Sp. zn. sukls239493/2023

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocná látka se známým účinkem:
Zonisamide Neuraxpharm 25 mg tablety
Jedna tableta obsahuje 8,45 mg laktózy (jako monohydrát).
Zonisamide Neuraxpharm 50 mg tablety
Jedna tableta obsahuje 16,91 mg laktózy (jako monohydrát).
Zonisamide Neuraxpharm 100 mg tablety
Jedna tableta obsahuje 33,82 mg laktózy (jako monohydrát).
Zonisamide Neuraxpharm 200 mg tablety
Jedna tableta obsahuje 67,64 mg laktózy (jako monohydrát).
Zonisamide Neuraxpharm 300 mg tablety
Jedna tableta obsahuje 101,46 mg laktózy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Zonisamide Neuraxpharm 25 mg tablety
Bílé, kulaté, bikonvexní tablety s půlicí rýhou, s vyraženým „N“ na jedné straně, o průměru 5 mm.
Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Zonisamide Neuraxpharm 50 mg tablety
Bílé, kulaté, bikonvexní tablety s půlicí rýhou, s vyraženým „N1“ na jedné straně, o průměru 6.5 mm.
Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Zonisamide Neuraxpharm 100 mg tablety
Bílé, kulaté, bikonvexní tablety s půlicí rýhou, s vyraženým „N2“ na jedné straně, o průměru 9 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Zonisamide Neuraxpharm 200 mg tablety
Bílé, oválné, bikonvexní tablety s půlicí rýhou, s vyraženým „N3“ na jedné straně, o rozměrech 16 mm x 7 mm.
Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Zonisamide Neuraxpharm 300 mg tablety
Bílé, oválné, bikonvexní tablety s půlicí rýhou, s vyraženým „N7“ na jedné straně, o rozměrech 17 mm x 8,5 mm.
Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zonisamide Neuraxpharm 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 od 6 let

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování – dospělí

Zvyšování dávek a jejich udržování
Zonisamide Neuraxpharm lze užívat v monoterapii nebo přidat ke stávající terapii u dospělých pacientů. Dávka se má titrovat na základě klinického účinku. Doporučené zvyšující se a udržovací dávky jsou uvedeny v tabulce č. 1. Někteří pacienti, zejména ti, kteří neužívají látky indukující CYP3A4, mohou reagovat na dávky nižší.

Vysazení
Pokud má být léčba přípravkem Zonisamide Neuraxpharm ukončena, má vysazení probíhat 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 – doporučené schéma zvyšování dávek a udržovací režim

Léčebné schéma	**Fáze titrace**			**Obvyklá udržovací dávka**
Monoterapie – nově diagnostikovaní dospělí pacienti	**1. + 2. týden**	**3. + 4. týden**	**5. + 6. týden**	300 mg denně (jednou denně). Při potřebě vyšších dávek: zvyšování ve dvoutýdenních intervalech o 100 mg až na maximum 500 mg
	100 mg/den (jednou denně)	200 mg/den (jednou denně)	300 mg/den (jednou denně)	
Přídatná terapie – s látkami 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 o 100 mg	

– bez látek indukujících CYP3A4 nebo s poruchou funkce ledvin nebo jater	**1. + 2. týden** 50 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	**3. + 4. týden** 100 mg/den (rozděleno do dvou dávek)	**5. až 10. týden** Zvyšování ve dvoutýdenních intervalech až o 100 mg	300 až 500 mg denně (jednou denně nebo rozděleno do dvou dávek). Někteří pacienti mohou reagovat na nižší dávky.

Všeobecná doporučení týkající se dávkování přípravku Zonisamide Neuraxpharm u zvláštních populací pacientů

Pediatrická populace (od 6 let)

Zvyšování dávek a jejich udržování
U pediatrických pacientů ve věku od 6 let je nutné Zonisamide Neuraxpharm přidat ke stávající terapii. Dávka se má titrovat na základě klinického účinku. Doporučené zvyšující se a udržovací dávky jsou uvedeny v tabulce č. 2. Někteří pacienti, zejména ti, kteří neužívají látky 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 (od 6 let) – doporučené schéma zvyšování dávek a udržovací režim

Léčebné schéma	**Fáze titrace**		**Obvyklá udržovací dávka**	
Přídatná terapie – s látkami indukujícími CYP3A4 (viz bod 4.5)	**1. týden**	**2. až 8. týden**	**Pacienti s tělesnou hmotností 20 až 55 kg[a]**	**Pacienti s tělesnou hmotností > 55 kg**
	1 mg/kg/den (jednou denně)	Zvyšování v **týdenních intervalech** o 1 mg/kg	6 až 8 mg/kg/den (jednou denně)	300–500 mg/den (jednou denně)
– bez látek indukujících CYP3A4	**1. + 2. týden** 1 mg/kg/den (jednou denně)	**≥ 3. týden** Zvyšování v **dvoutýdenních intervalech** o 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 tělesnou hmotnost dítěte a při změnách tělesné hmotnosti u pacientů s tělesnou hmotností do 55 kg upravit dávku. Schéma dávkování je 6-8 mg/kg/den až do maximální dávky 500 mg/den.

Bezpečnost a účinnost přípravku Zonisamide Neuraxpharm u dětí do 6 let nebo s tělesnou 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 od 6 let s tělesnou hmotností nižší než 20 kg mají léčit s opatrností.

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

Vysazení
Pokud má být léčba přípravkem Zonisamide Neuraxpharm ukončena, má vysazení probíhat postupně (viz bod 4.4). V klinických studiích u pediatrických pacientů se titrace dávky 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 od 6 let) – doporučené schéma snižování dávek

Tělesná 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 s opatrností, 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 nutné provádět s opatrností, protože o použití přípravku Zonisamide Neuraxpharm u těchto pacientů jsou k dispozici jen omezené informace a mohla by být nezbytná pomalejší titrace přípravku Zonisamide Neuraxpharm. 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 setrvalé 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 hodnoceno. 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 s opatrností a může být nezbytná pomalejší titrace přípravku Zonisamide Neuraxpharm.

Způsob podání
Zonisamide Neuraxpharm tablety jsou určeny k perorálnímu podání.

Zonisamide Neuraxpharm 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg tablety
Tablety lze rozdělit na stejné dávky.

Vliv jídla
Zonisamide Neuraxpharm 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

Vyrážka neznámého původu

V souvislosti s léčbou přípravkem Zonisamide Neuraxpharm se vyskytují závažné vyrážky, včetně

případů Stevensova-Johnsonova syndromu.

Je nutno zvážit vysazení přípravku Zonisamide Neuraxpharm u pacientů, u nichž se objeví vyrážka neznámého původu. Všichni pacienti, u nichž se objeví vyrážka během užívání přípravku Zonisamide Neuraxpharm, musí být pod pečlivým dohledem a zvýšená pozornost musí být věnována těm pacientům, kteří užívají současně jiná antiepileptika, jež mohou nezávisle (sama o sobě) vyvolávat kožní vyrážku.

Záchvaty z vysazení
V souladu se současnou klinickou praxí se vysazení přípravku Zonisamide Neuraxpharm u pacientů s epilepsií musí provádět postupným snižováním dávky, aby se snížila pravděpodobnost záchvatů z vysazení přípravku.
V situacích, kdy byl za účelem dosažení monoterapie přípravkem Zonisamide Neuraxpharm tento přípravek přidán ke stávající terapii a bylo dosaženo kontroly nad záchvaty, neexistují dostatečné údaje pro vysazování souběžně podávaných antiepileptik. Proto se musí vysazování souběžně podávaných antiepileptik provádět s opatrností.

Reakce na sulfonamid
Zonisamide Neuraxpharm je derivátem benzisoxazolu, který obsahuje sulfonamidovou skupinu. Závažné, imunitně zprostředkované nežádoucí reakce, které jsou spojovány s léčivými přípravky obsahujícími sulfonamidovou skupinu, zahrnují vyrážku, 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 dávkou, trváním 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 jakéhokoli etiologie 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 antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Rovněž v metaanalýze randomizovaných, placebem kontrolovaných studií antiepileptik bylo prokázáno mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupné údaje nevylučují možnost zvýšeného rizika u přípravku Zonisamide Neuraxpharm. Proto je nutné u pacientů monitorovat známky 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 pomoci snížit riziko 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 přípravku Zonisamide Neuraxpharm v placebem kontrolovaných klinických studiích a v období po uvedení přípravku na trh.
Metabolická acidóza vyvolaná zonisamidem se zpravidla vyskytuje v rané fázi léčby, nicméně objevit se může kdykoli během léčby. Úbytky bikarbonátů jsou obvykle nízké až střední (průměrný pokles přibližně o 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 (např. onemocnění ledvin, závažné respirační poruchy, status epilepticus, průjem, chirurgické zákroky, ketogenní dieta nebo léčivé přípravky), mohou přispívat k účinku zonisamidu na snížení bikarbonátů.
Zdá se, že riziko metabolické acidózy indukované zonisamidem je častější a závažnější u mladších pacientů. U pacientů užívajících zonisamid, 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 svědčícími pro metabolickou acidózu je třeba provést patřičné vyšetření a monitorování sérového bikarbonátu. Pokud se metabolická acidóza rozvine a přetrvává, je třeba zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby přípravkem Zonisamide Neuraxpharm (za použití postupného vysazování nebo snižování terapeutických dávek), protože se může rozvinout osteopenie.
Pokud je navzdory přetrvávající metabolické acidóze učiněno rozhodnutí pokračovat v léčbě přípravkem Zonisamide Neuraxpharm, je třeba zvážit alkalizující léčbu.

Metabolická acidóza může vést k hyperamonemii, která byla hlášena s encefalopatií nebo bez ní během léčby zonisamidem. Riziko hyperamonemie může být zvýšeno u pacientů, kteří současně užívají jiné léky, které mohou způsobit hyperamonemii (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 přípravku Zonisamide Neuraxpharm dospělým pacientům, kteří jsou současně léčeni inhibitory karboanhydrázy, například topiramátem nebo acetazolamidem, je třeba postupovat s opatrností, 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 s opatrností v případě, kdy je Zonisamide Neuraxpharm předepisován s jinými léčivými přípravky, které pacienty predisponují 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 Zonisamide Neuraxpharm, 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 přípravku Zonisamide Neuraxpharm a zahájit příslušnou léčbu.

Rhabdomyolýza
U pacientů užívajících Zonisamide Neuraxpharm, u nichž se objevují závažná bolest svalů a/nebo slabost za přítomnosti či nepřítomnosti horečky, se doporučuje, aby byly vyhodnoceny markery poškození svalů, zahrnující sérové hladiny kreatinfosfokinázy a aldolázy. Jsou-li zvýšeny, přičemž neexistuje další zřejmá příčina, například trauma nebo generalizované tonicko-klonické záchvaty (grand mal), doporučuje se zvážit vysazení přípravku Zonisamide Neuraxpharm a zahájit příslušnou léčbu.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Zonisamide Neuraxpharm a ještě po dobu jednoho měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6). Zonisamide Neuraxpharm 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 u léčené zonisamidem mají být poučeny odborným lékařem. Ženy mají být plně informovány a rozumět možným účinkům zonisamidu na plod a před zahájením léčby mají být s pacientkou projednána tato rizika ve vztahu k přínosům léčby. Před zahájením léčby přípravkem Zonisamide Neuraxpharm u ženy ve fertilním věku je třeba zvážit provedení těhotenského testu.

Ženy, které plánují otěhotnět, mají navštívit svého odborného lékaře, aby přehodnotil léčbu přípravkem Zonisamide Neuraxpharm a zvážil jiné možnosti léčby před početím 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 přípravek Zonisamide Neuraxpharm. Lékaři, kteří léčí pacientky přípravkem Zonisamide Neuraxpharm, 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 klinickou situaci každé pacientky.

Tělesná hmotnost

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

Pediatrická populace

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

Úpal a dehydratace

Prevence přehřátí a dehydratace u dětí

Zonisamide Neuraxpharm může u dětí způsobovat snížené pocení a přehřátí. Pokud se tento stav neléčí, může vést k poškození mozku a úmrtí. Děti jsou nejvíce ohroženy zvláště za horkého počasí.
Jestliže dítě užívá přípravek Zonisamide Neuraxpharm:
• je třeba dítě 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, zrychlený srdeční tep nebo zrychleně dýchá.

- Odveďte dítě na chladné, stinné místo.
- Chlaďte 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 a vedoucí k úmrtí. 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 a 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 přípravku Zonisamide Neuraxpharm.
Zonisamide Neuraxpharm 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). Zonisamide Neuraxpharm se nedoporučuje u pediatrických pacientů, kteří mají podváhu (definice kategorií BMI upravené podle věku dle WHO) 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 tělesnou hmotnost. Pokud se tělesná hmotnost pacienta nezvyšuje v souladu s růstovými grafy, je nutné zvážit použití potravinových doplňků nebo zvýšení příjmu potravy; jinak je nutné Zonisamide Neuraxpharm vysadit.
Klinické studie poskytují omezené údaje o pacientech s tělesnou hmotností nižší než 20 kg. Proto se děti ve věku od 6 let s tělesnou hmotností nižší než 20 kg mají léčit s opatrností. Dlouhodobý účinek poklesu tělesné hmotnosti na růst a vývoj v 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 monitorování hladin sérového bikarbonátu (celé upozornění je uvedeno v bodě 4.4 – Metabolická acidóza; informace o incidenci snížené hladiny bikarbonátu jsou uvedeny v bodě 4.8). Dlouhodobý účinek nízkých hladin bikarbonátu na růst a vývoj není znám.
Zonisamide Neuraxpharm se u pediatrických pacientů nemá používat jako souběžná medikace s jinými inhibitory karboanhydrázy, např. topiramátem a acetazolamidem (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 Zonisamide Neuraxpharm vysadit.

Dysfunkce 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 přípravku Zonisamide Neuraxpharm.

Kognitivní funkce
Kognitivní porucha byla u pacientů s epilepsií spojena se základní 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.

Zonisamide Neuraxpharm obsahuje laktózu
Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek přípravku Zonisamide Neuraxpharm na enzymy cytochromu P450
V *in vitro* studiích s použitím lidských jaterních mikrozomů byla při hladinách zonisamidu přibližně dvojnásobných nebo vyšších, než jsou klinicky významné sérové hladiny nenavázaného zonisamidu, prokázána nulová nebo malá (< 25 %) inhibice izoenzymů 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A4 cytochromu P450. Proto se nepředpokládá, že by Zonisamide Neuraxpharm ovlivňoval farmakokinetiku jiných léčivých přípravků prostřednictvím mechanismů zprostředkovaných cytochromem P450, jak bylo prokázáno in vivo u karbamazepinu, fenytoinu, ethinylestradiolu a desipraminu.

Potenciál přípravku Zonisamide Neuraxpharm k ovlivňování dalších léčivých přípravků

Antiepileptika
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 u zdravých subjektů podávání zonisamidu v ustáleném stavu neovlivnilo sérové koncentrace ethinylestradiolu ani norethisteronu kombinovaného perorálního kontraceptiva.

Inhibitory karboanhydrázy
Zonisamide Neuraxpharm se má používat opatrně u dospělých pacientů léčených současně inhibitory karboanhydrázy, např. topiramátem a acetazolamidem, z důvodu nedostatku údajů pro vyloučení možných farmakodynamických interakcí (viz bod 4.4).
Zonisamide Neuraxpharm se u pediatrických pacientů nesmí používat jako souběžná medikace s jinými inhibitory karboanhydrázy, např. topiramátem a acetazolamidem (viz bod 4.4 Pediatrická populace).

Substrát P-gp
Studie *in vitro* prokazuje, že zonisamid je slabým inhibitorem P-gp (MDR1) s IC_{50} 267 µmol/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, kterým jsou rovněž podávány léčivé přípravky, které jsou P-gp substráty (např. digoxin, chinidin), se doporučuje postupovat s opatrností.

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

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

- Indukce enzymu: Expozice zonisamidu je nižší u pacientů s epilepsií užívajících léčivé přípravky indukující CYP3A4, například fenytoin, karbamazepin a fenobarbital. Je nepravděpodobné, že tyto účinky budou klinicky významné při přidání přípravku Zonisamide Neuraxpharm k existující terapii; ovšem mohou nastat změny v koncentracích zonisamidu, jestliže dojde k vysazení dalších antiepileptik indukujících CYP3A4 nebo jiných léčivých přípravků, úpravě jejich dávky či zahájení jejich podávání, a může být nutná úprava dávky přípravku Zonisamide Neuraxpharm. Rifampicin je silným induktorem CYP3A4. Bude-li společné podávání nezbytné, má být pacient bedlivě sledován a dávka přípravku Zonisamide Neuraxpharm a dalších substrátů CYP3A4 se má upravit podle potřeby.
- Inhibice CYP3A4: Na základě klinických údajů se zdá, že známé specifické a nespecifické inhibitory CYP3A4 nemají žádný klinicky významný účinek na farmakokinetické parametry expozice zonisamidu. Podávání ketokonazolu (400 mg/den) nebo cimetidinu (1200 mg/den) za ustáleného stavu nemělo klinicky významné účinky na farmakokinetiku jedné dávky zonisamidu podané zdravým jedincům. Proto při společném podávání se známými inhibitory CYP3A4 pravděpodobně nebude nutná úprava dávkování přípravku Zonisamide Neuraxpharm.

Pediatrická populace
Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku
Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Zonisamide Neuraxpharm, a ještě po dobu jednoho měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci.
Zonisamide Neuraxpharm 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 Zonisamide Neuraxpharm 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- až 3násobně. 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
Údaje o podávání zonisamidu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko závažných vrozených malformací a neurovývojových poruch u člověka není známé.
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.
Zonisamide Neuraxpharm smí být během těhotenství podáván pouze, pokud je nezbytně nutné, a pouze v případě, kdy se potenciální prospěch považuje za takový, aby ospravedlnil riziko pro plod. Jestliže je Zonisamide Neuraxpharm 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. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Zonisamide Neuraxpharm. Kvůli dlouhé retenční době zonisamidu v lidském organismu se kojení nesmí obnovit dříve než za jeden měsíc od ukončení léčby přípravkem Zonisamide Neuraxpharm.

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Avšak vzhledem k tomu, že někteří pacienti mohou zaznamenat ospalost 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 zprostředkované 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, závrať 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. Incidence výrazně abnormálně nízkých hladin bikarbonátů v séru (pokles na méně než 17 mEq/l a o více než 5 mEq/l) byla 3,8 %. Incidence výrazného poklesu tělesné hmotnosti o 20 % a více byla 0,7 %.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce
Nežádoucí účinky spojené s zonisamidem zjištěné v klinických studiích a v rámci sledování po uvedení přípravku 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	Velmi časté	Časté	Méně časté	Velmi vzácné

(terminologie MedDRA)				
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 Léková vyrážka s eozinofilií a systémovými příznaky
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexie		Hypokalemie	Metabolická acidóza Renální tubulární acidóza
Psychiatrické poruchy	Agitace Iritabilita Stav Zmatenosti Deprese	Afektivní labilita Anxieta Insomnie Psychotická porucha	Zlost Agresivita Sebevražedné myšlenky Pokus o sebevraždu	Halucinace
Poruchy nervového systému	Ataxie Závrať Porucha paměti Somnolence	Bradyfrenie Porucha pozornosti Nystagmus Parestézie Porucha řeči Třes	Konvulze	Amnézie Kóma Generalizovaný tonicko-klonický záchvat (grand mal) Myastenický syndrom Maligní neuroleptický syndrom Status epilepticus
Poruchy oka	Diplopie			Glaukom s uzavřeným úhlem Bolest oka Myopie Rozmazané vidění Snížená zraková ostrost
Respirační, hrudní a mediastinální				Dyspnoe Aspirační pneumonie

poruchy				Respirační porucha 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		Vyrážka Pruritus Alopecie		Anhidróza Multiformní erytém Stevensův-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	Snížená tělesná hmotnost		Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina kreatininu v krvi Zvýšená hladina močoviny v krvi Abnormální jaterní testy
Poranění, otravy a procedurální komplikace				Úpal

Navíc byly zaznamenány izolované případy náhlého neobjasněného 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	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**

MedDRA)			
Infekce a infestace			Infekce močového traktu Pneumonie
Poruchy krve a lymfatického systému			Leukopenie Trombocytopenie
Poruchy metabolizmu a výživy		Snížená chuť k jídlu	Hypokalemie
Psychiatrické poruchy		Agitovanost Deprese Insomnie Změny nálad Anxieta	Stav zmatenosti Akutní psychóza Agresivita Sebevražedné myšlenky Halucinace
Poruchy nervového systému		Ataxie Závrať Porucha 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		Vyrážka	Pruritus Ekchymóza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava Pyrexie Podrážděnost	
Vyšetření	Snížená hladina bikarbonátu	Snížená tělesná hmotnost Zvýšená hladina kreatininfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina alaninaminotransferázy Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Abnormální 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 přípravku na trh naznačuje, že pacienti ve věku 65 let nebo starší udávají vyšší frekvenci výskytu následujících příhod v porovnání s obecnou populací: Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a syndrom hypersenzitivity vyvolaný léčivem (drug induced hypersensitivity syndrome, DIHS).

Pediatrická populace
Profil nežádoucích příhod zonisamidu u pediatrických pacientů ve věku 6 až 17 let v placebem kontrolovaných klinických studiích odpovídal profilu nežádoucích příhod zonisamidu u dospělých. Mezi 465 subjekty v pediatrické databázi bezpečnosti (včetně dalších 67 subjektů z prodloužené fáze kontrolovaného klinického hodnocení) bylo 7 případů úmrtí (1,5 %; 14,6/1 000 pacientoroků): 2 případy status epilepticus, z nichž jeden souvisel se závažným poklesem tělesné hmotnosti (10 % za 3 měsíce) u subjektu s podváhou a následnou neschopností užívat léky; 1 případ poranění/hematomu hlavy a 4 případy úmrtí u subjektů s dříve existujícím funkčním neurologickým deficitem z různých příčin (2 případy sepse/orgánového selhání vyvolaných pneumonií, 1 případ SUDEP a 1 případ poranění hlavy). Celkem 70,4 % pediatrických pacientů, kteří dostávali zonisamid v kontrolované studii nebo v jejím nezaslepeném prodloužení, mělo alespoň jednou 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 s průměrnou 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 amnézii, zvýšenou hladinu kreatininu, lymfadenopatii a trombocytopenii. Incidence poklesu tělesné hmotnosti o 10 % nebo více byla 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 neprodleně došlo ke zvracení nebo byla provedena laváž. V některých případech bylo předávkování následováno příznaky, např. somnolencí, nauzeou, gastritidou, nystagmem, myoklonií, kómatem, bradykardií, sníženou funkcí ledvin, hypotenzí a respirační depresí. 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 nabyl znovu vědomí bez následků.

Léčba
Nejsou k dispozici žádná specifická antidota pro předávkování přípravkem Zonisamide Neuraxpharm. Při 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 monitorování vitálních funkcí a pečlivého sledování. Zonisamid má

dlouhý eliminační poločas, proto mohou jeho účinky přetrvávat. I když nebyla hemodialýza formálně testována jako léčba při předávkování, snižovala hemodialýza plazmatické koncentrace zonisamidu u pacientů se zhoršenou 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 napěťově 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.

Farmakodynamický účinek
Antikonvulzivní aktivita zonisamidu byla vyhodnocována v celé řadě modelů u několika živočišných druhů s indukovanými či vrozenými 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 fokální epileptogenní aktivitu. 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 ve dvojitě zaslepené studii noninferiority s paralelními skupinami, v níž byl zonisamid 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 karbamezapinem 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 %	7,1 %	80,0 %	-2,6 % -12,4 %;
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

Přídatná 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 prokázaly, že medián snížení frekvence parciálních záchvatů souvisí s dávkou zonisamidu při ustálené účinnosti v dávkách 300-500 mg denně.

Pediatrická populace

Přídatná terapie při léčbě dospívajících a pediatrických pacientů (ve věku od 6 let) s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní
U pediatrických pacientů (ve věku od 6 let) 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. Předpokládá se, že metabolismus prvního průchodu je zanedbatelný. Absolutní biologická dostupnost se odhaduje přibližně na 100 %. Perorální biologická dostupnost není ovlivněna potravou, ačkoliv dosažení maximálních plazmatických a sérových koncentrací může být opožděné.
Hodnoty plochy pod křivkou a maximální koncentrace zonisamidu se zvyšovaly téměř lineárně po jednorázové dávce v rozmezí dávek 100-800 mg a po opakovaných dávkách v rozmezí 100-400 mg

jednou denně. Zvýšení za ustáleného stavu bylo mírně vyšší, než se na základě dávky očekávalo, pravděpodobně kvůli saturovatelné vazbě zonisamidu na erytrocyty. Ustáleného stavu bylo dosaženo během 13 dnů. V porovnání s jednorázovou dávkou se zaznamenává mírně vyšší akumulace, než by se očekávalo.

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

Biotransformace
Zonisamid je metabolizován primárně redukčním štěpením benzisoxazolového kruhu parentálního léčiva prostřednictvím CYP3A4, za vzniku 2-sulfamoylacetylfenolu (SMAP), a také N-acetylací. Parentální léčivo a SMAP mohou být navíc glukuronidovány. Metabolity, které nelze v plazmě detekovat, jsou bez antikonvulzivní aktivity. Neexistuje 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. Fluktuace sérových či plazmatických koncentrací v průběhu intervalu mezi dávkami 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 zonisamidu se zvyšuje s časem přibližně po dobu 8 týdnů, dokud není dosaženo ustáleného stavu. Při porovnání stejné úrovně dávky se zdá, 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 zonisamidu u pacientů s epilepsií 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 clearance kreatininu. Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací zonisamidu byla zvýšená o 35 % u jedinců s clearance 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 léčivo v ustálené dávce 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 embryoletální účinek u opic, když byl podáván v období organogeneze, přičemž dávka zonisamidu a plazmatické hladiny u samic byly podobné nebo nižší než terapeutické hladiny u člověka.

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 (2-3násobné systémové expozici 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 renálních tubulech 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

mikrokrystalická celulóza
monohydrát laktózy
sodná sůl kroskarmelózy
povidon K-25
natrium-lauryl-sulfát
koloidní bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát

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/Al blistr obsahující 7, 14, 28, 56, 98 nebo 196 tablet, nebo vícečetné balení obsahující 196 (2 balení po 98) tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Zonisamide Neuraxpharm 25 mg tablety: 21/099/21-C
Zonisamide Neuraxpharm 50 mg tablety: 21/100/21-C
Zonisamide Neuraxpharm 100 mg tablety: 21/101/21-C
Zonisamide Neuraxpharm 200 mg tablety: 21/102/21-C
Zonisamide Neuraxpharm 300 mg tablety: 21/103/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. 7. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 3. 2024