

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zonisamidum Neuraxpharm, 25 mg, kapsułki, twarde
Zonisamidum Neuraxpharm, 50 mg, kapsułki, twarde
Zonisamidum Neuraxpharm, 100 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda Zonisamidum Neuraxpharm, 25 mg zawiera 25 mg zonisamidu.
Każda kapsułka twarda Zonisamidum Neuraxpharm, 50 mg zawiera 50 mg zonisamidu.
Każda kapsułka twarda Zonisamidum Neuraxpharm, 100 mg zawiera 100 mg zonisamidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Zonisamidum Neuraxpharm, 25 mg

Kapsułka twarda ma białe wieczko i korpus z nadrukowaną literą „G” oraz liczbą „742”. Kapsułka twarda ma 14,4±0,5 mm długości.

Zonisamidum Neuraxpharm, 50 mg

Kapsułka twarda ma szare wieczko i biały korpus z nadrukowaną literą „G” oraz liczbą „743”. Kapsułka twarda ma 15,8±0,5 mm długości.

Zonisamidum Neuraxpharm, 100 mg

Kapsułka twarda ma czerwone wieczko i biały korpus z nadrukowaną literą „G” oraz liczbą „744”. Kapsułka twarda ma 19,2±0,5 mm długości.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zonisamidum Neuraxpharm jest wskazany:

- w monoterapii, jako leczenie napadów częściowych, z uogólnionymi napadami wtórnymi lub bez uogólnionych napadów wtórnych, u dorosłych z nowo rozpoznaną padaczką (patrz punkt 5.1);
- w leczeniu wspomagającym napadów częściowych, z uogólnionymi napadami wtórnymi lub bez uogólnionych napadów wtórnych, u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 6 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie – dorośli

Zwiększanie dawkowania i dawka podtrzymująca

Zonisamidum Neuraxpharm można przyjmować w monoterapii lub jako uzupełnienie aktualnie stosowanego leczenia u dorosłych. Dawkę należy dostosować w oparciu o uzyskany efekt kliniczny. W tabeli 1 przedstawiono zalecenia dotyczące zwiększania dawkowania i wielkości dawki

podtrzymującej. U niektórych pacjentów, szczególnie gdy nie stosowano u nich wcześniej leków indukujących CYP3A4, odpowiedź kliniczną można uzyskać stosując mniejsze dawki.

Odstawianie produktu leczniczego

Jeśli konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm, produkt należy odstawiać stopniowo (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów, zmniejszano dawki o 100 mg co tydzień, jednocześnie dostosowując dawkowanie innych, przeciwpadaczkowych produktów leczniczych (jeśli było to konieczne).

Tabela 1 Dorośli – zalecenia dotyczące zwiększania dawkowania i dawkowania podtrzymującego

Dawkowanie w takcie leczenia	Etap dostosowywania dawki			Zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca
	Tydzień 1. + 2.	Tydzień 3. + 4.	Tydzień 5. + 6.	
Monoterapia – nowo zdiagnozowani dorośli pacjenci	100 mg/dobę (raz na dobę)	200 mg/dobę (raz na dobę)	300 mg/dobę (raz na dobę)	300 mg na dobę (raz na dobę). Jeśli konieczne jest stosowanie większej dawki: zwiększać dawkę o 100 mg w odstępach dwutygodniowych, do dawki maksymalnej 500 mg.
Leczenie wspomagające - z zastosowaniem induktorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5)	Tydzień 1.	Tydzień 2.	Tydzień 3. do 5.	300 do 500 mg na dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych).
	50 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	100 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	Dawkę należy zwiększać o 100 mg, w odstępach tygodniowych	
- bez induktorów CYP3A4; lub w przypadku zaburzeń czynności nerek, lub wątroby.	Tydzień 1. + 2.	Tydzień 3. + 4.	Tydzień 5. do 10.	300 do 500 mg na dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych). U niektórych pacjentów można uzyskać odpowiedź kliniczną stosując mniejsze dawki.
	50 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	100 mg / dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	Dawkę należy zwiększać o nie więcej niż 100 mg, w odstępach dwutygodniowych	

Ogólne zalecenia dotyczące dawkowania produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm dla szczególnych grup pacjentów

Dzieci i młodzież (w wieku 6 lat i starsze)

Zwiększanie dawki i dawka podtrzymująca

Produkt leczniczy Zonisamidum Neuraxpharm należy dołączyć do aktualnie stosowanego leczenia u dzieci w wieku 6 lat i starszych. Dawkę należy dostosować w oparciu o uzyskany efekt kliniczny. W Tabeli 2 przedstawiono zalecenia dotyczące zwiększania dawki i dawki podtrzymującej. U niektórych pacjentów, szczególnie jeśli nie stosowano u nich wcześniej leków indukujących CYP3A4, odpowiedź kliniczną można uzyskać stosując mniejsze dawki.

Lekarze powinni zwrócić uwagę dzieci i młodzieży oraz ich rodziców/opiekunów na ostrzeżenia znajdujące się w ramce (w ulotce dla pacjenta), dotyczące zapobiegania udarowi cieplnemu (patrz punkt 4.4: Dzieci i młodzież).

Tabela 2 Dzieci i młodzież (w wieku 6 lat i starsze) – zalecenia dotyczące zwiększania dawki i dawkowania podtrzymującego

Dawkowanie w trakcie leczenia	Etap dostosowywania dawki		Zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca	
	Tydzień 1.	Tydzień 2. – 8.	Pacjenci o masie ciała 20-55 kg ^a	Pacjenci o masie ciała >55 kg
Leczenie wspomagające - z zastosowaniem induktorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5)	1 mg/kg mc./dobę (raz na dobę)	Dawkę należy zwiększać o 1 mg/kg mc., w odstępach tygodniowych	6-8 mg/kg mc./dobę (raz na dobę)	300-500 mg/dobę (raz na dobę)
	- bez induktorów CYP3A4	Tydzień 1. + 2. 1 mg/kg mc./dobę (raz na dobę)	Tydzień ≥ 3. Dawkę należy zwiększać o 1 mg/kg mc., w odstępach dwutygodniowych	6-8 mg/kg mc./dobę (raz na dobę) 300-500 mg/dobę (raz na dobę)

Uwaga:

^a. W celu zapewnienia utrzymania dawki terapeutycznej, należy monitorować masę ciała dziecka i w razie zmiany masy ciała w zakresie do 55 kg należy dostosować dawkę. Schemat dawkowania to 6-8 mg/kg mc./dobę, do maksymalnej dawki 500 mg/dobę.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm u dzieci w wieku poniżej 6 lat lub o masie ciała mniejszej niż 20 kg.

Dane z badań klinicznych u pacjentów o masie ciała poniżej 20 kg są ograniczone. Z tego względu, należy zachować ostrożność stosując lek u dzieci w wieku 6 lat i starszych oraz o masie ciała poniżej 20 kg.

Odstawianie produktu leczniczego

Jeśli leczenie produktem leczniczym Zonisamidum Neuraxpharm ma zostać przerwane, produkt należy odstawiać stopniowo (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży, dawkę zmniejszono stopniowo, o około 2 mg/kg mc., w odstępach tygodniowych (np. zgodnie ze schematem w Tabeli 3).

Tabela 3 Dzieci i młodzież (w wieku 6 lat i starsze) – zalecany schemat stopniowego zmniejszania dawki

Masa ciała	Dawkę należy zmniejszać w odstępach tygodniowych, o:
20-28 kg	25 do 50 mg/dobę*
29-41 kg	50 do 75 mg/dobę*
42-55 kg	100 mg/dobę*
>55 kg	100 mg/dobę*

Uwaga:

* Wszystkie dawki są podawane raz na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ dane dotyczące tej grupy pacjentów są ograniczone i może być konieczne zwiększanie dawek w dłuższych odstępach czasu. Zonisamid i jego metabolity są wydalane przez nerki, dlatego należy przerwać stosowanie leku u pacjentów, u których wystąpi ostra niewydolność nerek lub istotne klinicznie, utrzymujące się podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy.

U osób z zaburzeniami czynności nerek występowała korelacja klirensu kreatyniny i klirens nerkowego zonisamidu podawanego w pojedynczych dawkach. U osób z klirens kreatyniny <20 ml/min wartość AUC zonisamidu była wyższa o 35%.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Z tego względu nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność stosując lek u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby; może być konieczne zwiększanie dawek w dłuższych odstępach czasu.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Zonisamidum Neuraxpharm, kapsułki twarde stosuje się doustnie.

Wpływ pokarmów

Produkt leczniczy Zonisamidum Neuraxpharm można przyjmować podczas posiłków lub niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na sulfonamidy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wysypka nieznanego pochodzenia

Stosowanie produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm wiąże się z występowaniem ciężkich wysypek, w tym zespołu Stevensa-Johnsona.

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

Napady drgawkowe z odstawienia

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną, zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm u pacjentów z padaczką wymaga stopniowego zmniejszania dawkowania, w celu ograniczenia prawdopodobieństwa wystąpienia napadów drgawkowych z odstawienia.

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące odstawiania leków przeciwpadaczkowych, które stosowano w skojarzeniu z produktem leczniczym Zonisamidum Neuraxpharm, aby po opanowaniu napadów padaczkowych kontynuować leczenie produktem leczniczym Zonisamidum Neuraxpharm w monoterapii. Dlatego należy zachować ostrożność podczas odstawiania przeciwpadaczkowych produktów leczniczych stosowanych jednocześnie z produktem leczniczym Zonisamidum Neuraxpharm.

Działania niepożądane związane z obecnością grupy sulfonamidowej

Zonisamid jest pochodną benzizoksazolu, zawierającą grupę sulfonamidową. Ciężkie działania niepożądane o podłożu immunologicznym, związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających grupę sulfonamidową to wysypka, reakcje alergiczne i ciężkie zaburzenia hematologiczne, w tym niedokrwistość aplastyczna. W bardzo rzadkich przypadkach reakcje te mogą prowadzić do zgonu.

Zgłaszano przypadki agranulocytozy, trombocytopenii, leukopenii, niedokrwistości aplastycznej, pancytopenii i leukocytozy. Brak wystarczających danych umożliwiających ocenę ewentualnego związku między wielkością dawki i czasem trwania leczenia a występowaniem tego typu zdarzeń.

Ostra krótkowzroczność oraz jaskra wtórna zamykającego się kąta

U osób dorosłych, dzieci i młodzieży otrzymujących zonisamid zgłaszano występowanie ostrej krótkowzroczności związanej z wtórną jaskrą zamykającego się kąta. Do objawów zalicza się nagłe zmniejszenie ostrości widzenia i (lub) ból oczu. Badania okulistyczne mogą wykazać wystąpienie krótkowzroczności, spłycenie przedniej komory oka, przekrwienie gałki ocznej (zaczerwienienie) oraz zwiększenie ciśnienia śródgałkowego. Wystąpienie tego stanu może być związane z wysiękiem nadržęskowym (nad ciałem rzęskowym), co prowadzi do przesunięcia się do przodu soczewki i tęczówki, z wtórnym zamknięciem kąta przesączania. Objawy mogą wystąpić w okresie od kilku godzin do kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia. Leczenie polega na jak najszybszym, zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego, przerwaniu podawania zonisamidu oraz zastosowaniu odpowiednich środków zmniejszających ciśnienie śródgałkowe. Podwyższone ciśnienie śródgałkowe, niezależnie od etiologii, nieleczone może doprowadzić do poważnych następstw, w tym trwałej utraty wzroku. Należy zachować ostrożność podczas leczenia zonisamidem pacjentów, u których w przeszłości występowały choroby oczu.

Myśli i zachowania samobójcze

Zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych u pacjentów przyjmujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze w różnych wskazaniach. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań oceniających przeciwpadaczkowe produkty lecznicze również wykazała niewielki wzrost ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm leżący u podstaw tego zjawiska nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości wzrostu ryzyka podczas stosowania produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm.

Z tego względu należy obserwować pacjentów pod kątem oznak myśli i zachowań samobójczych, a także rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Należy doradzić pacjentom (i ich opiekunom), aby zwrócili się o pomoc medyczną, jeśli pojawią się myśli lub zachowania samobójcze.

Kamienie nerkowe

U niektórych pacjentów, zwłaszcza z predyspozycją do kamicy nerkowej, może występować zwiększone ryzyko powstawania kamieni nerkowych z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, takimi jak kolka nerkowa, ból w okolicy nerek lub w okolicy lędźwiowej. Kamica nerkowa może prowadzić do przewlekłego uszkodzenia nerek. Czynniki ryzyka kamicy nerkowej to tworzenie się kamieni w przeszłości oraz kamica nerkowa i hiperkalciuria w wywiadzie rodzinnym. Żaden z tych czynników ryzyka nie przesądza o powstaniu kamieni w trakcie leczenia zonisamidem. Zwiększone ryzyko może również dotyczyć pacjentów przyjmujących inne leki, których stosowanie wiąże się z występowaniem kamicy nerkowej. Zwiększenie ilości przyjmowanych płynów i oddawanego moczu może zmniejszać prawdopodobieństwo powstawania kamieni, szczególnie u osób z grupy zwiększonego ryzyka.

Kwasica metaboliczna

Leczenie produktem leczniczym Zonisamidum Neuraxpharm wiąże się z występowaniem kwasicy metabolicznej z hiperchloremią i bez luki anionowej (zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy poniżej dolnej granicy normy, bez przewlekłej zasadowicy oddechowej). Ta metaboliczna kwasica spowodowana jest zwiększonym wydalaniem wodorowęglanów z moczem na skutek hamowania anhidrazy węglanowej przez zonisamid. Tego rodzaju zaburzenia elektrolitowe obserwowano podczas stosowania zonisamidu w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz po dopuszczeniu leku do obrotu. Na ogół kwasica metaboliczna wywołana stosowaniem zonisamidu występuje na początku leczenia, chociaż może również wystąpić w dowolnym momencie terapii. Zwykle dochodzi do niewielkiego lub umiarkowanego zmniejszenia stężenia wodorowęglanów (stężenie zmniejsza się średnio o około 3,5 mEq/l u dorosłych otrzymujących dobową dawkę 300 mg); większe zmniejszenia stężenia występują rzadziej. Wpływ zonisamidu na zmniejszenie stężenia wodorowęglanów może się pogłębiać, jeśli wystąpią zaburzenia lub stosowane są metody leczenia predysponujące do kwasicy (takie jak choroba nerek, ciężkie zaburzenia oddychania, stan padaczkowy, biegunka, leczenie chirurgiczne, dieta ketogenna lub określone produkty lecznicze).

Ryzyko kwasicy metabolicznej w następstwie stosowania zonisamidu wydaje się większe i poważniejsze u młodych pacjentów. U pacjentów przyjmujących zonisamid, u których występują choroby podstawowe mogące zwiększać ryzyko kwasicy, u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań kwasicy metabolicznej oraz u pacjentów z objawami wskazującymi na kwasicę metaboliczną, należy regularnie badać stężenie wodorowęglanów w surowicy. Jeśli wystąpi utrzymująca się kwasica metaboliczna, z uwagi na możliwość wystąpienia osteopenii, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia produktem leczniczym Zonisamidum Neuraxpharm (stopniowo odstawiając lek lub zmniejszając jego dawkę). Jeśli podjęta zostanie decyzja o kontynuowaniu stosowania produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm mimo utrzymującej się kwasicy, należy rozważyć podawanie leków alkalizujących.

Kwasica metaboliczna może doprowadzić do hiperamonemii, której występowanie, w połączeniu z encefalopatią lub bez, zgłaszano podczas leczenia zonisamidem. Ryzyko hiperamonemii może być zwiększone u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki mogące wywołać hiperamonemię (np. kwas walproinowy) lub którzy mają zaburzenia cyklu mocznikowego lub osłabioną aktywność mitochondriów w wątrobie. W przypadku pacjentów, u których podczas leczenia zonisamidem wystąpi niewyjaśniona ospałość lub zmiany stanu psychicznego, zaleca się wzięcie pod uwagę encefalopatii na tle hiperamonemii i oznaczenie stężenia amoniaku.

Ze względu na brak danych pozwalających wykluczyć możliwość interakcji farmakodynamicznych, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Zonisamidum Neuraxpharm u dorosłych pacjentów, otrzymujących jednocześnie inhibitory anhidrazy węglanowej, np. topiramatu lub acetazolamid (patrz również punkt 4.4 Dzieci i młodzież oraz punkt 4.5).

Udar cieplny

Opisywano przypadki zmniejszonej potliwości oraz wzrostu temperatury ciała, głównie u dzieci i młodzieży (pełna treść ostrzeżenia, patrz punkt 4.4 Dzieci i młodzież). Należy zachować ostrożność u dorosłych pacjentów, którym produkt leczniczy Zonisamidum Neuraxpharm został przepisany razem z innymi produktami leczniczymi zwiększającymi ryzyko zaburzeń homeostazy cieplnej; np. z inhibitorami anhidrazy węglanowej i produktami leczniczymi o działaniu cholinolitycznym (patrz również punkt 4.4 Dzieci i młodzież).

Zapalenie trzustki

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

Rabdomioliza

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Zonisamidum Neuraxpharm, u których wystąpią silne bóle mięśni i (lub) osłabienie, którym może towarzyszyć gorączka, zaleca się oznaczenie markerów uszkodzenia mięśni, w tym aktywności fosfokinazy kreatynowej oraz aldolazy w surowicy. W razie zwiększonej aktywności tych enzymów i przy braku innych uchwytnych przyczyn, takich jak uraz lub napady typu grand mal, należy rozważyć zakończenie podawania produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm oraz rozpoczęcie odpowiedniego leczenia.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Zonisamidum Neuraxpharm i przez miesiąc po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6). Nie wolno stosować produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych środków antykoncepcyjnych, chyba że jest to ewidentnie konieczne i tylko wtedy, gdy uważa się, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym powinny otrzymać specjalistyczną poradę lekarską. Kobieta powinna być w pełni poinformowana i rozumieć możliwy wpływ produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm na płód. Przed rozpoczęciem leczenia należy omówić z pacjentką to ryzyko w odniesieniu do korzyści. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zonisamidum Neuraxpharm u kobiety w wieku rozrodczym należy rozważyć wykonanie testu ciążowego. Kobiety planujące ciążę powinny skonsultować się ze swoim lekarzem specjalistą w celu ponownego zweryfikowania konieczności stosowania produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm i rozważenia innych opcji leczenia przed poczęciem dziecka i przed odstawieniem środków antykoncepcyjnych. Kobietom w wieku rozrodczym stosującym produkt leczniczy Zonisamidum Neuraxpharm należy doradzić, aby niezwłocznie skontaktowały się z lekarzem, jeśli zajądą w ciążę lub przypuszczają, że mogą być w ciąży. Lekarze prowadzący leczenie produktem leczniczym Zonisamidum Neuraxpharm powinni zapewnić, że pacjentki są w pełni poinformowane o potrzebie stosowania odpowiedniej skutecznej antykoncepcji i przeprowadzić ocenę kliniczną trafności doboru doustnego środka antykoncepcyjnego lub dawek składników doustnego środka antykoncepcyjnego z uwzględnieniem stanu klinicznego danej pacjentki.

Masa ciała

Produkt leczniczy Zonisamidum Neuraxpharm może powodować utratę masy ciała. Jeśli u pacjentów otrzymujących lek nastąpi utrata masy ciała lub występuje niedowaga, można rozważyć stosowanie dodatków żywieniowych bądź zwiększenie ilości spożywanych pokarmów. Jeśli wystąpi znaczna niepożądana utrata masy ciała, należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm. Utrata masy ciała ma potencjalnie poważniejsze następstwa u dzieci (patrz punkt 4.4 Dzieci i młodzież).

Dzieci i młodzież

Wymienione powyżej ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą również dzieci i młodzieży. Ostrzeżenia i środki ostrożności wymienione poniżej mają większe znaczenie dla dzieci i młodzieży.

Udar cieplny i odwodnienie

Zapobieganie przegrzaniu i odwodnieniu u dzieci

Produkt leczniczy Zonisamidum Neuraxpharm może spowodować, że dziecko mniej się poci i przegrzewa się, co bez odpowiedniego leczenia może doprowadzić do uszkodzenia mózgu i śmierci. Największe ryzyko dla dzieci występuje w trakcie upałów.

Podczas stosowania produktu leczniczy Zonisamidum Neuraxpharm:

- należy unikać przegrzania dziecka, zwłaszcza w czasie upałów
- nie wolno dziecku wykonywać intensywnych ćwiczeń fizycznych, zwłaszcza w trakcie upałów
- dziecko musi pić duże ilości zimnej wody
- nie wolno podawać dziecku następujących produktów leczniczych: inhibitorów anhidrazy węglanowej (takich jak topiramata i acetazolamid) oraz cholinolitycznych produktów leczniczych (takich jak klomipramina, hydroksyzyna, difenhidramina, haloperydol, imipramina i oksybutynina).

JEŚLI WYSTĄPI KTÓREKOLWIEK Z PONIŻSZYCH ZDARZEŃ, DZIECKO WYMAGA NATYCHMIASTOWEJ POMOCY MEDYCZNEJ:

Skóra dziecka jest bardzo gorąca, przy czym dziecko poci się bardzo nieznacznie lub w ogóle, lub u dziecka występują objawy splątania lub ma skurcze mięśni, albo przyspieszone bicie serca, oraz przyspieszony oddech.

- należy przenieść dziecko w chłodne, zacienione miejsce
- należy schładzać skórę dziecka wodą
- należy podać dziecku do picia zimną wodę

Przypadki zmniejszonej potliwości oraz zwiększonej temperatury ciała zgłaszano głównie u dzieci i młodzieży. W niektórych przypadkach rozpoznano udar cieplny wymagający hospitalizacji. Zgłaszano przypadki udaru cieplnego wymagającego hospitalizacji i prowadzącego do zgonu. Większość zgłoszeń wystąpiła w okresach ciepłej pogody. Lekarze powinni omówić z pacjentami oraz ich opiekunami potencjalnie poważne następstwa udaru cieplnego, sytuacje, w których może on wystąpić, jak również działania, jakie należy podjąć w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych i podmiotowych. Należy pouczyć pacjentów lub ich opiekunów, aby zwracali uwagę na właściwe nawodnienie dziecka i unikali jego narażenia na zbyt wysokie temperatury oraz forsowny wysiłek fizyczny, w zależności od kondycji pacjenta. Lekarze przepisujący lek powinni zwrócić uwagę pacjentom oraz rodzicom/opiekunom na ostrzeżenie w ulotce dla pacjenta dotyczące zapobiegania udarowi cieplnemu i przegrzaniu u dzieci. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych odwodnienia, skąpego pocenia się lub podwyższonej temperatury ciała, należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm. Produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm nie należy stosować u dzieci jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zwiększającymi ryzyko zaburzeń homeostazy cieplnej; dotyczy to inhibitorów anhidrazy węglanowej i produktów leczniczych o działaniu cholinolitycznym.

Masa ciała

Utrata masy ciała, prowadząca do pogorszenia stanu ogólnego oraz przerwania leczenia przeciwpadaczkowego, była związana z występowaniem przypadkami zgonów (patrz punkt 4.8). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm u dzieci i młodzieży z niedowagą (definicja zgodna z dostosowanymi do wieku kategoriami wskaźnika masy ciała BMI wg WHO) lub zmniejszonym łaknieniem.

Częstość występowania zmniejszonej masy ciała jest taka sama we wszystkich grupach wiekowych (patrz punkt 4.8); jednak ze względu na potencjalnie poważne następstwa utraty masy ciała u dzieci, należy monitorować masę ciała w tej grupie pacjentów. Jeśli masa ciała pacjenta nie rośnie zgodnie z krzywymi wzrostu, należy rozważyć stosowanie dodatków żywieniowych lub zwiększenie ilości przyjmowanych pokarmów, w przeciwnym razie należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm.

Istnieją ograniczone dane z badań klinicznych z udziałem pacjentów o masie ciała poniżej 20 kg. Z tego względu, należy zachować ostrożność stosując lek u dzieci w wieku 6 lat i starszych, o masie ciała poniżej 20 kg. Nie wiadomo, jaki jest długotrwały wpływ utraty masy ciała na wzrost i rozwój u dzieci.

Kwasica metaboliczna

Ryzyko kwasicy metabolicznej podczas stosowania zonisamidu wydaje się większe i poważniejsze w przypadku dzieci i młodzieży. W tej grupie pacjentów należy zatem regularnie badać stężenie wodorowęglanów w surowicy (pełna treść ostrzeżenia, patrz punkt 4.4 Kwasica metaboliczna; częstość występowania niskiego stężenia wodorowęglanów, patrz punkt 4.8). Nie wiadomo, jaki jest długotrwały wpływ niskiego stężenia wodorowęglanów na wzrost i rozwój.

U dzieci i młodzieży nie należy stosować produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm jednocześnie z innymi inhibitorami anhidrazy węglanowej, takimi jak topiramatem lub acetazolamid (patrz punkt 4.5).

Kamienie nerkowe

U dzieci i młodzieży występowały kamienie nerkowe (pełna treść ostrzeżenia, patrz punkt 4.4 Kamienie nerkowe). U niektórych pacjentów, zwłaszcza z predyspozycją do kamicy nerkowej, może występować zwiększone ryzyko powstawania kamieni nerkowych z towarzyszącymi temu objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, takimi jak kolka nerkowa, ból w okolicy nerek lub w okolicy lędźwiowej. Kamica nerkowa może prowadzić do przewlekłego uszkodzenia nerek. Czynniki ryzyka kamicy nerkowej obejmują tworzenie kamieni w przeszłości oraz kamicy nerkową i hiperkalciurię w wywiadzie rodzinnym. Żaden z tych czynników ryzyka nie przesądza o powstaniu kamieni w trakcie leczenia zonisamidem.

Zwiększenie ilości przyjmowanych płynów i oddawanego moczu może zmniejszać prawdopodobieństwo tworzenia kamieni, szczególnie u osób z grupy zwiększonego ryzyka. Lekarz zdecydował, czy należy wykonać badanie ultrasonograficzne nerek. W razie wykrycia kamieni nerkowych, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm.

Zaburzenia czynności wątroby

U dzieci i młodzieży występowały podwyższone wartości parametrów wątrobowych, takich jak aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST), gamma – glutamylotransferazy (GST) oraz bilirubiny, jednak bez określonego wzorca dla wartości obserwowanych powyżej górnej granicy normy. Tym niemniej, w razie podejrzenia zdarzeń wątrobowych, należy ocenić czynność wątroby i rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm.

Procesy poznawcze

Zaburzenia procesów poznawczych u pacjentów z padaczką są związane z chorobą podstawową i (lub) stosowanym leczeniem przeciwpadaczkowym. W kontrolowanym placebo badaniu zonisamidu, z udziałem dzieci i młodzieży, odsetek pacjentów z zaburzeniem procesów poznawczych był większy w grupie otrzymującej zonisamid, niż w grupie placebo.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm na enzymy cytochromu P-450

W badaniach *in vitro* z użyciem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazano brak hamowania lub niewielkie (<25%) hamowanie aktywności izoenzymów cytochromu P450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4), gdy stężenie zonisamidu było co najmniej dwukrotnie większe niż istotne klinicznie stężenie niezwiązanego leku w surowicy. Tak więc można przyjąć, że produkt leczniczy Zonisamidum Neuraxpharm nie wpływa na parametry farmakokinetyczne innych produktów leczniczych za pośrednictwem cytochromu P-450, co wykazano w warunkach *in vivo* dla karbamazepiny, fenytoiny, etynyloestradiolu i dezypraminy.

Możliwy wpływ produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm na działanie innych produktów leczniczych

Produkty lecznicze przeciwpadaczkowe

U pacjentów z padaczką podawanie zonisamidu prowadzące do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym nie powodowało istotnego klinicznie oddziaływania farmakokinetycznego na karbamazepinę, lamotryginę, fenytoinę ani sodu walproinian.

Doustne środki antykoncepcyjne

W badaniach klinicznych z udziałem zdrowych ochotników podawanie zonisamidu prowadzące do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym nie wpływało na stężenie w surowicy etynyloestradiolu ani noretysteronu, wchodzących w skład złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

Inhibitory anhidrazy węglanowej

Należy zachować ostrożność stosując u dorosłych pacjentów produkt leczniczy Zonisamidum Neuraxpharm równocześnie z inhibitorami anhidrazy węglanowej, takimi jak topiramatem oraz

acetazolamid, ponieważ dostępne niepełne dane nie pozwalają wykluczyć interakcji farmakodynamicznych (patrz punkt 4.4).

Produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm nie należy stosować u dzieci jednocześnie z innymi inhibitorami anhidrazy węglanowej, takimi jak topiramata lub acetazolamid (patrz punkt 4.4 Dzieci i młodzież).

Substrat glikoproteiny P (P-gp)

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

Możliwy wpływ produktów leczniczych na produkt leczniczy Zonisamidum Neuraxpharm

W badaniach klinicznych nie stwierdzono wpływu jednocześnie stosowanej lamotryginy na parametry farmakokinetyczne zonisamidu. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm i innych produktów leczniczych indukujących kamieć moczową może zwiększać ryzyko powstania kamieni nerkowych, dlatego należy unikać jednoczesnego podawania tego typu produktów leczniczych.

Zonisamid jest częściowo metabolizowany przez enzym CYP3A4 (rozkład redukcyjny) oraz także przez N-acetylotransferazy i przez sprzęganie z kwasem glukuronowy; dlatego substancje, które mogą indukować lub hamować aktywność tych enzymów mogą wpływać na właściwości farmakokinetyczne zonisamidu:

- Indukcja enzymatyczna. U pacjentów z padaczką, otrzymujących produkty indukujące izoenzym CYP3A4, np. fenytoinę, karbamazepinę i fenobarbital, ekspozycja na zonisamid jest mniejsza. Nie wydaje się, by ten efekt był istotny klinicznie w przypadku dołączenia produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm do stosowanego już schematu leczenia; stężenie zonisamidu może się jednak zmienić, jeśli do schematu leczenia dodaje się, odstawia lub modyfikuje dawkę leków przeciwpadaczkowych, lub innych leków powodujących indukcję izoenzymu CYP3A4. Może być konieczne dostosowanie dawkowania produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm. Ryfampicyna jest silnym induktorem izoenzymu CYP3A4. Jeśli konieczna jest terapia skojarzona, należy ściśle monitorować stan pacjenta i, w razie potrzeby, dostosować dawkę produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm oraz innych substratów izoenzymu CYP3A4.
- Inhibicja izoenzymu CYP3A4: Na podstawie danych klinicznych uważa się, że znane swoiste lub nieswoiste inhibitory izoenzymu CYP3A4 nie wywierają istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetyczne parametry ekspozycji na zonisamid. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu ketokonazolu (400 mg/dobę) ani cymetydyny (1200 mg/dobę) po osiągnięciu stężenia w stanie stacjonarnym na parametry farmakokinetyczne zonisamidu podawanego w dawce pojedynczej u zdrowych ochotników. Tak więc w przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm i inhibitorów izoenzymu CYP3A4 zwykle modyfikacja dawkowania produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm nie jest konieczna.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Zonisamidum Neuraxpharm i do jednego miesiąca po zakończeniu leczenia.

Nie wolno stosować produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji, chyba że jest to ewidentnie konieczne i tylko wtedy, gdy uważa się, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym leczone zonisamidem powinny otrzymać specjalistyczną poradę medyczną. Kobieta powinna być w pełni poinformowana i rozumieć możliwy wpływ produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm na płód. Przed rozpoczęciem leczenia należy omówić z pacjentką to ryzyko w odniesieniu do korzyści. U kobiety w wieku rozrodczym należy rozważyć wykonanie testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia zonisamidem. Kobiety planujące ciążę powinny skonsultować się ze swoim lekarzem specjalistą w celu ponownego zweryfikowania konieczności stosowania zonisamidu i rozważenia innych opcji leczenia przed poczęciem dziecka i przed odstawieniem środków antykoncepcyjnych.

Tak jak w przypadku wszystkich leków przeciwpadaczkowych, należy unikać nagłego przerywania leczenia zonisamidem, ponieważ może to prowadzić do wystąpienia napadów drgawkowych z odstawienia, które mogą mieć poważne konsekwencje dla kobiety i nienarodzonego dziecka. U dzieci matek leczonych przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi ryzyko wystąpienia wad wrodzonych jest 2 do 3 razy większe niż w populacji ogólnej. Najczęściej zgłaszano rozszczep podniebienia, wady rozwojowe układu sercowo-naczyniowego oraz wady cewy nerwowej. Skojarzone leczenie przeciwpadaczkowe może się wiązać z większym ryzykiem wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych niż monoterapia.

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). U ludzi ryzyko poważnych wad wrodzonych i zaburzeń neurorozwojowych nie jest znane.

Dane z badania rejestrowego sugerują zwiększenie odsetka dzieci o niskiej urodzeniowej masie ciała, urodzonych przedwcześnie lub dzieci małych, jak na swój wiek ciążowy. Ten wzrost wynosi od około 5% do 8% w przypadku dzieci o niskiej urodzeniowej masie ciała, od około 8% do 10% w przypadku dzieci urodzonych przedwcześnie oraz od około 7% do 12% w przypadku dzieci małych jak na swój wiek ciążowy, przy czym wszystkie wartości odnoszą się do danych dla dzieci matek leczonych lamotryginą w ramach monoterapii.

Nie wolno stosować produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne i tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu. Jeśli produkt leczniczy Zonisamidum Neuraxpharm został przepisany do przyjmowania w okresie ciąży, pacjentki należy szczegółowo poinformować o jego potencjalnym szkodliwym wpływie na płód. Pacjentkom należy wówczas zalecić stosowanie minimalnych skutecznych dawek i ściśle monitorować stan chorych.

Karmienie piersią

Zonisamid przenika do mleka ludzkiego; jego stężenie w mleku jest podobne do stężenia w osoczu matki. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać podawanie produktu leczniczego Zonisamidum Neuraxpharm. Ze względu na długi okres retencji zonisamidu w organizmie karmienie piersią można podjąć na nowo nie wcześniej niż po upływie jednego miesiąca po zakończeniu leczenia zonisamidem.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych, dotyczących wpływu zonisamidu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały zmiany parametrów płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponieważ jednak niektórzy pacjenci mogą odczuwać senność lub trudności z koncentracją, szczególnie w początkowej fazie leczenia bądź po zwiększeniu dawki, pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności podczas wykonywania czynności wymagających skupienia uwagi, np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zonisamid podawano ponad 1200 pacjentom uczestniczącym w badaniach klinicznych, z czego ponad 400 otrzymywało zonisamid przez co najmniej 1 rok. Ponadto zgromadzono liczne dane po wprowadzeniu leku do obrotu w Japonii od 1989 roku i w USA od 2000 roku.

Należy pamiętać, że zonisamid to pochodna benzizoksazolu, która zawiera grupę sulfonamidową. Ciężkie działania niepożądane o podłożu immunologicznym, związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających grupę sulfonamidową, obejmują wysypkę, reakcje alergiczne i ciężkie zaburzenia hematologiczne, w tym niedokrwistość aplastyczną, które bardzo rzadko mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.4).

W kontrolowanych badaniach dotyczących terapii wspomagającej, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były nadmierna senność, zawroty głowy i jądłowstręt. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w randomizowanym badaniu z grupą kontrolną, porównującym skuteczność monoterapii Zonisamidum z leczeniem karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu, były zmniejszenie stężenia wodorowęglanów, zmniejszenie łaknienia oraz zmniejszenie masy ciała. Częstość występowania znacznie zmniejszonego stężenia wodorowęglanów w surowicy (stężenie poniżej 17 mEq/l i obniżone o więcej niż 5 mEq/l) wynosiła 3,8%. Częstość występowania znacznego zmniejszenia masy ciała, o co najmniej 20%, wynosiła 0,7%.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane po stosowaniu zonisamidu zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstości występowania podano zgodnie z następującym schematem:

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

Tabela 4 Działania niepożądane po stosowaniu zonisamidu zgłaszane w trakcie badań klinicznych dotyczących leczenia wspomagającego i po wprowadzeniu leku do obrotu

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

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

Poza opisanymi działaniami niepożądanymi w grupie osób otrzymujących zonisamid wystąpiły sporadyczne przypadki nagłych niewyjaśnionych zgonów pacjentów z padaczką (*Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients*, SUDEP).

Tabela 5 Działania niepożądane zgłaszane w randomizowanym badaniu z grupą kontrolną, porównującym skuteczność monoterapii zonisamidem z leczeniem karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA†)	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zakażenia układu moczowego Zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia Trombocytopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia	Hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne		Pobudzenie Depresja Bezsennałość Labilność nastroju Lęk	Stany splątania Ostra psychoza Agresja Myśli samobójcze Omamy
Zaburzenia układu nerwowego		Ataksja Zawroty głowy Zaburzenia pamięci Senność Spowolnienie umysłowe (bradyfrenia) Zaburzenia uwagi Parestezje	Oczopląs Zaburzenia mowy Drżenia mięśniowe Drgawki
Zaburzenia oka		Podwójne widzenie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Zaburzenia oddechowe
Zaburzenia żołądka i jelit		Zaparcia Biegunka Niestrawność Nudności Wymioty	Ból w jamie brzusznej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Świąd Siniaki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie Gorączka Drażliwość	

Badania diagnostyczne	Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów	Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Nieprawidłowe wyniki badania moczu
------------------------------	--------------------------------------	---	------------------------------------

† MedDRA wersja 13.1

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Zbiorcza analiza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u 95 osób w podeszłym wieku wykazała stosunkowo większą częstość zgłoszeń obrzęku obwodowego i świądu, w porównaniu do grupy osób dorosłych.

Analiza danych po wprowadzeniu leku do obrotu wskazuje na większą częstość występowania u pacjentów w wieku 65 lat i starszych w porównaniu z populacją ogólną, następujących zdarzeń: zespół Stevensa-Johnsona i zespół nadwrażliwości polekowej.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo profil działań niepożądanych zonisamidu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat był zgodny z profilem określonym dla osób dorosłych. W grupie 465 pacjentów zarejestrowanych w bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży (w tym dalszych 67 pacjentów w ramach kontynuacji kontrolowanego badania klinicznego) odnotowano 7 zgonów (1,5%, 14,6/1000 pacjentolat): 2 przypadki stanu padaczkowego, z których jeden był związany ze znaczną utratą masy ciała (10% w ciągu 3 miesięcy) u pacjenta z wcześniejszą niedowagą, czego konsekwencją było zaprzestanie przyjmowania leków; 1 przypadek urazu głowy/krwaka oraz 4 zgony pacjentów z historią czynnościowych deficytów neurologicznych o różnym podłożu (2 przypadki posocznicy/niewydolności narządowej spowodowanej zapaleniem płuc, 1 przypadek nagłej nieoczekiwanej śmierci w padaczce (SUDEP) oraz 1 w wyniku urazu głowy). Ogółem, u 70,4% dzieci i młodzieży otrzymujących zonisamid w kontrolowanym badaniu lub w ramach kontynuacji badania, prowadzonej metodą otwartą, przynajmniej raz wystąpiło wymagające leczenia stężenie wodorowęglanów poniżej 22 mmol/l. Okres utrzymywania się obniżonego stężenia wodorowęglanów był również długi (mediana wynosiła 188 dni).

Analiza zbiorcza danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących od 420 dzieci i młodzieży (183 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat oraz 237 pacjentów w wieku od 12 do 16 lat, średni czas ekspozycji około 12 miesięcy) wykazała stosunkowo większą częstość zgłoszeń zapalenia płuc, odwodnienia, zmniejszonego pocenia się, nieprawidłowych wyników badań czynnościowych wątroby, zapalenia ucha środkowego, zapalenia gardła, zapalenia zatok, infekcji górnych dróg oddechowych, kaszlu, krwawienia z nosa, nieżytu nosa, bólu w jamie brzusznej, wymiotów, wysypki i egzemy oraz gorączki, w porównaniu do populacji dorosłych (głównie u pacjentów w wieku poniżej 12 lat) oraz niewielką częstość występowania niepamięci, podwyższonego stężenia kreatyniny we krwi, powiększenia węzłów chłonnych oraz trombocytopenii. Częstość występowania zmniejszenia masy ciała o 10% lub więcej wynosiła 10,7% (patrz punkt 4.4). U niektórych pacjentów ze zmniejszeniem masy ciała występowało opóźnienie w przejściu do kolejnego stadium w skali Tannera oraz w dojrzewaniu kości.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Odnotowano przypadki niezamierzonego lub umyślnego przedawkowania u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży. W niektórych przypadkach przedawkowanie przebiegało bezobjawowo, szczególnie jeśli niezwłocznie wywołano wymioty lub wykonano płukanie żołądka. W innych przypadkach, po przedawkowaniu występowały objawy, takie jak senność, nudności, zapalenie błony śluzowej żołądka, oczopląs, drgawki kloniczne mięśni, śpiączka, bradykardia, zmniejszona wydolność nerek, niedociśnienie tętnicze i depresja oddechowa. Bardzo duże stężenie zonisamidu w osoczu wynoszące 100,1 µg/ml odnotowano po około 31 godzinach od przedawkowania przez pacjenta zonisamidu oraz klonazepamu; pacjent zapadł w śpiączkę i wystąpiła u niego depresja oddechowa, ale po pięciu dniach odzyskał przytomność i nie stwierdzono u niego trwałych następstw.

Leczenie

Nie są dostępne swoiste antidota w razie przedawkowania zonisamidu. W przypadku podejrzenia niedawnego przedawkowania może być wskazane wykonanie płukania żołądka lub wywołanie wymiotów, po właściwym zabezpieczeniu drożności dróg oddechowych. Zaleca się ogólne leczenie wspomagające oraz częste monitorowanie parametrów życiowych i dokładną obserwację. Ze względu na długi okres półtrwania w fazie eliminacji, działanie zonisamidu może się utrzymywać przez długi czas. Chociaż nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących przedawkowania, to jednak hemodializa zmniejszyła stężenie zonisamidu w osoczu u pacjenta z zaburzeniami czynności nerek i można rozważać jej zastosowanie w razie przedawkowania, jeśli jest to klinicznie uzasadnione.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

Aktywność przeciwdrgawkową zonisamidu oceniano w różnorodnych układach doświadczalnych z zastosowaniem wielu gatunków zwierząt, u których występowały napady indukowane lub wrodzone. Zonisamid wykazywał szerokie spektrum przeciwpadaczkowe w tych modelach. Zonisamid zapobiega napadom po zastosowaniu wstrząsu elektrycznego o maksymalnej energii i hamuje rozprzestrzenianie się wyładowań, w tym wyładowań z kory mózgowej do struktur podkorowych, oraz hamuje aktywność ognisk napadowych. W przeciwieństwie do fenytoiny i karbamazepiny zonisamid wykazuje bardziej wybiórcze działanie na ogniska napadowe w korze mózgowej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Monoterapia napadów częściowych z wtórnymi napadami uogólnionymi lub bez uogólnienia

Skuteczność zonisamidu w monoterapii w porównaniu do karbamazepiny o przedłużonym uwalnianiu wykazano w badaniu równoważności terapii (*non-inferiority*), przeprowadzonym metodą grup równoległych, z podwójnie ślepą próbą, z udziałem 583 osób dorosłych z nowo rozpoznanymi napadami częściowymi, z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia napadów toniczno-klonicznych. Uczestników badania losowo przydzielano do grup otrzymujących karbamazepinę i zonisamid, przez okres nie dłuższy niż 24 miesiące, w zależności od odpowiedzi na leczenie. Uczestnikom badania zwiększano dawkowanie do docelowej dawki początkowej 600 mg karbamazepiny lub 300 mg zonisamidu. Uczestnikom, u których wystąpił napad, dawkę zwiększano do kolejnej dawki docelowej wynoszącej 800 mg karbamazepiny lub 400 mg zonisamidu. Jeśli napad się powtórzył, dawkę zwiększano do maksymalnej dawki docelowej 1200 mg karbamazepiny lub 500 mg zonisamidu. Uczestnikom, u których napady nie wystąpiły w ciągu 26 tygodni stosowania dawki docelowej, podawano tę dawkę przez kolejne 26 tygodni. W tabeli poniżej przedstawiono główne wyniki badania:

Tabela 6 Wyniki badania skuteczności w monoterapii Badanie 310

	Zonisamid	Karbamazepina		
n (populacja ITT)	281	300	Diff	CI _{95%}
6-miesięczny okres bez napadów				
Populacja PP *	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% ; 3,1%
Populacja ITT	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% ; 1,4%
≤4 napady w ciągu 3-miesięcznego okresu poprzedzającego badanie	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% ; 3,7%
>4 napady w ciągu 3-miesięcznego okresu poprzedzającego badanie	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% ; 5,6%
12-miesięczny okres bez napadów				
Populacja PP	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2% ; 1,5%
Populacja ITT	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1% ; 0,7%
≤4 napady w ciągu 3-miesięcznego okresu poprzedzającego badanie	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% ; 1,3%
>4 napady w ciągu 3-miesięcznego okresu poprzedzającego badanie	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% ; 17,4%

Rodzaj napadów (6-miesięczny okres bez napadów - populacja PP)				
Wszystkie częściowe	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% ; 0,0%
Częściowe proste	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% ; 14,7%
Częściowe złożone	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% ; -5,9%
Wszystkie uogólnione toniczno-kloniczne	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% ; 6,0%
Wtórnie uogólnione toniczno-kloniczne	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% ; 7,1%
Uogólnione toniczno-kloniczne	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% ; 10,5%

PP – populacja wyodrębniona zgodnie z protokołem badań (*ang. per protocol*); ITT – populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*ang. Intent to Treat*)

*Pierwszorzędowy punkt końcowy

Leczenie wspomagające napadów częściowych z wtórnym uogólnieniem lub bez uogólnienia u dorosłych

Skuteczność zonisamidu u dorosłych wykazano w 4 badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby przez okres do 24 tygodni, z dawkowaniem raz lub dwa razy na dobę. Wyniki badań wskazują, że mediana zmniejszenia częstości napadów częściowych zależy od wielkości dawki, a skuteczność utrzymuje się po zastosowaniu dawek 300-500 mg na dobę.

Dzieci i młodzież

Leczenie wspomagające napadów częściowych z wtórnym uogólnieniem lub bez uogólnienia u dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i starszych)

U dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i starszych) skuteczność zonisamidu wykazano w kontrolowanym placebo badaniu prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby obejmującym 207 pacjentów, u których czas trwania leczenia wynosił do 24 tygodni. W trakcie 12-tygodniowego okresu stosowania stabilnej dawki, u 50% pacjentów leczonych zonisamidem oraz u 31% pacjentów otrzymujących placebo, uzyskano zmniejszenie częstości napadów o 50% lub więcej, w porównaniu do wartości wyjściowych.

Szczególne kwestie bezpieczeństwa, które ujawniły się w badaniach u dzieci i młodzieży, to: zmniejszenie łaknienia i masy ciała, zmniejszone stężenie wodorowęglanów, zwiększone ryzyko powstania kamieni nerkowych oraz odwodnienie. Wszystkie wymienione działania, a zwłaszcza zmniejszenie masy ciała, mogą mieć szkodliwy wpływ na wzrost i rozwój oraz mogą prowadzić do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia. Ogółem, dane dotyczące długotrwałego wpływu na wzrost i rozwój są ograniczone.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Wartości AUC i C_{max} zonisamidu zwiększały się prawie liniowo po podaniu pojedynczej dawki w zakresie 100-800 mg i po podaniu wielokrotnym dawek w zakresie 100-400 mg raz na dobę. Wzrost

tych wartości w stanie stacjonarnym był nieco większy od spodziewanego na podstawie dawki, prawdopodobnie na skutek wysycenia erytrocytów poprzez wiązanie się z nimi zonisamidu. Stan stacjonarny jest osiągnięty w ciągu 13 dni. Po podaniu dawki pojedynczej kumulacja jest nieznacznie większa niż spodziewana.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Zonisamid jest metabolizowany głównie na drodze redukcyjnego rozkładu pierścienia benzozksazolowego macierzystego leku przez enzym CYP3A4, z wytworzeniem 2-sulfamoiloacetylofenolu (SMAP), a także przez N-acetylację. Poza tym lek macierzysty i SMAP mogą podlegać glukuronizacji. Metabolity, niewykrywalne w osoczu, są pozbawione aktywności przeciwdrgawkowej. Brak dowodów świadczących o autoindukcji metabolizmu przez zonisamid.

Eliminacja

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

Linijowość lub nielinijowość

Ekspozycja na zonisamid zwiększa się w czasie, aż do ustalenia się stanu stacjonarnego po około 8 tygodniach. Na podstawie porównania stężenia leku po przyjęciu takich samych dawek wydaje się, że u osób o większej masie ciała występowały mniejsze stężenia stacjonarne w surowicy, jednak nasilenie tego działania wydaje się stosunkowo niewielkie. Wiek (≥ 12 lat) oraz płeć (po uwzględnieniu masy ciała) nie wpływają w widoczny sposób na ekspozycję zonisamidu u pacjentów z padaczką, w okresie stosowania stałej dawki leku. Nie jest konieczne dostosowanie dawki podczas stosowania innych leków przeciwpadaczkowych, w tym induktorów CYP3A4.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Zonisamid obniża średnią częstość występowania napadów w okresie 28 dni. Zmniejszenie częstości jest proporcjonalne (w sposób logarytmiczno-liniowy) do średniego stężenia zonisamidu.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek występowała dodatnia korelacja klirensu kreatyniny i klirensu nerkowego zonisamidu podawanego w pojedynczych dawkach. U osób z klirensiem kreatyniny <20 ml/min wartość AUC dla zonisamidu w osoczu była wyższa o 35% (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: Nie przeprowadzono odpowiednich badań właściwości farmakokinetycznych zonisamidu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

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

Dzieci i młodzież (5-18 lat): Na podstawie ograniczonych danych wykazano, że parametry farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży, u których dawkowanie w stanie stacjonarnym wynosi 1, 7 lub 12 mg/kg mc., w dawkach podzielonych, są podobne jak u osób dorosłych, po uwzględnieniu masy ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Nie stwierdzono działania genotoksycznego ani rakotwórczego zonisamidu.

Zonisamid podawany w okresie organogenezy w dawkach, które w osoczu samic osiągały stężenie mniejsze lub równe stężeniu terapeutycznemu u ludzi, powodował zaburzenia rozwojowe u myszy, szczurów i psów oraz obumieranie zarodków u małp.

W badaniu toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych u młodych szczurów, dla wartości ekspozycji podobnej do ekspozycji uzyskiwanej u dzieci otrzymujących maksymalną zalecaną dawkę, obserwowano zmniejszenie masy ciała, zmiany histopatologiczne nerek oraz parametrów kliniczno-patologicznych, a także zmiany w zachowaniu. Zmiany histopatologiczne nerek oraz parametrów kliniczno-patologicznych uznano za związane z inhibicją anhidrazy węglanowej przez zonisamid. Zmiany po zastosowaniu takiego dawkowania ustępowały w okresie powrotu do zdrowia. Po zastosowaniu większych dawek (ekspozycja ogólnoustrojowa 2 do 3 razy wyższa w porównaniu do ekspozycji terapeutycznej) zmiany histopatologiczne w obrębie nerek były bardziej nasilone i tylko częściowo przemijające. Większość działań niepożądanych stwierdzanych u młodych szczurów była podobna do tych, które obserwowano w badaniu toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych zonisamidu u dorosłych szczurów, jednak obecność mas szklanych w kłębuszkach nerkowych oraz przejściowy rozrost komórek obserwowano wyłącznie u młodych szczurów. Po zastosowaniu większych dawek u młodych szczurów wykazano spowolnienie wzrostu, obniżenie zdolności uczenia się oraz parametrów rozwojowych. Działania te uznano za prawdopodobnie związane ze zmniejszeniem masy ciała i nasileniem działań farmakologicznych zonisamidu podawanego w maksymalnej tolerowanej dawce.

U szczurów obserwowano zmniejszenie liczby ciałek żółtych oraz miejsc implantacji po ekspozycji odpowiadającej maksymalnej dawce terapeutycznej u ludzi; nieregularne cykle rujowe i zmniejszenie liczby żywych płodów występowały po ekspozycji trzy razy wyższej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna
Sodu laurylosiarczan
Uwodorniony olej roślinny

Skład otoczki kapsułki

25 mg, kapsułki twarde
Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

50 mg, kapsułki twarde

Żelatyna

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

100 mg, kapsułki twarde

Żelatyna

Żółcień chinolinowa (E 104)

Erytrozyna (E 127)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Tusz do nadruku na kapsułce

Szelak (E 904)

Potasu wodorotlenek

Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium lub blister z folii PVC/Aclar/Aluminium

Dostępne wielkości opakowań:

14, 28, 56, 84, 98 i 196 kapsułek twardych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Elisabeth-Selbert Str. 23

40764 Langenfeld

Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zonisamidum Neuraxpharm, 25 mg: 24519

Zonisamidum Neuraxpharm, 50 mg: 24520

Zonisamidum Neuraxpharm, 100 mg: 24521

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.01.2018

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

24.04.2023