

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EXCEGRAN® 100 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir kapsülde 100 mg zonisamid içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum lauril sülfat 0,75 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.

Opak fildişi rengi gövde ve opak kestane rengi kapaklı, beyaz toz içeren kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

EXCEGRAN®,

- Yeni tanı konmuş epileptik erişkinlerde sekonder jeneralizasyonu olan veya olmayan parsiyel nöbetlerin tedavisinde monoterapi olarak (Bkz. Bölüm 5.1);
- Erişkin epileptik hastalarda sekonder jeneralizasyonu olan veya olmayan parsiyel nöbetlerin tedavisinde ek tedavi olarak endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Zonisamid yetişkinlerde monoterapi ya da ek tedavi olarak kullanılır. Klinik etkiye göre doz titrasyonu yapılmalıdır.

Klinik etkiye göre doz titrasyonu yapılmalıdır. Önerilen edilen doz artırımı aşağıda, Tablo 1'de belirtilmiştir. Bazı hastalar, özellikle CYP3A4 indükleyici ajanlar kullanmayan hastalar daha düşük dozlara cevap verebilirler.

Tablo 1 Yetişkinler –önerilen doz artırımı ve idame dozu

Tedavi Rejimi	Titrasyon Fazı			Olağan İdame Dozu
Monoterapi – Yeni tanı konmuş yetişkin hastalar	<u>Hafta 1 + 2</u> 100 mg/gün (günde bir defa)	<u>Hafta 3 + 4</u> 200 mg/gün (günde bir defa)	<u>Hafta 5 + 6</u> 300 mg/gün (günde bir defa)	Günde 300 mg (günde bir defa) Daha yüksek

				bir doz gerekirse İki haftalık aralar ile 100 mg lık artışlarla maksimum 500 mg'a kadar arttırın.
Adjuvan tedavi - CYP3A4-indükleyen ajanlarla (Bkz. Bölüm 4.5)	<u>Hafta 1</u> 50 mg/gün (iki doza bölünerek)	<u>Hafta 2</u> 100 mg/gün (iki doza bölünerek)	<u>Hafta 3'ten 5'e</u> Haftalık aralar ile 100'er mg arttırın.	Günde 300 - 500 mg (iki doza bölünmüş olarak günde bir defa)
- CYP3A4-indükleyen ajanlar kullanılmıyorsa ya da böbrek veya karaciğer yetmezliği varsa	<u>Hafta 1 + 2</u> 50 mg/gün (iki doza bölünerek)	<u>Hafta 3 + 4</u> 100 mg/gün (iki doza bölünerek)	<u>Hafta 5'ten 10'a</u> 100 mg'a kadar artışlarla iki haftalık aralar ile arttırın.	Günde 300 - 500 mg (iki doza bölünmüş olarak günde bir defa) Bazı hastalar daha düşük dozlara cevap verebilir.

Tedavi sonlandırımı

EXCEGRAN tedavisi sonlandırması kademeli olarak yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). Yetişkin hastalarda yapılan klinik çalışmalarda birer haftalık aralıklarla 100 mg doz azaltımı (gerekli olduğu durumlarda) diğer antiepileptik ilaçların doz ayarlamalarıyla birlikte uygulanmıştır.

Uygulama şekli:

EXCEGRAN oral yoldan, aç veya tok karına, günde bir veya iki kez kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Zonisamid karaciğerde metabolize olduğundan ve böbreklerle atıldığından, karaciğer ve böbrek hastalığı olan hastalarda tedavinin dikkatle düzenlenmesi, dozun daha yavaş artırılması ve hastanın daha yakından izlenmesi önerilir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda tek doz zonisamid klerensi kreatinin klerensi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Plazmadaki zonisamid'in EAA'ı kreatinin klerensi <20 ml/dak olan hastalarda %35 oranında artmıştır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle ağır karaciğer hastalığı olan hastalarda kullanılması önerilmez. Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan tedavinin dikkatle düzenlenmesi, dozun daha yavaş artırılması ve hastanın daha yakından izlenmesi önerilir.

Pediyatrik popülasyon:

EXCEGRAN'ın çocuk ve ergenlerde güvenlik ve etkinliği kanıtlanmamıştır (Mevcut veriler Bölüm 5.2'de sunulmuştur ancak pozoloji konusunda bir öneride bulunulamaz).

Geriyatrik popülasyon:

EXCEGRAN'ın yaşlı hastalarda kullanımı hakkında yeterli bilgi bulunmadığı için yaşlı hastalarda tedaviye başlanırken dikkatli olunmalıdır. Hekimler, reçetelerken EXCEGRAN'ın güvenlik profilini de göz önüne almalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

4.3.Kontrendikasyonlar

Sulfonamidlere, zonisamide veya bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı bulunan kişilerde kullanılması kontrendikedir.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Açıklanamayan Döküntü

Stevens-Johnson Sendromu da dahil olmak üzere EXCEGRAN tedavisiyle bağlantılı ciddi döküntüler oluşabilir.

Başka bir şekilde açıklanamayan döküntülerin görüldüğü hastalarda EXCEGRAN tedavisinin sonlandırılması düşünülmelidir. EXCEGRAN alırken deri döküntüsü görülen bütün hastalar yakından gözlenmeli, kendi başına deri döküntüsüne sebep olabilen başka anti epileptik ilaçlarla eş zamanlı kullanılan hastalara ayrıca dikkat edilmelidir.

İntihar düşüncesi ve davranışı

Çeşitli endikasyonlarda, anti epileptiklerle tedavi gören hastalarda intihar fikri ve davranışı görülmüştür. Anti epileptik ilaçlar üzerine randomize, plasebo kontrollü bir meta-analiz de intihar düşüncesi ve davranışı riskinde düşük bir artış göstermiştir. Risk mekanizması bilinmemektedir ve eldeki veriler EXCEGRAN için bir risk artışının göz ardı edilmesine yetmemektedir.

Dolayısıyla EXCEGRAN alan hastalar intihar düşüncesi ve davranışının işaretleri için gözlem altında tutulmalı ve uygun tedavi göz önünde bulundurulmalıdır. Ebevyenlerin (ve hasta yakınları) intihar düşüncesi ya da davranışının işaretleri görülmeye başladığında tıbbi yardım almak konusunda bilgilendirilmelidir.

Kesilme nöbetleri

Diğer antiepileptik ilaçlarda olduğu gibi, zonisamid tedavisinin birden sonlandırılması status epileptikusa neden olabilir. Bu nedenle, zonisamid tedavisi sırasında doz azaltımı veya ilacın kesilmesi yavaş yavaş yapılmalıdır.

EXCEGRAN'ın ilave ilaç olarak kullanımıyla nöbetlerin kontrol altına alındığı vakalarda EXCEGRAN monoterapisine geçmek için, birlikte kullanılan ilaçların kesilmesi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, eş zamanlı kullanılan anti epileptik ilaçların kesilmesi dikkatle gerçekleştirilmelidir.

Sulfonamide reaksiyonları

EXCEGRAN, sulfonamide grubu içeren bir benzisokazol türevidir. Sülfonamid grubu içeren

ilaçlar ile ilişkili ciddi, bağışıklığa bağlı advers etkiler arasında döküntü, alerjik reaksiyonlar ve çok nadir ölümcül olabilen aplastik aneminin de dahil olduğu major hematolojik bozukluklar bulunmaktadır.

Agranülositoz, trombositopeni, lökopeni, aplastik anemi, pansitopeni ve lökositoz vakaları bildirilmiştir. Bu olaylar ile bir ilişki varsa da bunu değerlendirebilmek için yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Böbrek taşları

Zonisamid ile tedavi gören hastalarda böbrek taşları oluşmuştur. Taş oluşumu hikayesi, ailesinde nefrolitiazis ve hiperkalsüri hikayesi de dahil olmak üzere nefrolitiazis risk faktörleri olan hastalarda EXCEGRAN dikkatle kullanılmalıdır. Bu hastalar böbrek taşı oluşumu ve buna bağlı renal kolik, böbrek ya da yan ağrısı gibi işaret ve semptomlar açısından daha yüksek risk altındadırlar. Buna ek olarak nefrolitiazis ile ilişkilendirilmiş başka ilaçları alan hastalar daha yüksek risk altındadırlar. Özellikle yatıklaştırıcı risk faktörleri olanlarda sıvı alımı ve idrar atımında artış taş oluşması riskini azaltabilir.

Nöbet agrevasyonu ve ani ölüm riski

Yapılan klinik çalışmalarda, zonisamid kullanan hastalarda %1 oranında status epileptikus ortaya çıktığı bildirilmiştir.

Zonisamid ile tedavi edilen epilepsi hastalarındaki ani, açıklanamayan ölüm vakalarının insidansı sağlıklı nüfusta beklenenden daha yüksek ise de; bu oran zonisamid kullanmayan dirençli epilepsi vakalarında gözlenen ani, açıklanamayan ölüm vakalarının insidansına benzer bulunmuştur.

SSS Yan etkileri

Zonisamid kullanımına bağlı kognitif ve nöropsikiyatrik advers etkiler bildirilmiştir. Merkezi sinir sistemi ile ilişkili bu advers etkiler üç ana grupta sınıflanabilir.

1) Depresyon ve psikoz gibi psikiyatrik semptomlar, 2) Psikomotor yavaşlama, konsantrasyon güçlüğü, konuşma ve kelime bulmakta güçlük gibi dil problemleri ve 3) Halsizlik ve uyku hali.

Pankreatit

EXCEGRAN kullanan ve pankreatit klinik belirtilerinin ve semptomlarının ortaya çıktığı hastalarda pankreatik lipaz ve amilaz seviyelerinin izlenmesi önerilir. Eğer belirgin başka herhangi bir neden olmaksızın pankreatit bulgusuna rastlanırsa, o zaman EXCEGRAN tedavisinin kesilmesinin düşünülmesi ve uygun tedaviye başlanması önerilir.

Rabdomiyoliz

EXCEGRAN kullanan ve ateş varlığında veya yokluğunda şiddetli kas ağrısı ve/veya güçsüzlüğü gelişen hastalarda, serum kreatinin kinaz ve aldolaz seviyeleri gibi kas hasarı göstergelerinin değerlendirilmesi önerilir. Travma veya grand mal nöbetler gibi belirgin başka herhangi bir neden olmaksızın yükselme varsa, o zaman EXCEGRAN tedavisinin kesilmesinin düşünülmesi ve uygun tedaviye başlanması önerilir.

Metabolik Asidoz

Hiperkloremik, anyon açığı, metabolik asidoz (kronik solunum alkalozisinin olmadığı durumlarda serum bikarbonatın normal referans seviyesinin altına düşmesi) EXCEGRAN tedavisi ile ilişkilendirilmiştir. Bu metabolik asidoza zonisamidin karbonik anhidraz üzerindeki inhibitör etkisinden dolayı oluşan renal bikarbonat kaybı sebep olmaktadır. Pazarlama sonrası dönemde plasebo kontrollü klinik çalışmalarda EXCEGRAN kullanımında

bu tip elektrolit dengesizlikleri gözlemlenmiştir. Vakalar tedavinin herhangi bir safhasında görülebilse de genellikle zonisamid kaynaklı metabolik asidoz tedavinin başlangıcında görülür. Bikarbonat azalmalarının miktarı genelde ufak – orta (ortalama azalma yetişkinlerde günlük 300 mg'lık dozlarda yaklaşık 3.5 mEq/l dir), nadiren de ciddi seviyede görülür. Asidoza yatkınlık oluşturan şart ve tedaviler (böbrek hastalığı, ciddi solunum rahatsızlıkları, status epileptikus, ishal, ameliyat, ketojenik diyet ya da ilaçlar) zonisamidin bikarbonat azaltan etkilerine katıkıda bulunabilirler.

Zonisamide bağlı metabolik asidoz riski, genç hastalarda daha sık ve daha şiddetli olarak görünür. Metabolik asidoz riskini arttırabilir koşullar altında bulunan ve zonisamid alan hastalarda, metabolik asidoz'un advers sonuçları açısından yüksek riskte olan hastalarda ve metabolik asidoz düşündürülen semptomları olan hastalarda serum bikarbonat düzeylerinin uygun değerlendirme ve izlemesi yapılmalıdır. Metabolik asidoz gelişir ve devam ederse, osteopeni gelişebileceği için, zonisamid'in azaltılması veya kesilmesi (yavaş yavaş kesilmesi ya da tedavi edici bir doza azaltılması) değerlendirilmelidir. Kalıcı asidoz'a rahmen hastalarda zonisamid'e devam etmek yönünde karar verilmiş ise, alkali tedavi düşünülmelidir.

Farmakodinamik etkileşimi dışlamak için yeterli veri olmadığından eş zamanlı topiramamat gibi karbonik anhidraz inhibitörü kullanan hastalarda EXCEGRAN dikkatli kullanılmalıdır (Bakınız Bölüm 4.5).

Sıcak Çarpması

Çoğunlukla pediatrik hastalarda terlemede azalma ve vücut ısısında artış vakaları bildirilmiştir. Bazı vakalarda hastane tedavisi gerektiren sıcak çarpmaları görülmüştür. Bu vakaların çoğunluğu sıcak aylarda meydana gelmiştir. Hastalar ve hastalara bakanların gerekli sıvı alımı ve aşırı sıcaklıklara maruz kalmama konusunda uyarılmaları gerekir. EXCEGRAN, karbonik anhidraz inhibitörleri ve antikolinergik etkisi olan ilaçlar da dahil olmak üzere hastalarda sıcak ilişkili rahatsızlıklara neden olma eğilimi olan diğer ilaçlarla birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Vücut ağırlığı

Vücut ağırlığı 40 kg'ın altında olan hastalarda kullanıma dair klinik çalışma verisi sınırlıdır. Bu sebeple bu hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

EXCEGRAN kilo kaybına sebep olabilir. Bu ilaç kullanılırken hasta kilo kaybediyor ya da tedavi sırasında gereken ağırlığın altındaysa bir besin takviyesi yada gıda alımını artırma düşünülebilir. Eğer istenmeyen kilo kaybı önemli ölçüde yüksekse EXCEGRAN tedavisini sonlandırmak düşünülebilir.

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

Zonisamid kullanımının böbrek fonksiyonlarını etkilediği ve serum kreatinin/BUN değerlerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir. Zonisamid kullanımı sırasında akut renal yetmezlik veya kreatinin/BUN değerlerinde uzun süreli bir artış gözlenen hastalarda, zonisamid tedavisi derhal kesilmelidir. Renal yetmezliği (GFR<50 mL/min) olan hastalarda dozaj ve toksisite konusunda yeterli deneyim olmadığından, zonisamid kullanılmamalıdır.

Birlikte başka hastalıkların bulunması durumunda zonisamid kullanımına ilişkin klinik deneyim sınırlıdır.

Zonisamid, metabolizmasını veya atılımını etkileyebilecek karaciğer veya böbrek bozukluğu gibi durumlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adolesanlarda zonisamid kullanımının etkinliği ve güvenilirliği saptanmamıştır. Bu yüzden çocuklarda kullanılmamalıdır. Bazı vakalarda oligohidrozis, hiperpireksi görülmüştür.

Geriyatrik popülasyon:

Farmakokinetik çalışmalarda ve klinik verilerde yaşlılar ve gençler arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Fakat yaşlılarda karaciğer, böbrek ve kalp işlevlerindeki azalma sıklığı, diğer hastalıklar ve birlikte kullanılan diğer ilaçlar da göz önüne alınmalıdır. Bu yüzden doz belirlenirken dikkatli olunmalı, başlangıç dozu olarak olabilecek en düşük doz seçilmelidir.

EXCEGRAN'ın yaşlı hastalarda kullanımı hakkında yeterli bilgi bulunmadığı için yaşlı hastalarda tedaviye başlarken dikkatli olunmalıdır. Hekimler aynı zamanda EXCEGRAN'ın güvenlik profilini de göz önüne almalıdır (Bkz. Bölüm 4.8)

Sodyum uyarısı:

Bu ürün her dozunda, 1 mmol'den daha az sodyum ihtiva eder. Sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

EXCEGRAN'ın sitokrom P450 enzimleri üzerinde etkisi

Zonisamidin klinik olarak anlamlı serbest serum konsantrasyonlarınının 2 katı veya daha yüksek seviyelerinde insan karaciğer mikrozomları kullanılarak yapılan in vitro çalışmalarda sitokrom P450 izozimleri 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 veya 3A4'ün inhibisyonu görülmemiş veya çok düşük inhibisyon (<%25) göstermiştir. Bu nedenle EXCEGRAN, karbamazepin, fenitoin, etinilestradiol ve despiramin ile in vivo gösterildiği gibi sitokrom P450 üzerinden etki gösteren diğer ilaçların farmakokinetiklerini etkilemesi beklenmemektedir.

EXCEGRANın diğer tıbbi ürünleri etkileme potansiyeli

Antiepileptik ilaçlar

Epileptik hastalarda EXCEGRAN ile kararlı durum dozu karbamazepin, lamotrijin veya sodyum valproat üzerinde klinik olarak anlamlı farmakokinetik etki göstermemiştir.

Oral kontraseptifler

Sağlıklı gönüllülerdeki klinik çalışmalarda, EXCEGRAN ile kararlı durum dozu bir kombine oral kontraseptifte etinilestradiol veya norethisteron serum konsantrasyonlarını etkilememiştir.

Karbonik anhidraz inhibitörleri

Olası bir farmakodinamik etkileşimi dışlayacak yeterli veri olmadığı için topiramate gibi karbonik anhidraz inhibitörleri ile eş zamanlı EXCEGRAN kullanımında dikkatli olunmalıdır (Bakınız. Bölüm 4.4).

P-gp substrat

Bir in vitro çalışma zonisamidin, 267 mikromol/l IC₅₀ ile zayıf bir P-gp (MDR1) inhibitörü olduğunu göstermektedir ve teorik olarak zonisamidin P-gp substratı olan maddelerin

farmakokinetiğini etkileme potansiyeli bulunmaktadır. P-gp substratı olan tıbbi ürünler alan (örnek: digoksin, kinidin) hastalarda zonisamid tedavisine başlanırken, sonlandırırken veya doz değişikliklerinde dikkatli olunması önerilmektedir.

EXCEGRAN'ı etkileyebilecek potansiyel tıbbi ürün etkileşimleri

Klinik çalışmalarda lamotrijinin eş zamanlı kullanımı zonisamid farmakokinetiği üzerinde belirgin etki göstermemiştir. EXCEGRAN'ın ürolitiazise neden olabilecek tıbbi ürünler ile kombinasyonu böbrek taşı geliştirme riskini artırabilir; bu nedenle bu tip ilaçların eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Zonisamid kısmen CYP3A4 (redüktif bölünme) ve N-asetil-transferaz ve glukuronik asid konjügasyonu ile metabolize olur. Bu nedenle bu enzimleri indükleyen ve inhibe eden enzimler zonisamidin farmakokinetiğini etkileyebilir.

- Enzin indüksiyonu: fenitoin, karbamazepin ve fenobarbiton gibi CYP3A4 indükleyen ajanları alan epileptik hastaların zonisamide maruziyeti düşüktür. Mevcut tedaviye EXCEGRAN ilave edildiğinde bu etkilerin klinik anlamı bulunmamaktadır, ancak eş zamanlı CYP3A4-indükleyen anti-epileptik veya diğer tıbbi ürünlerin kullanımı sonlandığında, dozu ayarlandığında, kullanıma başlandığında zonisamid konsantrasyonunda değişiklik olabilir ve EXCEGRAN dozunda düzenleme gerekebilir. Rifampisin güçlü bir CYP3A4 indükleyicidir. Eş zamanlı kullanım gerektiğinde hasta yakından gözlenmeli ve EXCEGRAN ve diğer CYP3A4 substratlarının dozları gerektiği şekilde düzenlenmelidir.

- CYP3A4 inhibisyonu: Klinik verilere göre, bilinen spesifik ve spesifik olmayan CYP3A4 inhibitörlerinin zonisamid farmakokinetik maruziyet parametreleri üzerinde klinik olarak anlamlı etkisi bulunmamaktadır. Sağlıklı gönüllülerde ketokonazol (400 mg/gün) veya simetidin (1200 mg/gün) kararlı durum dozunun zonisamidin tek doz farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı etkisi bulunmamaktadır. Bu nedenle bilinen CYP3A4 inhibitörleri ile eş zamanlı kullanıldığında EXCEGRAN dozunda değişiklik gerekmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar EXCEGRAN tedavisi süresince ve tedavinin sonlandırılmasından sonraki 1 ay boyunca uygun bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda zonisamid kullanımından elde edilmiş uygun veriler mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme sistemi toksitesi gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlar açısından potansiyel risk bilinmemektedir.

Hekimin kararına göre kesin olarak gerekli olmadığı ve potansiyel yarar, fetus açısından var olan riske ağır basmadığı sürece zonisamid gebelik boyunca kullanılmamalıdır. Gebe kalmayı planlayan hastalarda antiepileptik tedavi gerekliliği değerlendirilmelidir. Eğer EXCEGRAN reçetelenmiş ise, sıkı takip önerilir.

Gebelik boyunca optimal tedaviyi uygulamak amacıyla gebe kalma olasılığı bulunan kadınlara uzman önerileri sunulmalıdır. Doğurgan yaştaki kadınlara zonisamid'in fetus üzerindeki olası etkilerine ilişkin uzman önerileri sunulmalı ve tedaviye başlamadan önce olası yararlarla karşılaştırılmalı olarak var olan riskler hastayla tartışılmalıdır. Antiepileptik ilaç tedavisi gören annelerin çocuklarında özürlü doğum riski 2-3 kat artmış durumdadır. En sık bildirilen doğumsal kusurlar, yarı damak, kardiyovasküler malformasyonlar ve nöral tüp defektidir. Birden fazla antiepileptik ilaçla tedavi, monoterapiye oranla konjenital malformasyon riskinin daha yüksek olması ile ilişkili olabilir. Doğurgan yaştaki kadınların EXCEGRAN tedavisi süresince ve tedavinin sonlandırılmasından sonraki 1 ay boyunca uygun bir doğum kontrol yöntemi uygulamaları gerekir.

Hem anne hem çocuk için ciddi sonuçlar doğurabilecek çekilme nöbetlerine yol açabileceği için antiepileptik tedavi aniden sonlandırılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Zonisamid anne sütüne geçer; anne sütü içindeki konsantrasyon, annenin plazmasındakine benzerdir. Emzirmeyi kesme veya zonisamid tedavisini sonlandırma/sakinme yönünde bir karar verilmelidir. Zonisamidin vücutta uzun süre kalması nedeniyle tedavinin tamamlanmasından sonraki bir ay boyunca emzirmeye başlamamak gerekir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Zonisamidin insan fertilitesi üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri üzerinde bir çalışma yapılmamıştır.

Ancak, özellikle tedavinin başlangıcında veya doz artırımını takiben bazı hastalarda sersemlik veya konsantrasyon güçlüğü yaşanabileceği için hastalar yüksek derecede dikkat gerektiren araç veya makine kullanma gibi aktivitelerde dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Zonisamid'in sülfonamid grubu içeren bir benzisoksazol türevi olduğu bilinmelidir. Sülfonamid grubu içeren tıbbi ürünlerle ilişkili ve bağışıklık sistemini ilgilendiren ciddi advers reaksiyonlar arasında deri döküntüsü, alerjik reaksiyon ve aplastik anemi gibi çok nadiren ölümcül olabilen ciddi hematolojik bozukluklar yer almaktadır (Bkz. Bölüm 4.4).

Kontrollü destek tedavisi çalışmalarında en sık karşılaşılan advers reaksiyonlar uyku hali, baş dönmesi ve anoreksidir. Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası araştırmalarda EXCEGRAN ile ilişkili olarak gözlemlenen advers reaksiyonlar aşağıda tablo halinde gösterilmektedir. Sıklık oranları şu sıralamaya göre yapılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1.000$) ve çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor: eldeki verilerden

hareketle tahmin edilemiyor.

Sistem Organ Sınıfı (MedDRA terminolojisi)	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Çok Seyrek
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			Pnömoni İdrar yolu enfeksiyonu	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Ekimoz		Agranülositoz Aplastik anemi Lökositoz Lökopeni Lenfadenopati Pansitopeni, Trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Hipersensitivite		İlaç ilişkili hipersensitivite sendromu Eozinofili ile ilaç döküntüsü ve sistemik semptomlar.
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi		Hipokalemi	Metabolik asidoz Renal tübüler asidoz
Psikiyatrik hastalıklar	Ajitasyon İrritabilite Konfüzyon hali Depresyon	Duygulanım labilitesi Anksiyete Uykusuzluk Psikotik bozukluk	Kızgınlık Saldırganlık İntihar düşüncesi İntihara teşebbüs	Halüsinasyon
Sinir sistemi hastalıkları	Ataksi Baş dönmesi Hafıza bozukluğu Uyku hali	Bradifreni Dikkat bozukluğu Nistagmus Parestezi Konuşma bozukluğu Tremor	Konvülsiyon	Amnezi Koma Grand mal nöbet Miyastenik sendrom Nöroleptik malign sendrom Status epileptikus
Göz hastalıkları	Diplopi			
Solunum, göğüs				Dispne Pnömoni aspirasyonu

bozuklukları ve mediastinal hastalıklar				Solunum sistemi bozukluğu
Gastrointestinal hastalıklar		Abdominal ağrı Konstipasyon Diyare Dispepsi Bulantı	Kusma	Pankreatit
Hepato-biliyer hastalıklar			Kolesistit Kolelitiyaz	Hepatosellüler hasar
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Döküntü Kaşıntı		Anhidroz Erythema multiforme Kaşıntı Stevens-Johnson sendromu Toksik epidermal nekroliz
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları				Rabdomiyoliz
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Nefrolitiyaz	İdrar yollarında taş	Hidronefroz Böbrek yetmezliği İdrar yapma anormalliği
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Halsizlik Grip benzeri hastalık Pireksi Periferik ödem		
Araştırmalar	Bikarbonat düzeyinde azalma	Kilo kaybı		Kanda kreatinin fosfokinaz artışı Kanda kreatinin artışı Kanda üre artışı Anormal karaciğer fonksiyon testleri
Yaralanma, zehirlenme				Sıcak çarpması

Bunların yanı sıra, EXCEGRAN kullanan Epilepsi Hastalarında Açıklanamayan Ani Ölüm

(SUDEP) olguları izole edilmiştir.

Özel popülasyonlarla ilgili ek bilgiler:

95 yaşlı hastadan elde edilen güvenlik verileri üzerinde yapılan bir havuz analizi yetişkin popülasyonla kıyaslandığında göreceli olarak daha fazla sıklıkla periferik ödem ve pruitus görüldüğünü göstermiştir.

Pazarlama sonrası verileri üzerinde yapılan inceleme, 65 yaş ve üzerindeki hastaların şu olayları genel popülasyona oranla daha sık bildirdiklerini düşündürmektedir: Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve İlaç Kaynaklı Hipersensitivite Sendromu (İKHS).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Pediyatrik ve erişkin hastalarda kazaen veya amaçlı doz aşımı vakaları bildirilmiştir. Bazı vakalarda, özellikle hemen kusma veya mide yıkaması gerçekleştirildiğinde doz aşımı asemptomatik idi. Diğer vakalarda doz aşımını somnolans, bulantı, gastrit, nistagmus, miyoklonus, koma, bradikadi, renal işlevlerde azalma ve solunum depresyonu gibi semptomlar takip etmiştir.

Tedavi

Zonisamidin özgün antidotu bulunmamaktadır. Doz aşımından şüphelenildiği durumlarda, solunumun açık tutulmasına yönelik genel önlemlerin yanısıra kusturma ve mide lavajı uygulanmalıdır. Yaşamsal belirtilerin yakından izlenmesi ile birlikte genel destekleyici önlemler alınmalıdır. Zonisamidin yarılanma ömrü uzun olduğundan ve plazma proteinlerine bağlanması düşük olduğundan, böbrek diyalizi etkili olmayabilir. Doz aşımı durumunda bir zehir danışma merkezi ile bağlantı kurularak zonisamid doz aşımına ilişkin bilgi alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler, diğer antiepileptikler

ATC kodu: N03A X15

Zonisamid, kimyasal yapı olarak diğer antiepileptik ilaçlara benzemeyen, sulfonamid türevi bir antiepileptik ilaçtır.

Zonisamidin antikonvülsan aktivitesi bir kaç türde indüklenmiş veya doğal nöbetlerde, farklı modellerde değerlendirilmiştir. Bu modellerde zonisamid geniş spektrumlu anti-epileptik etkinlik göstermiştir.

Zonisamid maksimal elektroşok nöbetleri engeller ve nöbetlerin korteksten sub-kortikal yapılara yayılımı da dahil olmak üzere nöbet dağılımını sınırlar ve epileptojenik odak aktivitesini baskılar. Fenitoin ve karbamazepinin aksine zonisamid tercihen korteksten kaynaklanan nöbetler üzerinde etki eder.

Zonisamidin etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır ancak, voltaj hassasiyeti olan sodyum ve kalsiyum kanalları üzerinden etki ettiği, bu şekilde senkronize nöronal ateşlemeyi bozarak, nöbet deşarjını yayılımını azalttığı ve takip eden epileptik aktiviteyi engellediği görülmektedir. Zonisamid GABA tarafından düzenlenmiş nöronal inhibisyon üzerinde düzenleyici etkisi bulunmaktadır.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Zonisamid oral uygulamayı takiben tamamen emilir ve genellikle pik serum veya plazma konsantrasyonlarına dozu takiben 2-5 saatte ulaşır. İlk geçiş mekanizmasının ihmal edilebilir olduğu düşünülmektedir. Mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %100 olarak hesaplanmıştır. Her ne kadar pik plazma ve serum konsantrasyonları gecikebilse de oral biyoyararlanımı yiyecekler ile etkilenmez.

Zonisamid EAA ve C_{maks} değerleri 100-800 mg arasında tek doz ve 100-400 mg çoklu doz takiben lineer olarak artar. Kararlı durumdaki artış doza bağlı olarak, zonisamidin eritrositlerin doyurulabilir bağlanmasından dolayı beklenenden bir miktar daha yüksekti. Kararlı duruma 13 günde ulaşılmıştır. Tek doza kıyasla beklenenden bir miktar daha fazla birikme oluşur.

Dağılım:

Zonisamid insan plazma proteinlerine %40-50 oranında bağlanır. In vitro çalışmalarda bu durum diğer antiepileptik ilaçların (fenitoin, fenobarbiton, karbamazepin ve sodyum valproate) varlığında etkilenmemiştir. Görülen dağılım hacmi erişkinlerde yaklaşık 1.1 – 1.7 l/kg olması zonisamidin dokulara yaygın olarak dağıldığını göstermektedir. Eritrosit /plazma oranı düşük konsantrasyonlarda 15, yüksek konsantrasyonlarda yaklaşık 3'tür.

Biyotransformasyon:

Zonisamid esas olarak ana ilacın benzisoksal halkasının redüktif bölünme sırasında CYP3A4 ile 2-sülfamoilasetilfenol (SMAP) oluşması ve N-asetilasyon ile metabolize olur. Ana ilaç ve SMAP ek olarak glukurone de olur. Plazmada saptanabilen metabolitlerin antikonvülsan aktivitesi bulunmamaktadır. Zonisamidin kendi metabolizmasını indüklediğinin dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Zonisamidin kararlı durumda görülen klerensi oral uygulamadan sonra 0.70 l/saat, terminal yarılanma ömrü CYP3A4 indükleyicilerin yokluğunda yaklaşık 60 saattir. Eliminasyon yarılanma ömrü dozdan bağımsızdır ve tekrarlanan uygulamadan etkilenmez. Doz aralığında serum veya plazma konsantrasyonlarında dalgalanma düşüktür (<%30). Değişmeyen ilaç ve zonisamid metabolitlerinin ana atılım yolu idrarlardır. Değişmemiş zonisamidin renal klerensi nispeten düşüktür (yaklaşık 3.5 ml/dak), dozun yaklaşık %15-30'u değişmeden atılır.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

EXCEGRAN için belirgin doz-konsantrasyon-cevap ilişkisi tarif edilmemiştir. Aynı doz seviyeleri karşılaştırıldığında yüksek vücut ağırlığı olan bireylerde düşük kararlı durum konsantrasyonları gözlenmiştir ancak bu etki nispeten orta derecelidir. Kararlı durum dozlarında, yaş (≥ 12 yaş) ve cinsiyetin vücut ağırlığı ayarlamasını takiben epileptik hastalarda zonisamid maruziyeti üzerinde belirgin etkisi bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:

Farmakokinetik özelliklerde genç (21-40 yaş) ve yaşlılar arasında (65-75 yaş) klinik olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda tek doz zonisamidin renal klerensi, kreatinin klerensi ile pozitif olarak ilişkilidir. Zonisamid plazma EAA, kreatinin klerensi <20 ml/dak olan hastalarda %35 artmıştır (Bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

Zonisamid'in farmakokinetiği karaciğer işlev bozukluğu olan hastalarda yeterince çalışılmamıştır.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik çalışmalardan elde edilmemiş fakat klinik kullanıma yakın maruziyet seviyelerinde köpeklerde gözlenmiş bulgular, artmış metabolizma ile ilişkili karaciğer değişiklikleridir (büyüme, koyu kahverengi renk değişimi, sitoplazmada konsantrik lamellar cisimcikler ve sitoplazmik vakuolizasyon ile birlikte hafif hepatosit büyümesi).

Zonisamid genotoksik ve karsinojenik potansiyele sahip değildir.

Zonisamid, organogenez döneminde insanlardaki terapötik seviyelere benzer veya daha düşük zonisamid dozaj ve maternal plazma seviyelerinde uygulandığında farelerde, sıçanlarda ve köpeklerde gelişimsel anormalliklere neden olmuş, maymunlarda embriyo ölümü ile sonuçlanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddeleri listesi

Sodyum lauril sülfat
Mikrokristalin selüloz PH101
Hidrojene Bitkisel Yađ
Kinolin sarısı
Eritrosin (FDC kırmızı 3)
Titanyum dioksit (E 171)
Jelatin
Indigo carmin (FDC Mavi 2)

6.2. Geçimsizlikler

Bu ürün için geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Beyaz renkli HDPE şişe içerisinde, 100 kapsüllük ambalajlarda.

6.6. Beşeri tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da materyaller ‘Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği ‘ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.
Osaka, Japonya lisansı ile
Zentiva Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.
Büyükdere Cad. No: 193
Levent 34394 İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

217/36

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

26.11.2008

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ