

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EPİZONYA 25 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir kapsülde 25 mg zonisamid içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum lauril sülfat 0,75 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.

Baskısız, beyaz sert jelatin kapsül (Kapsül No.: 4) içerisinde beyaz beyaza yakın toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

EPİZONYA,

- Yeni tanı konmuş epileptik erişkinlerde sekonder jeneralizasyonu olan veya olmayan parsiyel nöbetlerin tedavisinde monoterapi olarak (Bkz. Bölüm 5.1)
- Erişkin, ergen ve çocuk (6 yaş ve üstü) 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:

Yetişkinler

Doz artışı ve idame

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

Doz artırma ve idame doz önerileri Tablo 1'de görülmektedir. Özellikle CYP3A4 indükleyici ajanlar kullanmayan hastalar olmak üzere bazı hastalar daha düşük dozlara cevap verebilir.

Tedavinin sonlandırılması

Zonisamid tedavisine devam edilmeyeceğinde kademeli olarak sonlandırılmalıdır (Bkz.

Bölüm 4.4). Yetişkin hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, diğer antiepileptik ilaçların doz ayarlamalarıyla birlikte (gerektiğinde), doz birer hafta ara ile 100 mg azaltılmıştır.

Tablo 1 Yetişkinler – doz artırma ve idame doz önerileri

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 iki 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 mg arttırın	Günde 300 – 500 mg (iki doza bölünmüş olarak veya 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 veya günde bir defa) Bazı hastalar daha düşük dozlara cevap verebilir.

Özel hasta popülasyonları için genel doz önerileri

Pediyatrik hastalar (6 yaş ve üstü)

Doz artışı ve idame

Zonisamid 6 yaş ve üstü pediyatrik hastalarda mevcut tedaviye eklenmelidir. Doz titrasyonu klinik etkiye göre yapılmalıdır. Doz artırma ve idame doz önerileri Tablo 2’de görülmektedir. Özellikle CYP3A4 indükleyici ajanlar kullanmayan hastalar olmak üzere bazı hastalar daha düşük dozlara cevap verebilir.

Doktorlar çocuk hasta ve hasta yakınlarını kullanma talimatında yer alan sıcak çarpması uyarısı doğrultusunda bilgilendirmelidir (Bkz. Bölüm 4.4: Pediyatrik popülasyon).

Tablo 2 Pediyatrik hastalar (6 yaş ve üstü) – doz artırma ve idame doz önerileri

Tedavi Rejimi	Titirasyon Fazı		Olağan İdame Dozu	
	Hafta 1	Hafta 2'den 8'e	Kilosu 20 ila 55 kg arasında olan hastalar ^a	Kilosu > 55 kg olan hastalar
Adjuvan tedavi -CYP3A4-indükleyen ajanlarla (Bkz. Bölüm 4.5)	1 mg/kg/gün (günde bir defa)	Haftalık aralar ile 1 mg/kg artırın	6-8 mg/kg/gün (günde bir defa)	Günde 300-500 mg (günde bir defa)
-CYP3A4-indükleyen ajanlar kullanılmıyorsa	Hafta 1 + 2 1 mg/kg/gün (günde bir defa)	Haftalar ≥ 3 1 mg/kg'lık artışlarla iki haftalık aralar ile artırın	6-8 mg/kg/gün (günde bir defa)	Günde 300-500 mg (günde bir defa)

Not:

a. Tedavi edici bir doz elde edilmesi için çocuğun ağırlığı takip edilmeli ve 55 kg oluncaya kadar ağırlık değıştikçe doz gözden geçirilmelidir. Doz rejimi 6-8 mg/kg/gün olup maksimum günlük doz 500mg'dır.

Zonisamid'in 6 yaşın altındaki veya 20 kg'ın altındaki çocuklarda güvenliği ve etkinliği henüz belirlenmemiştir.

Vücut ağırlığı 20 kg'dan az olan hastalarda klinik çalışmalardan elde edilen veriler sınırlıdır.

Bu nedenle 6 yaş ve üzeri ve vücut ağırlığı 20 kg'dan az olan çocukların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

Epizonya'nın pazarda olan formları ile hesaplanan doza tam olarak ulaşmak her zaman mümkün olmayabilir. Bu nedenle böyle durumlarda, Epizonya toplam dozu elde edebilecek en yakın doza yukarı veya aşağı yuvarlanması önerilmektedir (Epizonya'nın mevcut kapsül formları 25 mg ve 100 mg).

Tedavinin sonlandırılması

Zonisamid tedavisine devam edilmeyeceğinde kademeli olarak sonlandırılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). Pediyatrik hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, doz titirasyonu haftalık yaklaşık 2mg/kg'lık azaltma ile (Tablo 3'teki programa uygun olarak) tamamlanmıştır.

Tablo 3 Pediyatrik popülasyon (6 yaş ve üstü) – doz azaltma programı önerisi

Ağırlık	Haftalık azaltma miktarı
20 – 28 kg	25 – 50 mg/gün*
29 – 41 kg	50 – 75 mg/gün*
42 – 55 kg	100 mg/gün*
> 55 kg	100 mg/gün*

*Bütün dozlar günde bir defa alınır.

Uygulama şekli:

EPİZONYA oral yoldan, aç veya tok karnına kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda Zonisamid kullanımı üzerinde sınırlı bilgi olduğundan, bu hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır ve bu hastalarda Zonisamid dozunun yavaş artırılması gerekebilir. Zonisamid ve metabolitleri böbreklerle atılır, akut böbrek yetmezliği gelişen ya da klinik olarak sürekli serum kreatinininde artış gözlenen hastalarda tedavi sonlandırılmalıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda tek doz zonisamid klerensi ile kreatinin klerensi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Plazmada zonisamid EAA değeri kreatinin klerensi <20 ml/dak. olan hastalarda %35 oranında artmıştır.

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

Zonisamid'in 6 yaş ya da 20 kg altındaki çocuklarda güvenlilik ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Vücut ağırlığı 20 kg'ın altında olan hastalarla yapılan klinik çalışmalardan elde edilen veriler sınırlıdır. Bununla birlikte vücut ağırlığı 20 kg'ın altında olup 6 yaş ve üstü çocukların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Zonisamid'in yaşlı hastalarda kullanımı hakkında yeterli bilgi bulunmadığı için yaşlı hastalarda tedaviye başlanırken dikkatli olunmalıdır. Hekimler, reçetelerken Zonisamid'in 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 Zonisamid tedavisiyle bağlantılı ciddi döküntüler oluşabilir.

Başka bir şekilde açıklanamayan döküntülerin görüldüğü hastalarda Zonisamid tedavisinin sonlandırılması düşünülmelidir. Zonisamid kullanırken deri döküntüsü görülen bütün hastalar yakından izlenmeli, deri döküntüsüne sebep olabilen başka bir antiepileptik ilacı eş zamanlı kullanan hastalara ayrıca dikkat edilmelidir.

Kesilme Nöbetleri

Mevcut klinik uygulamaya göre, epilepsili hastalarda Zonisamid tedavisi sonlandırılırken kesilme sırasında nöbet olasılığını azaltmak için kademeli doz azaltımı ile sonlandırma gerçekleştirilmelidir. Zonisamid'in ek tedavi olarak kullanımıyla nöbetlerin kontrol altına alındığı vakalarda Zonisamid monoterapisine geçmek için, birlikte kullanılan ilaçların kesilmesi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, eş zamanlı kullanılan antiepileptik ilaçlar dikkatli kesilmelidir.

Sulfonamid reaksiyonları

Zonisamid, bir sulfonamid grubu içeren bir benzisokazol türevidir. Sulfonamid grubu içeren ilaçlar ile ilişkili bağışıklığa bağlı ciddi advers reaksiyonlar; döküntü, alerjik reaksiyonlar ve çok nadir olarak ölümcül olabilen aplastik anemi dahil majör hematolojik bozuklukları içerir.

Agranülositoz, trombositopeni, lökopeni, aplastik anemi, pansitopeni ve lökositoz vakaları bildirilmiştir. Bu olaylar ile doz ve tedavi süresi arasında bir ilişki varsa da, bu ilişkinin değerlendirilebilmesi için yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Akut miyop ve sekonder açılı kapanması glokomu

Zonisamid kullanan yetişkin ve pediatrik hastalarda sekonder açılı kapanması glokomu ile ilintili akut miyopu içeren bir sendrom raporlanmıştır. Semptomlar akut başlangıçlı görüş keskinliğinde azalma ve/veya göz ağrısını içermektedir. Oftalmolojik bulgular miyop, sıglaşan ön kamara ve oküler hiperemi (kızarma) ve artan göz içi basıncını içerebilir. Bu sendrom, sekonder açılı kapanması glokomu ile iris ve lensin öne doğru yer değiştirmesi ile sonuçlanan suprasilier efüzyon ile ilişkili olabilir. Semptomlar tedaviye başlanmasını takiben birkaç saat ile hafta arasında gözlemlenebilir. Tedavi, tedavi eden hekimin kararına göre olabildiğince çabuk zonisamid tedavisinin sonlandırılmasını ve göz içi basıncı düşürmek için uygun önlemleri de içermektedir. Eğer tedavi edilmezse, herhangi bir etyolojinin yükselen göz içi basıncı, kalıcı görme kaybı da dahil olmak üzere ciddi sekellere sebep olabilir. Zonisamid ile göz hastalıkları öyküsü olan hastalar tedavi edilirken dikkat edilmelidir.

İntihar düşüncesi ve davranışı

Çeşitli endikasyonlar için antiepileptik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve

davranışı bildirilmiştir. Antiepileptik ilaçların randomize, plasebo kontrollü çalışmalarının bir meta analizi de intihar düşüncesi ve davranışı riskinde küçük bir artış göstermiştir. Bu riskin mekanizması bilinmemektedir ve mevcut veriler Zonisamid ile risk artışı potansiyelini dışlayamaz.

Bu nedenle Zonisamid kullanan hastalar intihar düşüncesi ve davranışı belirtileri açısından izlenmeli ve uygun tedavi düşünülmelidir. Hastalara (ve hasta yakınlarına) intihar düşüncesi ya da davranışı belirtilerinin ortaya çıkması halinde tıbbi yardım almaları önerilmelidir.

Böbrek taşları

Özellikle nefrolitiazis yatkınlığı olan bazı hastalar, böbrek taşı oluşumu ve buna bağlı renal kolik, böbrek ya da yan ağrısı gibi belirti ve semptomlar açısından daha yüksek risk altındadırlar. Nefrolitiazis kronik böbrek hasarına yol açabilir. Nefrolitiazis için risk faktörleri böbrek taşı öyküsü, nefrolitiazis ve hiperkalsüri aile öyküsünü içermektedir. Bu risk faktörlerinden hiçbirisi, zonisamid tedavisi süresince taş oluşumunu güvenilir bir şekilde göstermez. Buna ek olarak nefrolitiazis ile ilişkilendirilmiş başka ilaçları alan hastalar daha yüksek risk altındadırlar. Özellikle yatkınlaştırıcı risk faktörleri olanlarda sıvı alımı ve idrar çıkışının artırılması taş oluşması riskini azaltabilir.

Metabolik Asidoz

Hiperkloremik, anyon açığı olmayan, metabolik asidoz (kronik solunum alkaloz olmaksızın serum bikarbonat seviyesinin normal referans seviyesinin altına düşmesi) Zonisamid tedavisi ile ilişkilendirilmiştir. Bu metabolik asidoza zonisamidin karbonik anhidraz üzerindeki inhibitör etkisine bağlı oluşan renal bikarbonat kaybı sebep olmaktadır. Pazarlama sonrası yürütülmüş plasebo kontrollü klinik çalışmalarda Zonisamid kullanımında bu tip elektrolit dengesizlikleri gözlenmiştir. Vakalar tedavinin herhangi bir evresinde görülebilse de, genellikle zonisamid kaynaklı metabolik asidoz tedavinin başlangıcında görülür. Bikarbonat genelde hafif – orta (ortalama azalma yetişkinlerde günlük 300 mg'lık dozlarda yaklaşık 3.5 mEq/l dir), nadiren de ciddi seviyede azalır. Asidoza yatkınlık oluşturan koşul ve tedaviler (böbrek hastalığı, ciddi solunum bozukluğu, status epileptikus, ishal, ameliyat, ketojenik diyet ya da ilaçlar) zonisamidin bikarbonat azaltan etkisine katkıda bulunabilir.

Zonisamide bağlı metabolik asidoz riski, genç hastalarda daha sık ve daha şiddetli olarak görünür. Zonisamid kullanan ve metabolik asidoz riskini arttıracak koşullar altında bulunan, metabolik asidozun advers sonuçları açısından yüksek riskte olan ve metabolik asidoz düşündürülen semptomları olan hastalarda serum bikarbonat düzeyleri uygun biçimde değerlendirilmeli ve izlenmelidir. Metabolik asidoz gelişir ve devam ederse, osteopeni gelişebileceği için, zonisamid dozunun azaltılması veya tedavinin kesilmesi (kademeli olarak kesilmesi ya da tedavi edici bir doza düşürülmesi) değerlendirilmelidir. Asidoza rağmen hastalarda zonisamid tedavisinin sürdürülmesine karar verirse, alkali tedavi düşünülmelidir.

Metabolik asidoz, zonisamid tedavisi sırasında ensefalopati ile birlikte veya ensefalopati olmaksızın hiperamonyemiye yol açma potansiyeline sahiptir. Hiperamonyemiye neden olabilen diğer ilaçları (örn. valproat) birlikte kullanan veya altta yatan bir üre döngüsü

bozukluğu veya hepatik mitokondriyal aktivitede azalma olan hastalarda hiperamonyemi riski artabilir. Zonisamid tedavisi sırasında açıklanamayan letarji veya mental durumda değişiklik gelişen hastalarda, hiperamonyemik ensefalopati düşünülmesi ve amonyak düzeylerinin ölçülmesi önerilir.

Farmakodinamik etkileşimi dışlamak için yeterli veri olmadığından, Zonisamid eş zamanlı topiramamat ya da asetazolamid gibi karbonik anhidraz inhibitörü kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bakınız Bölüm 4.4 Pediatrik popülasyon, Bölüm 4.5).

Sıcak Çarpması

Çoğunlukla pediatrik hastalarda olmak üzere terlemede azalma ve vücut ısısında artış vakaları bildirilmiştir. Zonisamid, yetişkinlerde hastaları sıcak ile ilişkili bozukluklara yatkınlaştıran ilaçlarla birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır; bunlar karbonik anhidraz inhibitörleri ve antikolinergik etkili ilaçları içerir. (Bakınız Bölüm 4.4 Pediatrik popülasyon)

Pankreatit

Zonisamid kullanan ve pankreatit klinik belirti ve semptomlar görülen hastalarda pankreatik lipaz ve amilaz seviyelerinin izlenmesi önerilir. Eğer belirgin başka herhangi bir neden olmaksızın pankreatit bulgusuna rastlanırsa, o zaman Zonisamid tedavisinin kesilmesinin düşünülmesi ve uygun tedaviye başlanması önerilir.

Rabdomiyoliz

Zonisamid kullanan ve ateşli/ateşsiz şiddetli kas ağrısı ve/veya kas güçsüzlüğü gelişen hastalarda, serum kreatinin kinaz ve aldolaz düzeyleri gibi kas hasarı göstergelerinin değerlendirilmesi önerilir. Travma veya grand mal nöbetler gibi belirgin başka bir neden olmaksızın yükselme varsa, Zonisamid tedavisinin kesilmesinin düşünülmesi ve uygun tedaviye başlanması önerilir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar Zonisamid tedavisi süresince ve tedavinin sonlandırılmasından sonraki 1 ay boyunca etkin doğum kontrol yöntemi kullanmalıdırlar (Bkz. Bölüm 4.6). Zonisamid açıkça gerekli olmadıkça ve sadece potansiyel yararın fetüse yönelik riski haklı çıkardığı düşünülüyorsa, etkili doğum kontrolü kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanılmamalıdır. Zonisamid'in fetüs üzerindeki olası etkileri konusunda çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara uzman tavsiyesi verilmeli ve tedaviye başlamadan önce bu riskler yararları ile ilgili olarak hasta ile tartışılmalıdır. Hamilelik planlayan kadınlar, Zonisamid tedavisini yeniden değerlendirmek ve diğer tedavi seçeneklerini değerlendirmek için uzmanlarıyla görüşmelidir. Zonisamid ile hastaları tedavi eden doktorlar, hastaların uygun etkili doğum kontrol yöntemi kullanma ihtiyacı konusunda tam olarak bilgilendirildiğinden emin olmalı ve her bir hastanın bireysel özelliklerine göre oral kontraseptiflerin ve dozlarının yeterli olup olmadığını klinik olarak değerlendirmelidir.

Vücut ağırlığı

Zonisamid kilo kaybına sebep olabilir. Bu ilaç kullanılırken hasta kilo kaybediyorsa ya da tedavi sırasında gereken ağırlığın altındaysa bir besin takviyesi ya da gıda alımını artırma düşünülebilir. Eğer istenmeyen kilo kaybı önemli ölçüde yüksekse Zonisamid tedavisinin sonlandırılması düşünülebilir. Çocuklarda kilo kaybı potansiyel olarak daha ciddi bir sorundur (Bakınız Bölüm 4.4)

Pediyatrik popülasyon:

Yukarıdaki uyarılar ve önlemler aynı zamanda ergen ve pediyatrik hastalar için de geçerlidir. Aşağıdaki uyarılar ve önlemler ise özellikle pediyatrik ve ergen hastalar için geçerlidir.

Sıcak çarpması ve su kaybı

Çocuklarda yüksek ateş ve su kaybının önlenmesi

Zonisamid çocukların daha az terlemesine ve ateşlenmesine neden olabilir ve çocuğun tedavi edilmemesi beyinde hasar ve ölüme yol açabilir. Özellikle sıcak havalarda çocuklar yüksek risk altındadırlar.

Zonisamid kullanan bir çocuk:

- Özellikle sıcak havalarda sıcaktan korunmalıdır
- Özellikle sıcak havalarda ağır egzersiz yapmaktan kaçınmalıdır
- Bol miktarda soğuk su içmelidir
- Aşağıdaki ilaçları kullanmamalıdır:

Karbonik anhidraz inhibitörleri (topiramid ve asetazolamid gibi) ve antikolinerjik ilaçlar (klomipramin, hidroklorid, difenhidramin, haloperidol, imipramin ve oksibutin gibi).

AŞAĞIDAKİLERDEN HERHANGİ BİRİ ORTAYA ÇIKTIĞINDA, ÇOCUĞUN ACİL TIBBİ YARDIM ALMASI GEREKİR:

Terlememe ya da çok az terleme ile birlikte derinin çok sıcak olması veya konfüzyon, kas krampları ya da kalp atımı veya solunumun hızlanması.

- Çocuğu serin, gölge bir yere götürün
- Çocuğun derisini su yardımıyla serin tutun
- Çocuğa içmesi için soğuk su verin

Terlemede azalma ve ateşlenme çoğunlukla pediyatrik hastalarda bildirilmiştir. Bazı vakalarda hastane tedavisi gerektiren sıcak çarpması tanısı konulmuştur. Hastane tedavisi gerektiren ve ölümlü sonuçlanan sıcak çarpması vakaları bildirilmiştir. Bu vakaların çoğu sıcak mevsimlerde ortaya çıkmıştır. Doktorlar, hasta ve hasta yakınları ile sıcak çarpmasının potansiyel ciddiyetini, ortaya çıkabileceği durumları ve herhangi bir belirti ya da semptom gözlemlenmesi durumunda neler yapılacağını tartışmalıdırlar. Hasta ve hasta yakınları yeterli

sıvı alınmasının sağlanması, aşırı sıcağa maruziyetten kaçınılması ve hastanın durumuna bağlı olarak ağır fiziksel egzersizden kaçınılması konusunda uyarılmalıdırlar. Doktorlar çocuk hasta ve yakınlarını kullanma talimatında yer alan sıcak çarpması uyarısı ve yüksek ateşin önlenmesi önerileri doğrultusunda bilgilendirmelidir. Dehidratasyon, oligohidroz ya da vücut ısısı artışı belirti ve semptomları ortaya çıktığında, Zonisamid tedavisinin sonlandırılması düşünülmelidir.

Zonisamid, pediatrik hastalarda hastayı sıcak ile ilişkili bozukluklara yatkınlaştıran diğer tıbbi ürünlerle birlikte kullanılmamalıdır; bunlar karbonik anhidraz inhibitörleri ve antikolinerjik etkili tıbbi ürünleri içerir.

Vücut ağırlığı

Genel durumun kötüleşmesine ve antiepileptik ilacın kullanılamamasına yol açan kilo kaybı ölümcül bir sonlanım ile ilişkilendirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Vücut ağırlığı düşük (DSÖ'nün yaşa göre ayarlanmış VKİ kategori tanımı uyarınca) ya da iştah kaybı olan pediatrik hastalar için Zonisamid önerilmez.

Kilo kaybı insidansı tüm yaş gruplarında tutarlılık göstermektedir (Bkz. Bölüm 4.8); bununla birlikte çocuklardaki bu kilo kaybının taşıdığı potansiyel ciddiyet sebebiyle bu popülasyonda vücut ağırlığı izlenmelidir. Büyüme grafikleri uyarınca ağırlık artışı olmayan hastalarda bir gıda takviyesi ya da gıda alımının artırılması düşünülmelidir, aksi takdirde Zonisamid tedavisi sonlandırılmalıdır.

20 kg'dan daha az bir vücut ağırlığına sahip olan hastalardaki klinik çalışmalardan elde edilen veriler sınırlıdır. Bu nedenle 6 yaş ve üzerinde olup 20 kg'dan daha az vücut ağırlığına sahip olan çocuklar dikkatli tedavi edilmelidir. Pediatrik popülasyonda kilo kaybının büyüme ve gelişimi üzerindeki uzun vadeli etkileri bilinmemektedir.

Metabolik asidoz

Çocuk ve ergen hastalarda zonisamid kaynaklı metabolik asidoz riski daha sık görülür ve daha ciddidir. Bu popülasyonda serum bikarbonat seviyelerinin uygun şekilde değerlendirilmesi ve gözlenmesi gerekir (Bkz. Bölüm 4.4 - Metabolik asidoz; Bölüm 4.8: düşük bikarbonat durumu). Düşük bikarbonat seviyelerinin büyüme ve gelişimi üzerindeki uzun vadeli etkileri bilinmemektedir.

Zonisamid, pediatrik hastalarda topiramet ve asetazolamid gibi diğer karbonik anhidraz

inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Böbrek taşları

Pediyatrik hastalarda böbrek taşları görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.4 - Böbrek taşları). Özellikle nefrolitiazise yatkınlığı olan bazı hastalarda böbrek taşı oluşumu ve renal kolik, böbrek ağrısı veya künt ağrı gibi ilişkili belirti ve semptom riski artabilir. Nefrolitiazis kronik böbrek hasarına yol açabilir. Nefrolitiazis risk faktörleri taş oluşumu öyküsü, ailede nefrolitiazis ve hiperkalsiüri öyküsünü içerir. Zonisamid tedavisi sırasında taş oluşumunun öngörülmesinde bu risk faktörlerinin hiçbiri güvenilir bir faktör değildir.

Sıvı alımı ve idrar çıkışının artırılması, özellikle risk faktörlerine sahip hastalarda taş oluşum riskini azaltmaya yardımcı olabilir. Doktorun kararı ile renal ultrason yapılmalıdır. Böbrek taşı saptanması durumunda, Zonisamid tedavisi sonlandırılmalıdır.

Karaciğer bozukluğu

Pediyatrik ve ergen hastalarda, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama-glutamiltansferaz (GGT) ve bilirubin gibi hepato-biliyer parametrelerin düzeyinde artış gözlenmiştir; değerlerin tutarlı biçimde normalin üst sınırında olması biçiminde bir patern saptanmamıştır. Bununla birlikte, hepatik bir olaydan şüphe duyulduğunda, karaciğer fonksiyonları değerlendirilmeli ve Zonisamid tedavisinin sonlandırılması düşünülmelidir.

Bilişsel fonksiyon

Epilepsi hastalarındaki bilişsel bozukluk, altta yatan patoloji ve/veya antiepileptik tedavi ile ilişkilendirilmiştir. Pediyatrik ve ergen hastalarda zonisamid ile yürütülen plasebo kontrollü bir çalışmada, bilişsel bozukluğu olan hasta oranı plasebo grubu ile karşılaştırıldığında zonisamid grubunda sayısal olarak daha fazla bulunmuştur.

Sodyum uyarısı:

Bu tıbbi ürün her bir kapsülde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Zonisamid'in sitokrom P450 enzimleri üzerinde etkisi

Zonisamidin klinik olarak anlamlı serbest serum konsantrasyonlarının en az 2 katı ile insan karaciğer mikrozomları kullanılarak yapılan *in vitro* çalışmalarda, sitokrom P450 izozimlerinin (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 veya 3A4) inhibisyonu

gözlenmemiş veya çok düşük inhibisyon (<%25) saptanmıştır. Bu nedenle Zonisamid'in, karbamazepin, fenitoin, etinilestradiol ve despiramin ile *in vivo* gösterildiği gibi, sitokrom P450 aracılığıyla diğer ilaçların farmakokinetiğini etkilemesi beklenmez.

Zonisamid'in diğer tıbbi ürünleri etkileme potansiyeli

Antiepileptik ilaçlar

Epilepsi hastalarında Zonisamid kararlı kan konsantrasyonu sağlanan dozda kullanıldığında karbamazepin, lamotrijin, fenitoin veya sodyum valproat üzerinde klinik olarak anlamlı farmakokinetik etki göstermemiştir.

Oral kontraseptifler

Sağlıklı gönüllülerde yürütülen klinik çalışmalarda, Zonisamid kararlı kan konsantrasyonu sağlanan dozda kullanıldığında kombine oral kontraseptifteki etinilestradiol veya norethisteron serum konsantrasyonlarını etkilememiştir.

Karbonik anhidraz inhibitörleri

Olası bir farmakodinamik etkileşimi dışlayacak yeterli veri olmadığından, Zonisamid yetişkin hastalarda topiramet ve asetazolamid gibi karbonik anhidraz inhibitörleri ile eş zamanlı kullanılırken dikkatli olunmalıdır (Bakınız. Bölüm 4.4).

Zonisamid pediyatrik hastalarda topiramet ve asetazolamid gibi diğer karbonik anhidraz inhibitörleri ile birlikte eş zamanlı kullanılmamalıdır (Bakınız Bölüm 4.4 pediyatrik popülasyon).

P-gp substrat

Bir *in vitro* çalışma zonisamidin zayıf bir P-gp (MDR1) inhibitörü (IC_{50} 267 mikromol/l) olduğunu göstermektedir ve teorik olarak zonisamidin P-gp substratı olan maddelerin farmakokinetiğini etkileme potansiyeli bulunmaktadır. P-gp substratı olan tıbbi ürünler (örnek: digoksin, kinidin) kullanan hastalarda zonisamid tedavisine başlama, sonlandırma veya doz değiştirme sırasında dikkatli olunması önerilmektedir.

Zonisamid'i etkileyebilecek potansiyel tıbbi ürün etkileşimleri

Klinik çalışmalarda lamotrijinin eş zamanlı kullanımı zonisamid farmakokinetiği üzerinde belirgin etki göstermemiştir. Zonisamid'in 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 ayrılma), N-asetil-transferaz ve glukuronik asit konjügasyonu ile metabolize olur. Bu nedenle bu enzimleri indükleyen veya inhibe eden enzimler zonisamidin farmakokinetiğini etkileyebilir.

- Enzim indüksiyonu: Fenitoin, karbamazepin ve fenobarbiton gibi CYP3A4 indükleyen ilaçları kullanan epilepsi hastalarında zonisamide maruziyet düşüktür. Mevcut tedaviye Zonisamid eklendiğinde bu etkilerin klinik olarak anlamlı olma ihtimali yoktur, ancak eş zamanlı CYP3A4-indükleyen antiepileptik veya diğer tıbbi ürünlerin başlanması, doz ayarlanması ya da kesilmesi sırasında zonisamid konsantrasyonunda değişiklik olabilir ve Zonisamid dozunun ayarlanması gerekebilir. Rifampisin güçlü bir CYP3A4 indükleyicidir. Eş zamanlı kullanım gerektiğinde hasta yakından gözlenmeli ve Zonisamid ve diğer CYP3A4 substratlarının dozları gerektiği şekilde düzenlenmelidir.

- CYP3A4 inhibisyonu: Klinik verilere göre, bilinen spesifik olan/olmayan CYP3A4 inhibitörlerinin zonisamidin farmakokinetik maruziyet parametreleri üzerinde klinik olarak anlamlı etkisi bulunmamaktadır. Sağlıklı gönüllülerde kararlı kan konsantrasyonu sağlayan dozlarda ketokonazol (400 mg/gün) veya simetidin (1200 mg/gün) zonisamidin tek doz farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı etkisi saptanmamıştır. Bu nedenle bilinen CYP3A4 inhibitörleri ile eş zamanlı kullanıldığında Zonisamid dozunda değişiklik gerekmecektir.

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 Zonisamid tedavisi süresince ve tedavinin sonlandırılmasından sonraki 1 ay boyunca uygun bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır.

Zonisamid, açıkça gerekli olmadıkça ve sadece potansiyel yararın fetüse yönelik riski haklı çıkardığı düşünülüyorsa, etkili doğum kontrolü kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan

kadınlarda kullanılmamalıdır. Zonisamid ile tedavi edilen ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara uzman tıbbi tavsiye verilmelidir. Hamilelik planlayan kadınlar, zonisamid tedavisini yeniden değerlendirmek ve diğer tedavi seçeneklerini değerlendirmek için uzmanlarıyla görüşmelidir.

Tüm antiepileptik ilaçlarda olduğu gibi, zonisamidin aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır, çünkü bu, kadın ve doğmamış çocuk için ciddi sonuçlar doğurabilecek şiddetli nöbetlere yol açabilir. Bir antiepileptik tıbbi ürünle tedavi edilen annelerin çocuklarında doğum kusuru riski faktör 2 ile 3 oranında artar. En sık bildirilenler yarı dudak, kardiyovasküler malformasyonlar ve nöral tüp defektidir. Çoklu antiepileptik tıbbi ürün tedavisi, monoterapiden daha yüksek konjenital malformasyon riski ile ilişkilendirilebilir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda zonisamid kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlar açısından potansiyel risk bilinmemektedir.

Bir arşiv çalışmasından elde edilen veriler, düşük doğum ağırlıklı, prematüre veya gebelik yaşına göre küçük doğan bebeklerin oranında bir artış olduğunu göstermektedir. Bu artışlar, tümü lamotrijin monoterapisi ile tedavi edilen annelerle karşılaştırıldığında, düşük doğum ağırlıklı bebekler için yaklaşık %5 ile %8, erken doğum için yaklaşık %8 ile %10 ve gebelik yaşına göre küçük bebekler için yaklaşık %7 ile %12 arasındadır.

Potansiyel yararı fetus açısından var olan riske ağır basmadığı sürece zonisamid gebelik boyunca kullanılmamalıdır. Gebe kalmayı planlayan hastalarda antiepileptik tedavi gerekliliği değerlendirilmelidir. Zonisamid hamilelik sırasında reçete edilirse, hastalar fetusa potansiyel zarar konusunda tam olarak bilgilendirilmelidir ve dikkatli izleme ile birlikte minimum etkili dozun kullanılması tavsiye edilir.

Laktasyon dönemi

Zonisamid anne sütüne geçer; anne sütü içindeki konsantrasyon, annenin plazmasındakine benzerdir. Emzirmeyi kesme veya zonisamid tedavisine başlamama ya da tedaviyi sonlandırma yönünde bir karar verilmelidir. Zonisamidin vücutta uzun süre kalması nedeniyle tedavinin tamamlanmasından sonraki bir ay boyunca emzirmeye başlanmamalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilitite

Zonisamidin insan fertilitesi üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Hayvan çalışmalarında fertilitite parametrelerinde değişiklikler gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri üzerinde bir çalışma yapılmamıştır.

Ancak, özellikle tedavinin başlangıcında veya doz artışı ardından 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

Güvenlik profili özeti Zonisamid klinik çalışmalarda en az 1200 hastaya uygulanmıştır; bu hastalardan 400'den fazlası en az bir yıl zonisamid kullanmıştır. Ek olarak Japonya'da 1989 ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000 yılından itibaren zonisamid ile geniş bir pazarlama sonrası deneyim bulunmaktadır.

Zonisamid sülfonamid grubu içeren bir benzisoksazol türevidir. 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 ek tedavi çalışmalarındaki en yaygın ortaya çıkan advers reaksiyonlar somnolans, baş dönmesi ve iştahsızlıktır. Zonisamid ile uzatılmış salınımlı karbamazepini karşılaştıran randomize kontrollü monoterapi çalışmasında en yaygın ortaya çıkan advers reaksiyonlar bikarbonat seviyesinin düşmesi, iştah kaybı ve kilo kaybıdır. Serum bikarbonat düzeyinde belirgin düşüş (>5 mEq/l ile <17 mEq/l) insidansı %3.8'dir. Belirgin kilo kaybı (≥ 20) insidansı %0.7'dir.

Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası izlemde zonisamid ile ilişkili olarak saptanan advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi gösterilmiştir:

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 $< 1/1.000$)

Çok seyrek

(< 1/10.000)

Bilinmiyor

eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Tablo 4: Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözetimden elde edilen Zonisamid ile ilgili yan etkiler

Sistem Organ Sınıfı (MedDRA Terminoloji)	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Çok seyrek
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			Pnömoni, idrar 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, irritabilite, konfüzyon hali, depresyon	Duygulanım değişikliği, anksiyete, uykusuzluk, psikotik bozukluk	Kızgınlık, saldırganlık, intihar düşüncesi, intihar girişimi	Halüsinasyon

Sinir sistemi hastalıkları	Ataksi, baş dönmesi, bellek bozukluğu, somnolans	Bradifreni, dikkat bozukluğu, nistagmus, parestezi, konuşma bozukluğu, tremor	Konvülziyon	Amnezi, koma, Grand mal nöbet, miyastenik sendrom, nöroleptik malign sendrom, status epileptikus
Göz hastalıkları	Diplopi			Açı kapanması, glokomu, göz ağrısı, miyopluk, görmede bulanıklık, görüş keskinliğinde azalma
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar				Dispne, pnömoni aspirasyonu, solunum bozukluğu, hipersensitivite tipi pnömoni
Gastrointestinal hastalıklar		Abdominal ağrı, konstipasyon, diyare, dispepsi, bulantı	Kusma	Pankreatit
Hepato-bilier hastalıklar			Kolesistit, kolelitiyazis	Hepatosellüler hasar
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Döküntü, kaşıntı, saç dökülmesi		Anhidroz, eritema multiforme,

				Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları				Rabdomiyoliz
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Nefrolitiazis	İdrar yollarında taş	Hidronefroz, renal yetmezlik, idrar bozuklukları
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Yorgunluk, grip benzeri hastalık, ateş, periferik ödem		
Araştırmalar	Bikarbonat düzeyinde azalma	Kilo kaybı		Kanda kreatinin fosfokinaz artışı, kanda kreatinin artışı, kanda üre artışı, anormal karaciğer fonksiyon testleri
Yaralanma ve zehirlenme				Sıcak çarpması

Bunların yanı sıra, Zonisamid kullanan epilepsi hastalarında açıklanamayan ani ölüm vakaları ayrı tutulmuştur.

Tablo 5: Zonisamid ile uzatılmış salınlı karbamazepinin karşılaştırıldığı randomize, kontrollü monoterapi çalışmasında bildirilen advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı (MedDRA Terminoloji*)	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			İdrar yolu enfeksiyonu, pnömoni
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Lökopeni, trombositopeni
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		İştah kaybı	Hipokalemi
Psikiyatrik hastalıklar		Ajitasyon, depresyon, uykusuzluk, mizaç değişiklikleri, anksiyete	Konfüzyon, akut psikoz, saldırganlık, intihar düşüncesi, halüsinasyon
Sinir sistemi hastalıkları		Ataksi, baş dönmesi, bellek bozukluğu, somnolans, bradifreni, dikkat bozukluğu, parestezi	Nistagmus, konuşma bozukluğu, tremor, konvülziyon
Göz hastalıkları		Diplopi	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar			Solunum bozukluğu
Gastrointestinal hastalıklar		Konstipasyon, diyare, dispepsi, bulantı, kusma	Abdominal ağrı
Hepato-bilier			Akut kolesistit

hastalıklar			
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Döküntü	Kaşıntı, ekimoz
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Yorgunluk, ateş, sinirlilik	
Araştırmalar	Bikarbonat düzeyinde azalma	Kilo kaybı, kanda kreatinin fosfokinaz artışı, alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı	Anormal idrar bulguları

*MedDRA versiyon 13.1

Özel popülasyonlarla ilgili ek bilgiler:

Geriatrik Hastalar:

95 yaşlı hastadan elde edilen güvenlik verileri üzerinde yapılan bir analiz yetişkin popülasyonla kıyaslandığında göreceli olarak daha sık periferik ödem ve kaşıntı ortaya çıktığını göstermiştir.

Pazarlama sonrası verilerinin analizi, 65 yaş ve üzerindeki hastaların aşağıdaki olayları genel popülasyona göre daha sık bildirdiklerini göstermiştir: Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve İlaç Kaynaklı Hipersensitivite Sendromu (İKHS).

Pediyatrik Hastalar

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda 6-17 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda zonisamidin advers olay profili yetişkinlerdekiyle uyumludur. Pediyatrik güvenlilik veri tabanındaki 465 hasta içinde (kontrollü klinik çalışmanın uzatma evresindeki 67 kişi dahil) 7 ölüm bildirilmiştir (%1.5; 1000 yılda 14.6 kişi): 2 status epileptikus vakası; biri düşük kilolu olan hastada şiddetli kilo kaybı (3 ayda %10) ve ilacı kullanamamasına bağlı gelişmiştir; diğeri de kafa travması/hematoma vakasıdır. Diğer 4 ölüm önceden çeşitli nedenlerle işlevsel nörolojik kusurları olan hastalarda saptanmıştır (2 olguda pnömoni kaynaklı sepsis/organ yetmezliği, 1

olguda SUDEP ve 1 olguda kafa travması). Kontrollü çalışmada ya da bu çalışmanın açık etiketli uzatma evresinde ZNS kullanan pediyatrik hastaların %70.4'ünün tedavi sırasındaki bikarbonat ölçümü en az bir defa 22 mmol/L altında bulunmuştur. Bikarbonat düzeyi düşüklüğünün süresi de uzundur (ortalama 188 gün).

420 pediyatrik hastanın (183 hasta 6-11 yaş ve 237 hasta 12-16 yaş aralığında; ortalama maruziyet süresi yaklaşık 12 ay) güvenlik verisi analizi, yetişkin popülasyon ile karşılaştırıldığında (özellikle de 12 yaş altındaki hastalarla) pnömoni, dehidratasyon, terlemede azalma, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, otitis media, farenjit, sinüzit ve üst solunum yolları enfeksiyonu, öksürük, burun kanaması ve rinit, karın ağrısı, kusma, döküntü, egzema ve ateş sıklığının daha yüksek olduğunu; amnezi, kreatinin artışı, lenfadenopati ve trombositopeni insidansının düşük olduğunu göstermiştir. Vücut ağırlığında \geq %10 kayıp görülme oranı %10.7'dir (Bkz. Bölüm 4.4). Bazı kilo kaybı vakalarında, sonraki Tanner aşamasına geçiş ve kemik olgunlaşması gecikmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Erişkin ve pediyatrik hastalarda kaza ile veya kasıtlı doz aşımı vakaları bildirilmiştir. Bazı vakalarda, özellikle hemen kusan veya midesi yıkanan hastalarda doz aşımı asemptomatik olmuştur. Diğer vakalarda doz aşımı ardından somnolans, bulantı, gastrit, nistagmus, miyoklonus, koma, bradikardi, renal işlevlerde azalma, hipotansiyon ve solunum depresyonu gibi semptomlar gözlenmiştir. Bir hastada aşırı dozda Zonisamid ve klonazepam aldıktan yaklaşık 31 saat sonra plazmada çok yüksek konsantrasyonda (100,1µg/ml) zonisamid saptanmıştır; hastada koma ve solunum depresyonu gelişmiştir; beş gün sonra bilinci yerine gelen hasta sekelsiz iyileşmiştir.

Tedavi

Zonisamid doz aşımının özgün antidotu bulunmamaktadır. Doz aşımından şüphelenildiğinde

solunum yolunu koruyacak genel önlemlerle birlikte mide lavajı ya da kusmanın uyarılması ile mide boşaltılabilir. Yaşamsal belirtilerin yakından izlenmesi ile birlikte genel destekleyici önlemler alınmalıdır. Zonisamidin yarılanma ömrü uzun olduğundan etkilerinin geri dönmesi uzun bir süre alabilir. Doz aşımı için formel bir çalışma olmamasına rağmen, azalmış böbrek fonksiyonu olan bir hastada hemodiyaliz zonisamid plazma konsantrasyonlarını azaltmıştır. 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, benzioksazol (sulfonamid) türevidir. İn vitro olarak zayıf karbonik anhidraz aktivitesine sahip antiepileptik bir ilaçtır.

Etki mekanizması

Zonisamidin etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır ancak, voltaj hassasiyeti olan sodyum ve kalsiyum kanalları üzerinden etki ettiği, bu şekilde senkronize nöronal ateşlemeyi bozarak, nöbet deşarjının yayılımını azalttığı ve böylece epileptik aktiviteyi engellediği bilinmektedir. Zonisamidin GABA aracılı nöronal inhibisyonda düzenleyici etkisi de bulunmaktadır.

Farmakodinamik etkiler

Zonisamidin antikonvülzan aktivitesi bir kaç türde indüklenmiş veya doğal nöbetlerin olduğu, farklı modellerde değerlendirilmiştir. Bu modellerde zonisamid geniş spektrumlu antiepileptik 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 üzerine etki eder.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Sekonder jenerilizasyonu olan veya olmayan parsiyel nöbetlerin tedavisinde monoterapi

Monoterapi olarak zonisamidin etkililiği, 583 yetişkin sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetli ya da nöbetsiz kısmi nöbetli yeni tanı konulmuş gönüllülerde uzatılmış salımlı karbamazepin ile karşılaştırmalı çift-kör, paralel grup eşdeğerlik çalışması ile değerlendirilmiştir. Karbamazepin ve zonisamid alan gönüllüler cevaba bağlı olarak 24 aya kadar bir süre tedaviye devam etmişlerdir. Hastalar başlangıç hedef dozu 600 mg kabamazepin ya da 300 mg zonisamide titre edilmiştir. Nöbet geçiren hastalar bir sonrası hedef doz örn. 80 mg kabamazepin ya da 400 mg zonisamide titre edilmiştir. Bir nöbet daha geçiren hastalara maksimum hedef doz verilmiştir 1200 mg karbamazepin ya da 500 mg zonisamid. Hedef doz düzeyinde 26 hafta boyunca nöbet geçirmeyen hastalar bu dozda 26 hafta daha devam etmişlerdir.

Bu çalışmanın ana çıktıları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

Tablo 6: Monoterapi Çalışması 310 için Etkililik Sonuçları

	Zonisamid	Karbamazepin		
N (ITT popülasyon)	281	300		
6 aylık nöbet geçirmeme			Fark	CI ₉₅
PP-popülasyonu*	79.4%	83.7%	-4.5%	-12.2% ; 3.1%
ITT-popülasyonu	69.4%	74.7%	-6.1%	-13.6% ; 1.4%
3 ay temel periyodu süresince ≤4 nöbet	71.7%	75.7%	-4.0%	-11.7% ; 3.7%
3 ay temel periyodu süresince >4 nöbet	52.9%	68.9%	-15.9%	-37.5% ; 5.6%
12 aylık nöbet geçirmeme				
PP-popülasyonu*	67.6%	74.7%	-7.9%	- 17.2% ; 1.5%
ITT-popülasyonu	55.9%	62.3%	-7.7%	- 16.1% ; 0.7%
3 ay temel periyodu süresince ≤4 nöbet	57.4%	64.7%	-7.2%	-15.7% ; 1.3%
3 ay temel periyodu süresince >4 nöbet	44.1%	48.9%	-4.8%	-26.9% ; 17.4%
Nöbet alt tür (6 ay nöbetsiz - PP popülasyonu)				

Tamamen parsiyel	76.4%	86.0%	-9.6%	-19.2% ; 0.0%
Basit parsiyel	72.3%	75.0%	-2.7%	-20.0% ; 14.7%
Kompleks parsiyel	76.9%	93.0%	-16.1%	-26.3% ; -5.9%
Tamamen jeneralize tonik-klonik	78.9%	81.6%	-2.8%	-11.5% ; 6.0%
Sekonder tonik-klonik	77.4%	80.0%	-2.6%	-12.4% ; 7.1%
Jeneralize tonik-klonik	85.7%	92.0%	-6.3%	-23.1% ; 10.5%

PP = Protokol başına popülasyon; ITT = Tedavi amaçlı popülasyon

*Primer sonlanım noktası

Yetişkinlerde sekonder jeneralizasyonu olan veya olmayan parsiyel nöbetlerin tedavisinde adjuvan tedavi

Yetişkinlerde, etkililik Zonisamid'in günde bir ya da iki doz olarak kullanıldığı, maksimum 24 haftalık çift kör, plasebo kontrollü dört çalışmada gösterilmektedir. Bu çalışmalar, parsiyel nöbet sıklığındaki ortalama düşüşün Zonisamid dozu ile ilişkili olduğunu ve günde 300-500 mg arasındaki dozlarda etkililiğin sürdürüldüğünü göstermektedir.

Pediyatrik Popülasyon

Ergen ve pediyatrik hastalarda (≥6 yaş) sekonder jeneralizasyonu olan veya olmayan parsiyel nöbetlerde adjuvan tedavi

Pediyatrik hastalarda (≥6 yaş) zonisamid etkililiği 207 hasta ile yürütülmüş ve maksimum 24 haftalık tedavi içeren çift kör, plasebo kontrollü çalışmada gösterilmiştir. 12 haftalık sabit doz periyodunda nöbet sıklığında başlangıca göre en az %50 azalma, zonisamid ile tedavi gören hastaların %50 ve plasebo uygulanan hastaların %31'inde saptanmıştır.

Pediyatrik çalışmalarda karşılaşılan özel güvenlilik konuları şunlardır: iştah azalması ve kilo kaybı, bikarbonat seviyesinde düşüş, böbrek taşı riskinde artış ve dehidratasyon. Tüm bu etkiler ve özellikle kilo kaybı büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkileyebilir ve genel anlamda sağlığın bozulmasına yol açabilir. Tüm bunlar düşünüldüğünde, büyüme ve gelişme üzerindeki uzun süreli etkilerine ilişkin veriler sınırlıdır.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Zonisamid oral uygulamayı takiben tamamen emilir ve genellikle doruk serum veya plazma konsantrasyonlarına dozu takiben 2-5 saatte ulaşır. İlk geçiş mekanizmasının ihmal edilebilir olduğu düşünülmektedir. Mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %100 olarak hesaplanmıştır. Doruk plazma ve serum konsantrasyonları gecikse de oral biyoyararlanımı yiyeceklerden etkilenmez.

Zonisamid EAA ve Cmaks değerleri 100-800 mg arasında tek doz ve 100-400 mg arasında çoklu doz ardından doğrusal olarak artar. Kararlı durumdaki artış zonisamidin eritrositlere

doyurulabilir biçimde bağlanmasından dolayı doza göre beklenenden biraz daha yüksek olmuştur. Kararlı duruma 13 günde ulaşılmıştır. Tek doza kıyasla beklenene göre biraz daha fazla birikir.

Dağılım:

Zonisamid insan plazma proteinlerine %40-50 oranında bağlanır. *In vitro* çalışmalarda bu durum diğer antiepileptik ilaçlardan (fenitoin, fenobarbiton, karbamazepin ve sodyum valproat) etkilenmemiştir. Erişkinlerde görünen dağılım hacminin 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 CYP3A4 tarafından redüktif ayrılması sonucu 2-sülfamoilasetilfenol (SMAP) oluşması ve N-asetilasyon ile metabolize olur. Ana ilaç ve SMAP ek olarak glukuronidasyona uğrar. Plazmada saptanamayan metabolitlerin antikonvülzan aktivitesi bulunmamaktadır. Zonisamidin kendi metabolizmasını indüklediğine 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 metabolitleri esas olarak idrar ile atılır. Değişmemiş zonisamidin renal klerensi nispeten düşüktür (yaklaşık 3.5 ml/dak.); dozun yaklaşık %15-30'u değişmeden atılır.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Yaklaşık 8 hafta ile kararlı duruma ulaşınca kadar zonisamid maruziyeti zamanla artar. Aynı doz düzeyi karşılaştırıldığında vücut ağırlığı daha fazla olan bireylerde kararlı durum konsantrasyonlarının daha düşük olduğu gözlenmiştir ancak bu etki nispeten orta derecedir. Kararlı duruma ulaşılan dozlarda, yaş (≥ 12 yaş) ve cinsiyetin vücut ağırlığı ayarlaması ardından epilepsi hastalarında zonisamid maruziyeti üzerinde belirgin bir etkisi bulunmamaktadır. CYP3A4 indükleyicileri dahil antiepileptik ilaçların herhangi birisi ile doz ayarlamasına ihtiyaç yoktur.

Farmakokinetik-farmakodinamik ilişkileri

Zonisamid 28 günlük ortalama nöbet sıklığını azaltır ve bu azalma zonisamidin ortalama kan konsantrasyonu ile orantılıdır (log-lineer).

Özel Hasta Grupları

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

Zonisamidin farmakokinetiği karaciğer işlev bozukluğu olan hastalarda yeterince çalışılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

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

Çocuklar ve Ergenler (5-18 yaş):

Sınırlı veriler kararlı duruma ulaşılan ve bölünmüş dozlar halinde uygulanan günlük 1, 7 veya 12 mg/kg dozlarda zonisamid kullanan çocuklarda ve ergenlerdeki farmakokinetik özelliklerin, vücut ağırlığı ayarlandıktan sonra, erişkinlerdekine benzer olduğunu göstermiştir.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik çalışmalarda gözlenmemiş fakat klinik kullanımdakine yakın maruziyet düzeyinde köpeklerde saptanmış bulgular, metabolizma artışı ile ilişkili karaciğer değişiklikleridir (büyüme, koyu kahverengi renk değişikliği, sitoplazmada konsantrik lamellar cisimcikler ve sitoplazmik vakuolizasyon ile birlikte hafif hepatosit büyümesi).

Zonisamid genotoksik değildir ve karsinojenik potansiyeli yoktur.

Zonisamid, organogenez döneminde insanlardaki terapötik düzeylere benzer veya daha düşük zonisamid dozu ve maternal plazma düzeyinde uygulandığında fare, sıçan ve köpeklerde gelişimsel anormalliklere; maymunlarda embriyo ölümüne neden olmuştur.

Jüvenil sıçanlarda yürütölen oral tekrarlayan doz toksisite çalışmasında, pedyatrik hastalarda önerilen maksimum dozdaki maruziyet düzeylerinde, vücut ağırlığında azalma ve böbrek histopatolojisi, klinik patoloji parametreleri ve davranışlarda değişiklikler gözlenmiştir. Böbrek histopatolojisi ve klinik patoloji parametrelerindeki değişikliklerin zonisamidin karbonik anhidraz inhibisyonu ile ilişkili olduğu düşünölmüştür. Bu doz düzeyindeki etkiler iyileşme sürecinde düzelmiştir. Daha yüksek bir doz düzeyinde (terapötik maruziyet ile karşılaştırıldığında 2-3 kat daha fazla sistemik maruziyet) renal histopatolojik etkiler daha şiddetli olmuş ve kısmen düzelmiştir. Jüvenil sıçanlarda en fazla gözlenen yan etkiler erişkin sıçanlarda yürütölen tekrarlayan doz toksisite çalışmalarında gözlenenlere benzerdir, fakat renal tübüler hiyalen damlacıklar ve geçici doku büyümesi yalnızca jüvenil çalışmasında gözlenmiştir. Daha yüksek olan bu doz düzeyinde, jüvenil sıçanların büyüme, öğrenme ve gelişim parametrelerinde azalma saptanmıştır. Bu etkilerin vücut ağırlığı azalması ve tolere edilebilir maksimum dozdaki zonisamidin farmakolojik etkilerinin artışına bağlı olabileceği düşünölmüştür.

İnsanlardaki maksimum terapötik doza eşdeğer maruziyet düzeylerinde sıçanlarda corpora lutea sayısının ve implantasyon alanlarının azaldığı gözlenmiştir; üç kat daha yüksek maruziyet düzeylerinde östrus döngüsü düzensizleşmiş ve canlı fetüs sayısı azalmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddeleri listesi

Mikrokristalin selüloz PH 101

Sodyum lauril sülfat

Hidrojene bitkisel yağ, Tip 1

Sert jelatin kapsül*

** Sert jelatin kapsül içeriği:*

Titanyum dioksit

Su

Jelatin

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 niteliği ve içeriği

14 ve 28 kapsül içeren Şeffaf PVC/PVDC-Alüminyum folyo blister içerisinde kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda ambalajlanır.

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

Liba Laboratuvarları A.Ş.

Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2020/226

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 27.07.2017

Ruhsat yenileme tarihi: 25.10.2020

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ