % | - 17,2 %; 1,5 % |
| ITT populace | 55,9 % | 62,3 % | -7,7 % | - 16,1 %; 0,7 % |
| ≤ 4 záchvaty během 3měsíčního základního období | 57,4 % | 64,7 % | -7,2 % | -15,7 %; 1,3 % |
| > 4 záchvaty během 3měsíčního základního období | 44,1 % | 48,9 % | -4,8 % | -26,9 %; 17,4 % |
| | | | | |
| Podtyp záchvatu (6 měsíců bez záchvatu – PP populace) | | | | |
| Všechny parciální | 76,4 % | 86,0 % | -9,6 % | -19,2 %; 0,0 % |
| Jednoduchý parciální | 72,3 % | 75,0 % | -2,7 % | -20,0 %; 14,7 % |
| Komplexní parciální | 76,9 % | 93,0 % | -16,1 % | -26,3 %; -5,9 % |
| Všechny generalizované tonicko-klonické | 78,9 % | 81,6 % | -2,8 | -11,5 %; 6,0 % |
| Sekundární tonicko-klonické | 77,4 % | 80,0 % | -2,6 % | -12,4 %; 7,1 % |
| Generalizované tonicko-klonické | 85,7 % | 92,0 % | -6,3 % | -23,1 %; 10,5 % |

PP = populace absolvující léčbu dle protokolu (*Per Protocol Population*); ITT = populace s léčebným záměrem (*Intent to Treat*)

*Primární cílový parametr

Přídavná terapie při léčbě dospělých pacientů s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní

U dospělých pacientů byla účinnost zonisamidu prokázána ve 4 dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích v délce trvání 24 týdnů s dávkováním buď jednou či dvakrát denně. Tyto studie ukázaly, že průměrné snížení frekvence parciálních záchvatů je spojeno s dávkou zonisamidu při ustálené účinnosti v dávkách 300 až 500 mg denně.

Pediatrická populace

Přídavná terapie při léčbě dospívajících a pediatrických pacientů (ve věku 6 let a starších) s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní

U pediatrických pacientů (ve věku 6 let a starších) byla účinnost zonisamidu prokázána ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii, do které bylo zařazeno 207 subjektů. Doba léčby byla až 24 týdnů. Snížení frekvence výskytu záchvatů o 50 % nebo více oproti výchozí hodnotě v průběhu 12týdenního období se stabilní dávkou bylo pozorováno u 50 % subjektů léčených zonisamidem a u 31 % pacientů s placebem.

Zvláštní bezpečnostní témata, která vyplynula z pediatrických studií, byla: snížená chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti, snížené hladiny bikarbonátu, zvýšené riziko tvorby ledvinových kamenů a dehydratace. Všechny tyto účinky, a zvláště pokles hmotnosti, mohou mít škodlivý vliv na růst a vývoj a mohou vést k celkovému zhoršení zdraví. Údaje o účincích na dlouhodobý růst a vývoj jsou omezené.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Zonisamid je po perorálním podání téměř úplně absorbován, maximálních sérových nebo plazmatických koncentrací dosahuje obecně během 2 až 5 hodin po podání. Panuje přesvědčení, že metabolismus prvního průchodu je zanedbatelný. Absolutní biologická dostupnost se odhaduje přibližně na 100 %. Perorální biologická dostupnost není ovlivněna potravou, ačkoliv maximální plazmatické a sérové koncentrace mohou být opožděny.

Hodnoty AUC a C_{max} zonisamidu se zvyšovaly téměř lineárně po jednorázové dávce v rozsahu dávek 100 až 800 mg a po vícenásobných dávkách v rozsahu 100 až 400 mg jednou denně. Zvýšení za ustáleného stavu bylo mírně vyšší, než se na základě dávky očekávalo, pravděpodobně kvůli saturovatelné vazbě zonisamidu na erythrocyty. Ustáleného stavu bylo dosaženo během 13 dnů. Při jednorázové dávce se vyskytla slabě vyšší akumulace, než bylo očekáváno.

Distribuce

Zonisamid se ze 40 až 50 % váže na proteiny lidské plazmy, přičemž studie *in vitro* ukazují, že vazba není ovlivněna přítomností různých antiepileptik (tj. fenytoinu, fenobarbitalu, karbamazepinu a natrium-valproátu). Zdánlivý distribuční objem je přibližně 1,1 až 1,7 l/kg u dospělých, což naznačuje, že zonisamid je značně distribuován do tkání. Poměr erythrocyty/plazma je přibližně 15 při nízkých koncentracích a přibližně 3 při vyšších koncentracích.

Biotransformace

Zonisamid je metabolizován primárně redukčním štěpením benzisoxazolového kruhu výchozího léčiva prostřednictvím CYP3A4, za vzniku 2-sulfamoylacylfenolu (SMAP), a také N-acetylací. Výchozí léčivo a SMAP mohou být navíc glukuronizovány. Metabolity, které nelze v plazmě

detekovat, jsou bez antikonvulzivní aktivity. Neexistuje však žádný důkaz toho, že zonisamid indukuje svůj vlastní metabolismus.

Eliminace

Zdánlivá clearance zonisamidu za ustáleného stavu po perorálním podání je přibližně 0,70 l/h a terminální eliminační poločas je přibližně 60 hodin za nepřítomnosti induktorů CYP3A4. Eliminační poločas nezávisel na dávce a nebyl ovlivněn opakovaným podáváním. Fluktuační sérových či plazmatických koncentrací nad dávkový interval je nízká (<30 %). Hlavní cestou exkrece metabolitů zonisamidu a nezměněného léčiva je moč. Renální clearance nezměněného zonisamidu je relativně nízká (přibližně 3,5 ml/min), asi 15 až 30 % dávky se eliminuje v nezměněné podobě.

Linearita/nelinearita

Expozice zonisamidem se zvyšuje s časem přibližně po dobu 8 týdnů, dokud není dosaženo ustáleného stavu. Při porovnání stejné úrovně dávky se ukazuje, že jedinci s vyšší celkovou tělesnou hmotností mají nižší sérové koncentrace za ustáleného stavu, ale zdá se, že tento vliv je poměrně mírný. Věk (≥ 12 let) a pohlaví po úpravě na tělesnou hmotnost nemají žádný zjevný vliv na expozici zonisamidem u epileptických pacientů během užívání ustálené dávky. Při používání antiepileptik včetně induktorů CYP3A4 není nutné upravovat dávku.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Zonisamid snižuje průměrnou 28denní frekvenci záchvatů a pokles je úměrný (log-lineárně) průměrné koncentraci zonisamidu.

Zvláštní skupiny pacientů

U jedinců s poruchou funkce ledvin byla renální clearance jednorázových dávek zonisamidu v pozitivní korelaci s clearancí kreatininu. Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací zonisamidu byla zvýšena o 35 % u jedinců s clearancí kreatininu < 20 ml/min (viz rovněž bod 4.2).

Pacienti s poruchou funkce jater: U pacientů s poruchou funkce jater nebyla farmakokinetika zonisamidu odpovídajícím způsobem studována.

Starší pacienti: Ve farmakokinetice nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly mezi mladými pacienty (21 až 40 let) a staršími pacienty (65 až 75 let).

Děti a dospívající (5 až 18 let): Omezené údaje naznačují, že farmakokinetika u dětí a dospívajících užívajících ustálenou dávku léčiva 1, 7 nebo 12 mg/kg denně, v rozdělených dávkách, je po úpravě na tělesnou hmotnost podobná farmakokinetice pozorované u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nálezy nezjištěné v klinických studiích, ale pozorované u psů při hladinách expozice podobných klinickému užívání, byly změny jater (zvětšení, tmavohnědé zabarvení, mírné zvětšení hepatocytů s koncentrickými lamelárními tělísky v cytoplazmě a vakuolizace cytoplazmy) spojované se zvýšeným metabolismem.

Zonisamid nebyl genotoxický a nemá kancerogenní potenciál.

Zonisamid způsoboval vývojové abnormality u myší, laboratorních potkanů a psů a měl letální účinek na embryo u opic, když byl podáván v období organogeneze, přičemž dávka zonisamidu a plazmatické hladiny u samic byly podobné nebo nižší než terapeutické hladiny u lidí.

Ve studii perorální toxicity s opakovanou dávkou u juvenilních potkanů byl při expozicích hladinám podobným hladinám zaznamenaných u pediatrických pacientů při maximální doporučené dávce pozorován pokles tělesné hmotnosti, změny histopatologických a klinických patologických parametrů ledvin a změny chování. Změny histopatologických a klinických patologických parametrů ledvin byly považovány za změny spojené s inhibicí karboanhydrázy zonisamidem. Při této hladině dávky byly účinky reverzibilní během zotavovacího období. Při vyšších dávkách (2 – 3násobná systémová expozice ve srovnání s terapeutickou expozicí) byly účinky na histopatologii ledvin závažnější a jen částečně reverzibilní. Většina nežádoucích účinků pozorovaných u juvenilních potkanů byla podobná nežádoucím účinkům pozorovaným ve studiích toxicity zonisamidu s opakovanou dávkou u dospělých potkanů, ale hyalinní kapky v tubulech ledvin a přechodná hyperplazie byly pozorovány pouze ve studii u juvenilních potkanů. U těchto vyšších dávek vykazovali juvenilní potkani zpomalení růstu, učení a vývojových parametrů. Tyto účinky byly považovány za pravděpodobně spojené se sníženou tělesnou hmotností a zesílenými farmakologickými účinky zonisamidu při maximální tolerované dávce.

Při expozici dávkám ekvivalentním maximální terapeutické dávce u člověka byl u potkanů pozorován snížený počet žlutých tělísek a implantačních míst; při expozici trojnásobně vyšším dávkám byl pozorován nepravidelný estrální cyklus a snížený počet živých plodů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Mikrokrytalická celulóza
Hydrogenovaný rostlinný olej
Natrium-lauryl-sulfát

Tobolka

Želatina
Oxid titaničitý (E171)

Potisk (100 mg)

Šelak
Černý oxid železitý (E172)
Hydroxid draselný

Potisk (50 mg)

Šelak
Červený oxid železitý (E172)

Potisk (25 mg)

Šelak
Černý oxid železitý (E172)
Hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistry, balení po 28, 56, 98 a 196 tvrdých tobolkách.

PVC/PVDC/Al blistry, balení po 14, 28 a 56 tvrdých tobolkách.

PVC/PVDC/Al blistry, balení po 14, 28 a 56 tvrdých tobolkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o.

Na Pankráci 1724/129

140 00 Praha 4 – Nusle

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Zonisamid Sandoz 100 mg: 21/218/16-C

Zonisamid Sandoz 50 mg: 21/217/16-C

Zonisamid Sandoz 25 mg: 21/216/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 5. 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 30. 3. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 4. 2023