

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зокап 25 mg твърди капсули
Зокап 50 mg твърди капсули
Зокап 100 mg твърди капсули

Zocap 25 mg hard capsules
Zocap 50 mg hard capsules
Zocap 100 mg hard capsules

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20230140/47/42
Разрешение №	
BG/MA/MP -	65761-3 / 17-05-2024
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 25 mg зонизамид (zonisamide).
Всяка твърда капсула съдържа 50 mg зонизамид (zonisamide).
Всяка твърда капсула съдържа 100 mg зонизамид (zonisamide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

25 mg капсули:

Зокап 25 mg твърди капсули с бяло непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло, с обозначения 'G' и '742', отпечатани в черно върху противоположните части на капсулата, съдържащи бял до почти бял прах. Всяка капсула е с дължина приблизително $14,40 \pm 0,5$ mm.

50 mg капсули:

Зокап 50 mg твърди капсули със сиво непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло, с обозначения 'G' и '743', отпечатани в черно върху противоположните части на капсулата, съдържащи бял до почти бял прах. Всяка капсула е с дължина приблизително $15,80 \pm 0,5$ mm.

100 mg капсули:

Зокап 100 mg твърди капсули с червено непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло, с обозначения 'G' и '744', отпечатани в черно върху противоположните страни на капсулата, съдържащи бял до почти бял прах. Всяка капсула е с дължина приблизително $19,20 \pm 0,5$ mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Зокап е показан като:

- монотерапия при лечението на парциални гърчове, със или без вторична генерализация, при възрастни с новодиагностицирана епилепсия (вж. точка 5.1);
- допълнителна терапия при лечението на парциални гърчове, със или без вторична генерализация, при възрастни, юноши и деца на възраст 6 и повече години.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка-възрастни

Покачване и поддържане на дозата

Зокап може да се приема като монотерапия или да се добавя към съществуваща терапия при възрастни. Дозата трябва да се титрира въз основа на клиничния ефект. Препоръчителните дози за покачване и поддържане са дадени в Таблица 1. Някои пациенти, особено тези, които не приемат CYP3A4-индуциращи средства, могат да се повлияят от по-ниски дози.

Спиране на лечението

Спирането на лечението със Зокап трябва да става постепенно (вж. точка 4.4). В клиничните проучвания при възрастни пациенти е прилагано редуциране на дозата със 100 mg на едноседмични интервали с едновременно адаптиране на дозите на останалите антиепилептични лекарства (където е необходимо).

Таблица 1. Възрастни – препоръчителна схема за покачване и поддържане на дозата

Схема на лечение	Фаза на титриране			Обичайна поддържаща доза
	Седмица 1 + 2	Седмица 3 + 4	Седмица 5 + 6	
Монотерапия - Новодиагностицирани възрастни пациенти	100 mg/ден (веднъж дневно)	200 mg/ден (веднъж дневно)	300 mg/ден (веднъж дневно)	300 mg на ден (веднъж дневно). Ако е необходима по-висока доза: увеличаване на дозата с по 100 mg през двуседмични интервали до максимум 500 mg.
Допълнителна терапия - с CYP3A4- индуциращи средства (вж. точка 4.5)	Седмица 1 50 mg/ден (разделени в две дози)	Седмица 2 100 mg/ден (разделени в две дози)	Седмица 3 до 5 Увеличаване с по 100 mg на седмични интервали	300 до 500 mg на ден (веднъж дневно или разделени в две дози).
- без CYP3A4- индуциращи средства; или с бъбречно или чернодробно увреждане	Седмица 1 + 2 50 mg/ден (разделени в две дози)	Седмица 3 + 4 100 mg/ден (разделени в две дози)	Седмица 5 до 10 Увеличаване с по 100 mg през двуседмични интервали	300 до 500 mg на ден (веднъж дневно или разделени в две дози). Някои пациенти могат да се повлияят от по-ниски дози.



Общи препоръки за дозиране на Зокап при специални групи пациенти

Педиатрична популация (на възраст 6 и повече години)

Покачване и поддържане на дозата

Зокап трябва да се добави към съществуваща терапия при педиатрични пациенти на възраст 6 и повече години. Дозата трябва да бъде титрирана въз основа на клиничния ефект. Препоръчителните дози за покачване и поддържане са дадени в Таблица 2. Някои пациенти, особено тези, които не приемат CYP3A4-индуциращи средства, могат да се повлияят от по-ниски дози.

Лекарите трябва да обърнат внимание на педиатричните пациенти и техните родители/грижещите се за тях лица върху Предупредителния ограден текст (в листовката) относно предотвратяването на топлинен удар (вж. раздел „Педиатрична популация“ в точка 4.4).

Таблица 2 Педиатрична популация (на възраст 6 и повече години) – препоръчителна схема за покачване и поддържане на дозата

Схема на лечение	Фаза на титриране		Обичайна поддържаща доза	
	Седмица 1	Седмица 2 до 8	Пациенти с тегло 20 до 55 kg ^a	Пациенти с тегло > 55 kg
Допълнителна терапия - с CYP3A4-индуциращи средства (вж. точка 4.5)	1 mg/kg/ден (веднъж дневно)	Увеличаване с по 1 mg/kg през седмични интервали	6 до 8 mg/kg/ден (веднъж дневно)	300 - 500 mg/ден (веднъж дневно)
- без CYP3A4-индуциращи средства	Седмица 1 + 2	Седмици ≥ 3	6 до 8 mg/kg/ден (веднъж дневно)	300 - 500 mg/ден (веднъж дневно)
	1 mg/kg/ден (веднъж дневно)	Увеличаване с по 1 mg/kg през двуседмични интервали		

Бележка:

а. За да се гарантира поддържането на терапевтична доза, трябва да се наблюдава теглото на детето и дозата да се коригира при достигане на телесното тегло до 55 kg. Схемата на дозиране е 6-8 mg/kg/ден до максимална доза от 500 mg/ден.

Безопасността и ефикасността на Зокап при деца на възраст под 6 години или с телесно тегло под 20 kg все още не са установени.

Съществуват ограничени данни от клинични проучвания при пациенти с телесно тегло под 20 kg. Следователно при лечение на деца на възраст 6 и повече години и с телесно тегло под 20 kg е необходимо повишено внимание.

Не винаги е възможно да се постигне точно изчислената доза с наличните на пазара капсули Зокап, съдържащи различно количество на активното вещество. Ето защо в тези случаи се препоръчва общата доза Зокап да се закръгли нагоре или надолу до най-близката доза, която може да се постигне с наличните на пазара капсули Зокап, съдържащи различно количество на активното вещество (25 mg, 50 mg и 100 mg).

Спиране на лечението

Спирането на лечението със Зокап трябва да става постепенно (вж. точка 4.4). В клиничните проучвания при педиатрични пациенти, титрирането до по-ниска доза е извършено чрез



намаляване на дозата с около 2 mg/kg на седмични интервали (т.е. в съответствие със схемата в Таблица 3).

Таблица 3. Педиатрична популация (на възраст 6 и повече години) – препоръчителна схема за намаляване на дозата

Телесно тегло	Намаляване на дозата на седмични интервали с по:
20 – 28 kg	25 до 50 mg/ден*
29 – 41 kg	50 до 75 mg/ден*
42 – 55 kg	100 mg/ден*
> 55 kg	100 mg/ден*

Бележка:

* Всички дози се приемат веднъж дневно.

Старческа възраст

Трябва да се подхожда с повишено внимание при започване на лечение при пациенти в старческа възраст, тъй като има ограничена информация за употребата на Зокап при тези пациенти. Лекарите предписващи Зокап трябва също да имат предвид профила на безопасност на продукта (вж. точка 4.8).

Пациенти с бъбречно увреждане

Трябва да се подхожда с повишено внимание при лечение на пациенти с бъбречно увреждане, тъй като информацията за употреба при тези пациенти е ограничена и може да се наложи по-бавно титриране на Зокап. Тъй като зонизамид и метаболитите му се екскретират през бъбреците, той трябва да се спре при пациентите, които развиват остра бъбречна недостатъчност или когато се наблюдава клинично значимо продължително повишение на серумния креатинин.

При лицата с бъбречно увреждане, бъбречният клирънс на еднократно приложени дози зонизамид, корелира с креатининовия клирънс. Плазмената AUC на зонизамид се повишава с 35% при лицата с креатининов клирънс < 20 ml/min.

Пациенти с чернодробно увреждане

Употребата при пациенти с увреждане на черния дроб не е проучвана. Затова не се препоръчва употреба при тежко чернодробно увреждане. Трябва да се подхожда с повишено внимание при лечението на пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, и може да е необходимо по-бавно титриране на Зокап.

Начин на приложение

Зокап твърди капсули са за перорално приложение.

Ефект на храната

Зокап може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или към сулфонамиди.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Обрив с неясен произход

Поява на сериозни обриви във връзка с терапията със зонизамид, включително случаи на синдром на Stevens-Johnson.

Трябва да се обмисли спирането на Зокап при пациенти, които развиват обрив с неясен произход. Всички пациенти, които развият обрив, докато приемат Зокап, трябва да бъдат наблюдавани внимателно, като е необходимо допълнително повишено внимание при пациенти, приемащи едновременно антиепилептични лекарствени продукти, които могат независимо да предизвикат кожни обриви.

Гърчове при спиране на приема

В съответствие с настоящата клинична практика, спирането на Зокап при пациенти с епилепсия трябва да се извършва чрез постепенно намаляване на дозата, за да се намали възможността за поява на гърчове при преустановяване на приема. Няма достатъчно данни относно спирането на съпътстващите антиепилептични лекарства с цел преминаване към монотерапия със Зокап, след като вече е постигнат контрол на гърчовете със Зокап при комбинирана терапия. Поради тази причина, спирането на съпътстващите антиепилептични лекарствени продукти трябва да се извършва с повишено внимание.

Реакции към сулфонамиди

Зонизамид е производно на бензизоксазол, който съдържа сулфонамидна група. Сериозни нежелани реакции от страна на имунната система, които се свързват с лекарствени продукти, съдържащи сулфонамидна група, включват обрив, алергична реакция и значими хематологични нарушения, включително апластична анемия, които много рядко могат да са с летален изход.

Съобщават се случаи на агранулоцитоза, тромбоцитопения, левкопения, апластична анемия, панцитопения и левкоцитоза. Тази информация е недостатъчна, за да се оцени връзката, ако има такава, между дозата и продължителността на лечението и тези събития.

Остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

При възрастни и педиатрични пациенти, получаващи зонизамид, се съобщава за синдром, проявяващ се с **остра миопия**, **свързана** с **вторична закритоъгълна глаукома**. Симптомите включват внезапна **поява** на **намалена зрителна острота** и/или **болка** в окото.

Офталмологичните находки могат да включват миопия, плитка предна очна камера, очна хиперемия (зачервяване) и повишено вътреочно налягане. Този синдром може да бъде свързан със супрацилиарен излив водещ до предна дислокация на лещите и ириса с вторична закритоъгълна глаукома. Симптомите могат да се появят в рамките на часове до седмици след началото на терапията. Лечението включва спиране на прилагането на зонизамид, възможно най-бързо съобразно преценката на лекуващия лекар, и подходящи мерки за намаляване на вътреочното налягане. Ако бъде оставено без лечение, повишеното вътреочно налягане с всякаква етиология може да доведе до сериозни усложнения, включително трайна загуба на зрението.

Необходимо е повишено внимание при лечение със зонизамид на пациенти с анамнеза за нарушения на очите.

Суицидна идеация и поведение

При пациенти, лекувани с антиепилептични лекарства при различни показания, се съобщава за суицидна идеация и поведение. Мета-анализ на рандомизирани, плацебо контролирани проучвания с антиепилептични лекарствени продукти също показва слабо повишен риск от



суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е известен и съществуващите данни не изключват повишен риск при Зокап.

По тази причина пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и да се предприеме подходящо лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарски съвет в случай, че се появят признаци на суицидна идеация и поведение.

Камъни в бъбреците

Някои пациенти, особено тези с предразположение към нефролитиаза, може да са с повишен риск от образуване на бъбречни камъни и поява на свързани признаци и симптоми като бъбречни колики, бъбречни болки или болки в хълбока. Нефролитиазата може да доведе до хронично увреждане на бъбреците. Рисковите фактори за нефролитиаза включват предишно образуване на камъни, фамилна анамнеза за нефролитиаза и хиперкалциурия. Чрез никой от тези рискови фактори не може надеждно да се прогнозира образуване на камъни по време на лечение със зонизамид. Освен това пациентите, приемащи други лекарства, свързани с нефролитиазата, могат да са с повишен риск. Увеличаването на приема на течности и на диурезата могат да помогнат за намаляването на риска за образуване на камъни, особено при лица с предразполагащи рискови фактори.

Метаболитна ацидоза

Лечението със зонизамид е свързано с хиперхлоремична метаболитна ацидоза без анионна разлика (т.е. понижен серумен бикарбонат под нормалната референтна граница при липса на хронична респираторна алкалоза). Тази метаболитна ацидоза се причинява от загуба на бикарбонати през бъбреците поради инхибиторния ефект на зонизамид върху карбоанхидразата. Такъв електролитен дисбаланс е наблюдаван при употребата на зонизамид в плацебо-контролирани клинични проучвания и в постмаркетинговия период. Обикновено, зонизамид-индуцираната метаболитна ацидоза настъпва в ранен етап от лечението, въпреки че случаи могат да възникнат и по всяко време на лечението. Количеството, с което е понижен бикарбонатът, обикновено е малко до умерено (средно понижение с приблизително 3,5 mEq/l при дневни дози от 300 mg при възрастни), като в редки случаи пациентите може да са с по-сериозно понижение. Състоянията или терапиите, които предразполагат към ацидоза (като бъбречно заболяване, тежки дихателни заболявания, епилептичен статус, диария, хирургични интервенции, кетогенна диета или лекарствени продукти) могат да допълнят бикарбонат-понижаващите ефекти на зонизамид.

Рискът от по-честа и по-тежка проява на зонизамид-индуцирана метаболитна ацидоза изглежда е по-висок при по-млади пациенти. **Необходима е правилна оценка и проследяване на серумните нива на бикарбонатите при пациенти, приемащи зонизамид, които имат съпътстващи състояния, повишаващи риска от ацидоза, такива изложени на повишен риск от нежелани ефекти от метаболитната ацидоза, и пациенти със симптоми, предполагащи метаболитна ацидоза.** Ако се развие метаболитна ацидоза и персистира, трябва да се обмисли понижаване на дозата или спиране на Зокап (чрез постепенно преустановяване или понижаване на терапевтичната доза), тъй като може да се развие остеопения. Ако се вземе решение пациентът да продължи лечение със Зокап, въпреки опасността от персистираща ацидоза, трябва да се обмисли лечение с алкализиращи средства.

Метаболитната ацидоза е възможно да доведе до хиперамониемия, която е докладвана със или без енцефалопатия по време на лечение със зонизамид. Рискът за хиперамониемия може да е повишен при пациенти, които приемат едновременно други лекарства, които могат да предизвикат хиперамониемия (напр. валпроат), или при пациенти с нарушение на метаболитния цикъл на уреята или намалена чернодробна митохондриална активност. При пациентите, които проявяват летаргия с неясен произход или промени в психичния статус по време на лечение със зонизамид, се препоръчва да се има предвид хиперамониемична енцефалопатия и да се изследват нивата на амоняк.



Зокап трябва да се приема с повишено внимание при възрастни пациенти със съпътстващо лечение с инхибитори на карбоанхидразата като топирамат или ацетазоламид, тъй като липсват достатъчно данни за изключване на фармакодинамично взаимодействие (вж. също раздел „Педиатрична популация“ в точка 4.4 и точка 4.5).

Топлинен удар

Случаи на намалено потене и повишена телесна температура се съобщават основно при педиатрични пациенти (вж. точка 4.4 Педиатрична популация за пълното предупреждение). Необходимо е повишено внимание при възрастни, когато Зокап се предписва с други лекарствени продукти, които предразполагат пациентите към нарушения, свързани с прегряване. Това включва инхибитори на карбоанхидразата и лекарствени продукти с антихолинергично действие (вж. също точка 4.4 Педиатрична популация).

Панкреатит

При пациенти, приемащи Зокап, които развиват клинични признаци и симптоми на панкреатит, се препоръчва да се проследяват стойностите на панкреатичните липаза и амилаза. Ако панкреатитът е изявен, при липсата на друга очевидна причина, се препоръчва да се обмисли спирането на Зокап и започване на подходящо лечение.

Рабдомиолиза

При пациентите, приемащи Зокап, при които се развиват тежки мускулни болки и/или слабост, придружавани или не от повишена температура, се препоръчва изследване на маркерите за мускулно увреждане, включително серумните нива на креатин фосфокиназа и алдолаза. Ако са повишени, при липсата на друга очевидна причина, като травма или grand mal припадъци, се препоръчва да се обмисли спиране на Зокап и започване на подходящо лечение.

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението със Зокап и за един месец след спирането му (вж. точка 4.6).

Зокап не трябва да се прилага при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция, освен при категорична необходимост и само ако се счита, че потенциалната полза оправдава риска за фетуса. Медицинските специалисти трябва да съветват жените с детероден потенциал, които се лекуват със зонизамид. Жената трябва да бъде напълно информирана и да разбира възможните ефекти на Зокап върху фетуса, а преди започване на лечението, с пациентката трябва да се обсъдят тези рискове по отношение на ползите. Преди започване на лечение със Зокап при жени с детероден потенциал, трябва да се обмисли тест за бременност. Жените, които планират да забременеят, трябва да посетят специалиста си и той отново да прецени лечението със Зокап и да обмисли други терапевтични възможности преди зачеване и преди спиране на контрацепцията. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани незабавно да се свържат с лекаря си, ако забременеят или смятат, че може да са бременни и приемат Зокап. Лекарите, лекуващи пациентите със Зокап, трябва да са сигурни, че пациентите напълно разбират необходимостта от използване на подходяща ефективна контрацепция, и трябва да правят клинична оценка въз основа на клиничното състояние на отделния пациент, когато преценяват дали пероралните контрацептиви или дозите на компонентите на пероралната контрацепция са достатъчни.

Телесно тегло

Зокап може да предизвика загуба на тегло. Може да се обмисли използването на хранителни добавки или увеличен прием на храна, ако пациентът отслабва или е с тегло под нормата, докато приема това лекарство. Ако възникне значителна нежелана загуба на тегло, трябва да се



обмисли спиране на Зокап. Загубата на тегло е потенциално по-сериозна при децата (вж. точка 4.4. Педиатрична популация).

Педиатрична популация

Отбелязаните по-горе предупреждения и предпазни мерки се отнасят също за юноши и деца. Посочените по-долу предупреждения и предпазни мерки се отнасят предимно за деца и юноши.

Топлинен удар и дехидратация

Предотвратяване на прегряване и дехидратация при деца

Зокап може да причини намалено потене и прегряване при децата, и ако детето не се лекува, това може да доведе до мозъчно увреждане и смърт. Децата са изложени на най-висок риск, особено в горещо време.

Когато детето приема Зокап:

- Детето трябва да стои на хладно, особено в горещо време
- Детето трябва да избягва интензивни упражнения, особено в горещо време
- Детето трябва да пие достатъчно количество студена вода
- Детето не трябва да приема никое от следните лекарства: карбоанхидразни инхибитори (като топирамат и ацетазоламид) и антихолинергични средства (като кломипрамин, хидроксизин, дифенхидрамин, халоперидол, имипрамин и оксипутинин).

В СЛУЧАЙ НА НЯКОЯ ОТ СЛЕДНИТЕ ПРОЯВИ, ДЕТЕТО СЕ НУЖДАЕ ОТ СПЕШНА МЕДИЦИНСКА ПОМОЩ

Ако кожата е много гореща при допир, със слабо или без никакво потене, или детето стане объркано или получи мускулни крампи, или сърцебиенето или дишането му се учестят:

- Отведете детето на хладно, сенчесто място
- Поддържайте кожата на детето хладна с вода
- Дайте на детето да пие студена вода

Случаи на намалено потене и повишена телесна температура са наблюдавани основно при педиатрични пациенти. В някои случаи е диагностициран топлинен удар, налагащ болнично лечение. Съобщава се за топлинен удар, налагащ болнично лечение и водещ до смърт. Повечето съобщения са докладвани в периоди на топло време. Лекарите трябва да обсъдят с пациентите и с лицата, които полагат грижи за тях, потенциалната опасност при топлинен удар, ситуациите при които той може да възникне, както и действията, които да се предприемат в случай на признаци или симптоми на топлинен удар. Пациентите или грижещите се за тях лица трябва да бъдат предупреждени да поддържат хидратацията, да избягват излагане на прекомерно високи температури и усилен физически упражнения, в зависимост от състоянието на пациента. Предписващите лекари трябва да насочат вниманието на педиатричните пациенти и техните родители/грижещите се за тях лица към описаните в листовката за пациента съвети за предотвратяването на топлинен удар и прегряване при деца. В случай на признаци или симптоми на дехидратация, олигохидроза или повишена телесна температура трябва да се обмисли спиране на лечението със Зокап.

Зокап не трябва да се използва при педиатрични пациенти едновременно с други лекарствени продукти, които предразполагат пациентите към нарушения, свързани с прегряване, като инхибитори на карбоанхидразата и лекарствени продукти с антихолинергично действие.

Телесно тегло

Загубата на тегло, водеща до влошаване на общото състояние и невъзможност да се приемат антиепилептични лекарства, се свързва с летален изход (вж. точка 4.8). Зокап не се препоръчва при педиатрични пациенти, които са с тегло под нормата (дефиниция в съответствие с



коригираните спрямо възрастта категории за ИТМ (индекс на телесната маса) на СЗО) или имат понижен апетит.

Честотата на загуба на телесно тегло при различните възрастови групи е съизмерима (вж. точка 4.8). Въпреки това, вземайки предвид потенциалната сериозност на загубата на тегло при деца, теглото трябва да се следи при тази популация. Ако пациентът не наддава на тегло в съответствие с таблиците на растежа, трябва да се обмисли прилагане на хранителни добавки или повишен прием на храна, в противен случай Зокап трябва да се преустанови.

Има ограничени данни от клинични проучвания при пациенти с телесно тегло под 20 kg. Ето защо, деца на възраст 6 и повече години с телесно тегло под 20 kg трябва да се лекуват с повишено внимание. Дългосрочният ефект на загубата на тегло по отношение на растежа и развитието при педиатричната популация е неизвестен.

Метаболитна ацидоза

Рискът от по-честа и по-тежка проява на зонизамид-индуцирана метаболитна ацидоза изглежда е по-висок при деца и юноши. Необходима е правилна оценка и проследяване на серумните нива на бикарбонатите при тази популация (вж. пълния текст на предупреждението в раздел „Метаболитна ацидоза“ в точка 4.4 ; вж. точка 4.8 относно честотата на понижаване на нивата на бикарбонатите). Дългосрочният ефект на понижаваните нива на бикарбонатите върху растежа и развитието не е известен.

Зокап не трябва да се прилага като съпътстващо лекарство при педиатрични пациенти, лекувани с други инхибитори на карбоанхидразата като топирамат и ацетазоламид (вж. точка 4.5).

Камъни в бъбреците

Бъбречни камъни се появяват при педиатрични пациенти (вж. пълния текст на предупреждението в раздел „Бъбречни камъни“ в точка 4.4).

Някои пациенти, особено тези с предразположение към нефролитиаза, може да са с повишен риск от образуване на бъбречни камъни и проява на свързани признаци и симптоми като бъбречни колики, бъбречни болки или болки в хълбока. Нефролитиазата може да доведе до хронично увреждане на бъбреците. Рисковите фактори за нефролитиаза включват предишно образуване на камъни, фамилна анамнеза за нефролитиаза и хиперкалциурия. Чрез никой от тези рискови фактори не може надеждно да се прогнозира образуване на камъни по време на лечение със зонизамид.

Увеличаването на приема на течности и на диурезата могат да помогнат за намаляването на риска за образуване на камъни, особено при лица с предразполагащи рискови фактори. По преценка на лекаря може да се направи изследване с ултразвук на бъбреците. В случай че се открият камъни в бъбреците, лечението със Зокап трябва да се преустанови.

Чернодробна дисфункция

Повишени стойности на хепатобилиарните показатели като аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST), гама глутамилтрансфераза (GGT) и билирубин се проявяват при деца и юноши, без някаква закономерност на наблюдаваните стойности над горната граница на нормата. Независимо от това, ако се подозира чернодробно събитие, трябва да се оцени чернодробната функция и да се обмисли спиране на Зокап.

Когнитивна функция

Нарушението на когнитивната функция при пациенти, засегнати от епилепсия, се свързва с основната патология и/или с приложението на антиепилептично лечение. В плацебо-контролирано проучване със зонизамид, проведено при деца и юноши, делът на пациенти с нарушена когнитивна функция е бил по-голям в числено изражение в групата на зонизамид в сравнение с плацебо групата.



Помощни вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на Зокап върху цитохром Р450 ензимите

In vitro проучванията, използващи човешка чернодробна микрозомална фракция, не показват никакво или само слабо (< 25%) инхибиране на цитохром Р450 изоензимите 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4 при нива на зонизамид по-високи приблизително два пъти или повече от клинично значимите серумни концентрации на свободното вещество. Затова не се очаква Зокап да повлияе фармакокинетиката на други лекарствени продукти чрез цитохром Р450-медиран механизъм, както е установено *in vivo* за карбамазепин, фенитоин, етинилестрадиол и дезипрамин.

Способност на Зокап да повлияе други лекарствени продукти

Антиепилептични лекарствени продукти

При пациенти с епилепсия, достигането на стационарно състояние при дозиране със зонизамид не води до клинично значими фармакокинетични ефекти върху карбамазепин, ламотрижин, фенитоин или натриев валпроат.

Перорални контрацептиви

При клинични проучвания със здрави доброволци, достигането на стационарно състояние при дозиране със зонизамид не повлиява серумните концентрации на етинилестрадиол или норетистерон, включени в комбиниран перорален контрацептив.

Инхибитори на карбоанхидразата

Зокап трябва да се използва с повишено внимание при възрастни пациенти, лекувани едновременно с инхибитори на карбоанхидразата като топирамат и ацетазоламид, тъй като наличните данни са недостатъчни, за да се изключи възможно фармакодинамично взаимодействие (вж. точка 4.4).

Зокап не трябва да се използва като съпътстващо лекарство при педиатрични пациенти, лекувани с други инхибитори на карбоанхидразата като топирамат и ацетазоламид (вж. точка 4.4, раздел „Педиатрична популация“).

Субстрати на Р-gp

Едно *in vitro* проучване показва, че зонизамид е слаб инхибитор на Р-gp (MDR1) с IC_{50} 267 μ mol/l и съществува теоретична възможност зонизамид да повлияе фармакокинетиката на вещества, които са субстрати на Р-gp. Препоръчва се повишено внимание при започване или спиране на лечение със зонизамид или при промяна на дозата на зонизамид при пациенти, използващи лекарствени продукти, които също са субстрати на Р-gp (напр. дигоксин, хинидин).

Възможни взаимодействия с лекарствени продукти, повлияващи зонизамид

В клиничните проучвания, съпътстващото приложение с ламотрижин не е показало изразен ефект върху фармакокинетиката на зонизамид. Комбинирането на Зокап с други лекарствени продукти, които могат да доведат до уrolитиаза, може да повиши риска от поява на камъни в бъбреците. Затова трябва да се избягва едновременното приложение на такива лекарствени продукти.

Зонизамид се метаболизира частично от CYP3A4 (редуктивно разцепване) и също от N-ацетил-трансферази и конюгиране с глюкуронова киселина. Затова веществата, които могат да индуцират или инхибират тези ензими, могат да повлияят фармакокинетиката на зонизамид.



- **Ензимна индукция:** Експозицията на зонизамид е по-ниска при пациенти с епилепсия, прилагащи CYP3A4-индуциращи вещества като фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал. Малко вероятно е тези ефекти да са клинично значими, когато Зокап се добавя към съществуваща терапия. Може обаче да възникнат промени в концентрациите на зонизамид, ако се спрат съпътстващи CYP3A4-индуциращи антиепилептични или други лекарствени средства, ако се промени дозата им или се започне лечение с тях, при което може да се наложи коригиране на дозата на Зокап.

Рифампицин е мощен индуктор на CYP3A4. Ако се налага едновременно употреба, пациентът трябва да се проследява внимателно, и дозите на Зокап и останалите субстрати на CYP3A4 да се коригират, ако е необходимо.

- **Инхибиране на CYP3A4:** Въз основа на клиничните данни известните специфични и неспецифични CYP3A4 инхибитори изглежда нямат клинично значим ефект върху фармакокинетичните параметри при експозиция на зонизамид. При достигнато стационарно състояние при дозиране на кетоконазол (400 mg/дневно), или циметидин (1 200 mg/дневно) няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на еднократна доза зонизамид, прилагана при здрави доброволци. Затова не е необходима промяна в дозата на Зокап, когато се прилага едновременно с известни инхибитори на CYP3A4.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението със Зокап и за един месец след спирането му.

Зокап не трябва да се прилага при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция, освен при категорична необходимост и само ако се счита, че потенциалната полза оправдава риска за фетуса. Медицинските специалисти трябва да съветват жените с детероден потенциал, които се лекуват със зонизамид. Жената трябва да бъде напълно информирана и да разбира възможните ефекти на Зокап върху фетуса и тези рискове трябва да бъдат обсъдени с пациентката във връзка с ползите преди започване на лечението. Преди започване на лечение със зонизамид, трябва да се обмисли тест за бременност при жени с детероден потенциал. Жените, които планират да забременеят, трябва да посетят специалиста си и той отново да прецени лечението със зонизамид и да обмисли други терапевтични възможности преди зачеване и преди спиране на контрацепцията.

Както при **всички** антиепилептични лекарства, трябва да се избягва **внезапно спиране** на зонизамид, тъй като това може да доведе до поява на **гърчове**, които **биха могли имат** сериозни последици за жената и нероденото дете. Рискът от вродени дефекти се увеличава с коефициент от 2 до 3 при децата на майки, лекувани с антиепилептични лекарствени продукти. Най-често се съобщава за заешка устна, сърдечносъдови малформации и дефект на невралната тръба. Терапията с комбинация от антиепилептични лекарствени продукти може да се асоциира с по-висок риск от вродени малформации, отколкото монотерапията.

Бременност

Има ограничени данни от употребата на зонизамид при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). При хората, потенциалният риск от големи вродени малформации и нарушения на неврологичното развитие не е известен.

Данните от регистър-базирано проучване предполагат повишаване в дела на бебетата с **ниско тегло при раждане (low birth weight, LBW)**, **преждевременно родени или малки за гестационната си възраст (small for gestational age, SGA)**. Тези повишения са от около **5% до 8%** за LBW, от около **8% до 10%** за преждевременно родени и от около **7% до 12%** за SGA, **всички** от които сравнени с майки, лекувани с монотерапия с ламотрижин.



Зокап не трябва да се използва при бременност, освен при категорична необходимост и само ако се счита, че потенциалната полза оправдава риска за фетуса. Ако се предпише Зокап по време на бременност, пациентките трябва да бъдат напълно информирани за потенциалната вреда върху фетуса и се препоръчва употреба на минималната ефективна доза, както и внимателно проследяване.

Кърмене

Зонизамид се екскретира в кърмата. Концентрацията в кърмата е подобна на тази в плазмата на майката. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията със Зокап. Поради продължителното задържане на зонизамид в организма, кърменето не трябва да се възобновява до изтичането на един месец след завършване на терапията със Зокап.

Фертилитет

Няма налични клинични данни за ефектите на зонизамид върху фертилитета при хора. Проучванията при животни показват промени в свързаните с фертилитета показатели (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Като се има предвид обаче, че някои пациенти могат да проявят сънливост или затруднения в концентрацията, особено в началото на лечението или след увеличаване на дозата, пациентите трябва да бъдат посъветвани да подхождат с повишено внимание при дейности, изискващи високо ниво на бдителност, напр. шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Зонизамид е прилаган на повече от 1 200 пациенти в клинични проучвания, като над 400 от тях са приемали зонизамид за поне 1 година. Освен това, има голям постмаркетингов опит със зонизамид в Япония от 1989 г. и в САЩ от 2000 г.

Трябва да се отбележи, че зонизамид е производно на бензизоксазол, който съдържа сулфонамидна група. Сериозните нежелани реакции от страна на имунната система, които се свързват с лекарствени продукти, съдържащи сулфонамидна група, включват обрив, алергична реакция и значими хематологични нарушения, включително апластична анемия, които много рядко могат да са с летален изход (вж. точка 4.4).

Най-честите нежелани реакции при контролирани проучвания с допълнителна терапия са сомнолентност, замайване и анорексия. Най-честите нежелани реакции в едно рандомизирано, контролирано проучване за сравняване на монотерапии със зонизамид и карбамазепин с удължено освобождаване, са били понижена концентрация на бикарбонати, понижен апетит и намалено тегло. Честотата на абнормно изразен нисък серумен бикарбонат (понижение до по-малко от 17 mEq/l и с повече от 5 mEq/l) е била 3,8%. Честотата на значимо намаляване на теглото с 20% или повече е била 0,7%.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, свързани със зонизамид, получени от клинични проучвания и постмаркетинговия опит, са посочени в таблицата по-долу. Честотите им са разпределени съгласно следната класификация:

много чести	$\geq 1/10$
чести	$\geq 1/100$ до $< 1/10$
нечести	$\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$



редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$

много редки $< 1/10\ 000$

с неизвестна честота от наличните данни не може да бъде направена оценка

Таблица 4 Нежелани реакции, свързани със зонизамид, получени от клинични проучвания при употреба като допълнителна терапия и постмаркетинговото наблюдение

Системо-органен клас (MedDRA терминология)	Много чести	Чести	Нечести	Много редки
Инфекции и инфестации			Пневмония Инфекция на пикочните пътища	
Нарушения на кръвта и лимфната система		Екхимоза		Агранулоцитоза Апластична анемия Левкоцитоза Левкопения Лимфаденопатия Панцитопения Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система		Свръх-чувствителност		Синдром на лекарство-индуцирана свръхчувствителност Лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия		Хипокалиемия	Метаболитна ацидоза Бъбречна тубулна ацидоза
Психични нарушения	Възбуда Раздразнителност Състояние на обърканост Депресия	Емоционална лабилност Тревожност Безсъние Психотично нарушение	Гневност Агресия Суицидна идеация Опит за самоубийство	Халюцинации
Нарушения на нервната система	Атаксия Замайване Нарушение на паметта Сомнолентност	Брадифрения Нарушение на вниманието Нистагъм Парестезия Нарушение на говора Тремор	Конвулсии	Амнезия Кома Гранд мал припадъци Миастенен синдром Малигнен невролептичен синдром Епилептичен статус
Нарушения на очите	Диплопия			Закритоъгълна глаукома Болка в окото Миопия Замъглено зрение Намалена зрителна острота



Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				Задух Аспирационна пневмония Респираторно нарушение Хиперсензитивен пневмонит
Стомашно-чревни нарушения		Коремна болка Запек Диария Диспепсия Гадене	Повръщане	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения			Холецистит Холелитиаза	Хепатоцелуларно увреждане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив Пруритус Алоpecia		Липса на потоотделяне Еритема мултиформе Синдром на Stevens- Johnson Токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Нефролитиаза	Калкулоза на пикочните пътища	Хидронефроза Бъбречна недостатъчност Уринарни нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора Грипоподобно заболяване Пирексия Периферен оток		
Изследвания	Понижена концентрация на бикарбонати	Намалено тегло		Повишена креатин фосфокиназа в кръвта Повишен креатинин в кръвта Повишена урея в кръвта Отклонения във функционалните чернодробни показатели
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции				Топлинен удар

Освен това има изолирани случаи на внезапна необяснима смърт при пациенти с епилепсия (Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients – SUDEP), приемащи зонизамид.



Таблица 5 Нежелани реакции в рандомизирано, контролирано проучване за сравняване на монотерапии със зонизамид и карбамазепин с удължено освобождаване

Системо-органен клас (MedDRA терминология†)	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации			Инфекция на пикочните пътища Пневмония
Нарушения на кръвта и лимфната система			Левкопения Тромбоцитопения
Нарушения на метаболизма и храненето		Понижен апетит	Хипокалиемия
Психични нарушения		Възбуда Депресия Безсъние Променливо настроение Тревожност	Състояние на обърканост Остра психоза Агресия Суицидна идеация Халюцинации
Нарушения на нервната система		Атаксия Замайване Нарушение на паметта Сомнолентност Брадикардия Нарушение на вниманието Парестезия	Нистагъм Нарушение на говора Тремор Гърчове
Нарушения на очите		Диплопия	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Респираторно нарушение
Стомашно-чревни нарушения		Запек Диария Диспепсия Гадене Повръщане	Коремна болка
Хепатобилиарни нарушения			Остър холецистит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив	Пруритус Екхимоза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора Пирексия Раздразнимост	
Изследвания	Понижена концентрация на бикарбонати	Намалено тегло Повишена креатин фосфокиназа в кръвта Повишена аланин аминотрансфераза Повишена аспартат аминотрансфераза	Отклонения при анализа на урината

† MedDRA версия 13.1



Допълнителна информация относно специални популации

Старческа възраст

Обобщен анализ на данните за безопасност при 95 пациенти в старческа възраст показва относително по-висока честота на съобщаване на периферен оток и пруритус в сравнение с популацията възрастни пациенти.

Прегледът на постмаркетинговите данни показва, че при пациентите на и над 65-годишна възраст се съобщават с по-висока честота, отколкото при общата популация, следните събития: синдром на Stevens-Johnson (SJS) и синдром на лекарство-индуцирана свръхчувствителност (DIHS).

Педиатрична популация

Профилът на зонизамид относно проявата на нежелани събития при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години в плацебо-контролирани клинични проучвания е сравним с този при възрастни. Сред 465 пациенти в педиатричната база данни за безопасност (включваща още 67 пациенти от фазата на продължение на контролираното клинично изпитване) са отчетени 7 смъртни случая (1,5%; 14,6/1 000 пациенто-години): 2 случая на епилептичен статус, от които единият е свързан с голяма загуба на тегло (10% в рамките на 3 месеца) при пациент с тегло под нормата и последваща неспособност да приема лекарства; 1 случай на нараняване на главата/хематом и 4 смъртни случая при пациенти с предшестващ функционален неврологичен дефицит по различни причини (2 случая на индуциран от пневмония сепсис/органна недостатъчност, 1 внезапна необяснима смърт при епилепсия (SUDEP) и 1 нараняване на главата). Общо 70,4% от педиатричните пациенти, които са приемали зонизамид в контролираното проучване или неговото открито продължение, са имали поне едно възникнало при лечението измерване на бикарбонати под 22 mmol/l. Продължителността на измерванията на понижени бикарбонати също е голяма (средно 188 дни).

Обобщен анализ на данните за безопасност при 420 педиатрични пациенти (183 пациенти на възраст от 6 до 11 години и 237 пациенти на възраст от 12 до 16 години със средна продължителност на експозиция приблизително 12 месеца) показва относително по-висока честота на съобщаване на пневмония, дехидратация, намалено потене, абнормни чернодробни функционални тестове, възпаление на средното ухо (otitis media), фарингит, синусит и инфекция на горните дихателни пътища, кашлица, епистаксис и ринит, коремна болка, повръщане, обрив и екзема, и фебрилитет в сравнение с популацията от възрастни (особено при пациентите на възраст под 12 години), а с ниска честота, амнезия, повишен креатинин, лимфаденопатия и тромбоцитопения. Честотата на понижаване на телесното тегло с 10% или повече е била 10,7% (вж. точка 4.4). В някои случаи на намаляване на теглото има забавяне в прехода към следващия етап на Танър и при съзряването на костите.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8,
1303 София,
тел.: +35928903417,
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Има случаи на случайно и умишлено предозиране при възрастни и педиатрични пациенти. В някои случаи предозирането е било асимптоматично, особено когато веднага е предизвикано повръщане или промивка. В други случаи предозирането е било последвано от поява на



симптоми като сомнолентност, гадене, гастрит, нистагъм, миоклонус, кома, брадикардия, намалена бъбречна функция, хипотензия и респираторна депресия.

Документирана е много висока плазмена концентрация от 100,1 µg/ml зонизамид, приблизително 31 часа след като пациент е приел свръхдоза зонизамид и клоназепам. Пациентът е изпаднал в коматозно състояние и е бил с респираторна депресия, но е възстановил съзнанието си пет дни по-късно без никакви последствия.

Лечение

Липсват специфични антидоти при предозиране със Зокап. При съмнения за скорошно предозиране може да са показани изпразване на стомаха чрез стомашна промивка или предизвикване на повръщане, с обичайните предпазни мерки за защита на дихателните пътища. Показани са общи поддържащи мерки, включително често проследяване на жизнените показатели и внимателно наблюдение. Зонизамид има дълъг елиминационен полуживот, така че ефектите му могат да персистират. Въпреки че не е официално проучвана за лечение на предозирането, хемодиализата е понижила плазмените концентрации на зонизамид при един пациент с намалена бъбречна функция и може да се обмисли като лечение при предозиране, ако е клинично показана.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиепилептични лекарства, други антиепилептични лекарства, АТС код: N03AX15

Зонизамид е бензизоксазолово производно. Той е антиепилептично лекарство със слаба карбоанхидразна активност *in vitro*. Той не е химически сроден с останалите антиепилептични средства.

Механизъм на действие

Механизмът на действие на зонизамид не е напълно изяснен, но той изглежда действа на волтаж-зависимите натриеви и калциеви канали, като така прекъсва синхронизираната невронна възбужда, намалявайки разпространението на електрическите разряди и прекъсвайки последващата епилептична активност. Зонизамид също има модулиращ ефект върху ГАМК-медираното невронно инхибиране.

Фармакодинамични ефекти

Антиконвулсивното действие на зонизамид е оценено в различни модели при няколко животински видове с индуцирани или вродени гърчове. При изследваните модели, зонизамид изглежда действа като широкоспектърно антиепилептично средство. Зонизамид предотвратява появата на максимални електрошокови гърчове и ограничава разпространението на гърчовете, включително разпространението им от кората към подкоровите структури и потиска активността на епилептогенното огнище. За разлика от фенитоин и карбамазепин обаче зонизамид действа избирателно по отношение на гърчовете, произхождащи от кората.

Клинична ефикасност и безопасност

Монотерапия при парциални гърчове, със или без вторична генерализация

Ефикасността на зонизамид като монотерапия е установена в едно двойно-сляпо, паралелно групово, неинфериорно сравнително проучване с карбамазепин с удължено освобождаване (PR) при 583 възрастни пациенти с новодиагностицирани парциални гърчове със или без вторични генерализирани тонично-клонични гърчове. Пациентите са рандомизирани да приемат карбамазепин и зонизамид и са лекувани в продължение на максимум 24 месеца в зависимост от терапевтичния отговор. Дозата е титрирана до първоначалната таргетна доза от



600 mg карбамазепин или 300 mg зонизамид. Дозата при пациенти, получили гърч, е титрирана до следващата таргетна доза, т.е. 800 mg карбамазепин или 400 mg зонизамид. При пациенти, получили отново гърч, дозата е титрирана до максималната таргетна доза от 1200 mg карбамазепин или 500 mg зонизамид. Пациенти, които са без гърчове в продължение на 26 седмици при таргетна доза, продължават при тази доза за още 26 седмици. Основните резултати от това проучване са представени в следващата таблица:

Таблица 6 Резултати за ефикасност от проучването на монотерапия 310

	Зонизамид	Карбамазепин	Разлика	ДИ_{95%}
п (ITT популация)	281	300		
Шест месеца без поява на гърчове				
PP популация*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2%; 3,1%
ITT популация	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6%; 1,4%
≤ 4 гърча през 3-месечния изходен период	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7%; 3,7%
> 4 гърча през 3-месечния изходен период	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5%; 5,6%
Дванадесет месеца без поява на гърчове				
PP популация	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2%; 1,5%
ITT популация	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1%; 0,7%
≤ 4 гърча през 3-месечния изходен период	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7%; 1,3%
> 4 гърча през 3-месечния изходен период	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9%; 17,4%
Подвид на гърчовете (6 месеца без поява на гърчове-PP популация)				
Всички парциални	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2%; 0,0%
Прости парциални	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0%; 14,7%
Комплексни парциални	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3%; -5,9%
Всички генерализирани тонично-клонични	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5%; 6,0%
Вторични тонично-клонични	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4%; 7,1%
Генерализирани тонично-клонични	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1%; 10,5%

PP = Популация според протокола; ITT = Популацията на всички рандомизирани участници

*Първична крайна точка

Допълнителна терапия при лечението на парциални гърчове, със или без вторична генерализация при възрастни

При възрастни, ефикасността на зонизамид е доказана в 4 двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания с продължителност до 24 седмици при дозиране веднъж или два пъти дневно. Тези проучвания показват, че средното намаляване на честотата на парциалните гърчове е свързано с дозата на зонизамид, с продължителна ефикасност при дози от 300-500 mg на ден.



Педиатрична популация

Допълнителна терапия при лечението на парциални гърчове, със или без вторична генерализация, при юноши и деца (на възраст 6 и повече години)

При педиатрични пациенти (на възраст 6 и повече години), ефикасността на зонизамид е доказана в двойнослепо, плацебо-контролирано проучване, включващо 207 пациенти, с продължителност на лечението до 24 седмици. Намаление с 50% или повече спрямо изходното ниво на честотата на припадъците по време на 12-седмичния период при установена доза, се наблюдава при 50% от лекуваните със зонизамид пациенти и 31% от пациентите приемали плацебо.

Установените в педиатричните проучвания, специфични проблеми, свързани с безопасността са: понижен апетит и загуба на тегло, понижени нива на бикарбонатите, повишен риск от бъбречни камъни и дехидратация. Всички тези ефекти и особено загубата на тегло могат да имат вредни последици за растежа и развитието и могат да доведат до общо влошаване на здравето. Като цяло данните за ефектите върху растежа и развитието в дългосрочен план са ограничени.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Зонизамид се абсорбира почти изцяло след перорално приложение, достигайки обикновено пикови серумни или плазмени концентрации в рамките на 2 до 5 часа след приема. Счита се, че метаболизмът при първо преминаване е незначителен. Абсолютната бионаличност се изчислява на приблизително 100%. Пероралната бионаличност не се повлиява от храната, въпреки че достигането до пикови плазмени и серумни концентрации може да е забавено.

Стойностите на AUC и C_{max} на зонизамид се повишават почти линейно след еднократна доза в дозовия интервал от 100-800 mg и след многократно приложение в дозовия интервал от 100-400 mg веднъж дневно. Повишението при стационарно състояние е било малко по-високо от очакваното въз основа на дозата, вероятно поради насищането на свързване на зонизамид с еритроцитите. Стационарно състояние се достига в рамките на 13 дни. В сравнение с еднократното дозиране, настъпва малко по-голямо от очакваното кумулиране.

Разпределение

Зонизамид се свързва 40 - 50% с човешките плазмени протеини, като *in vitro* проучванията показват, че това не се повлиява от наличието на различни антиепилептични лекарствени продукти (т.е. фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин и натриев валпроат). Привидният обем на разпределение е около 1,1 – 1,7 l/kg при възрастни, което показва, че зонизамид се разпределя в голяма степен в тъканите. Съотношението еритроцити/плазма е около 15 при ниски концентрации и около 3 при по-високи концентрации.

Биотрансформация

Зонизамид се метаболизира основно чрез редуктивно разцепване на бензизоксазоловия пръстен на основното вещество от CYP3A4 до образуване на 2-сулфамоилацетилфенол (SMAP) и също чрез N-ацетилиране. Основното вещество и SMAP могат допълнително да се глюкуронират. Метаболитите, които не могат да се открият в плазмата, нямат антиконвулсивно действие. Липсват доказателства, че зонизамид индуцира собствения си метаболизъм.

Елиминиране

Средният клирънс на зонизамид в стационарно състояние след перорално приложение е около 0,70 l/час, а терминалният елиминационен полуживот е около 60 часа при липсата на CYP3A4 индуктори. Елиминационният полуживот е независим от дозата и не се повлиява от повторно приложение. Флуктуациите в серумните или плазмените концентрации в дозовия интервал са малки (< 30%). Основният път на екскреция на метаболитите на зонизамид и непромененото



лекарство е чрез урината. Бъбречният клирънс на непроменения зонизамид е относително нисък (приблизително 3,5 ml/min). Около 15 – 30% от дозата се елиминира непроменена.

Линейност/нелинейност

Експозицията на зонизамид нараства с времето до достигане на равновесно състояние след приблизително 8 седмици. При сравнение на едно и също дозово ниво, лицата с по-голяма обща телесна маса изглежда имат по-ниски равновесни серумни концентрации, но този ефект изглежда е сравнително слаб. Възрастта (≥ 12 години) и полът, след преизчисляване спрямо телесното тегло, нямат изразен ефект върху експозицията на зонизамид при пациенти с епилепсия при стационарно състояние на дозиране. Няма нужда от коригиране на дозата на антиепилептичните лекарства (АЕЛ), включително СУРЗА4 индукторите.

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Зонизамид понижава 28-дневната средна честота на припадъците и понижението е пропорционално (log-linear) на средната концентрация на зонизамид.

Специални групи пациенти

При лица с бъбречно увреждане, бъбречният клирънс при еднократни дози зонизамид е положително свързан с креатининовия клирънс. Плазмената AUC на зонизамид се повишава с 35% при лица с креатининов клирънс <20 ml/min (вж. също точка 4.2).

Пациенти с увредена чернодробна функция: Фармакокинетиката на зонизамид при пациентите с увредена чернодробна функция не е достатъчно проучена.

Старческа възраст: Не се наблюдават клинично значими разлики във фармакокинетиката между млади хора (на възраст 21-40 години) и хора в старческа възраст (65-75 години).

Деца и юноши (5-18 години): Ограничените данни показват, че фармакокинетиката при деца и юноши при дози в стационарно състояние от 1, 7 или 12 mg/kg дневно в разделени приеми, е подобна с тази, наблюдавана при възрастни, след преизчисляване спрямо телесното тегло.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Резултатите, които не са наблюдавани в клинични проучвания, но са наблюдавани при кучета при нива на експозиция, сходни с клиничната употреба, са чернодробни промени (уголемяване, тъмнокафяв цвят, слабо уголемяване на хепатоцитите с концентрични ламеларни телца в цитоплазмата и вакуолизация на цитоплазмата), свързани с повишен метаболизъм.

Зонизамид не е генотоксичен и няма канцерогенен потенциал.

Зонизамид предизвиква патологични промени в развитието при мишки, плъхове и кучета, и ембрионална смърт при маймуни, когато се прилага през периода на органогенезата в дози и при нива в плазмата на майката, подобни или по-ниски от терапевтичните концентрации при хора.

В едно проучване за перорална токсичност с многократни дози при ювенилни плъхове при нива на експозиция, подобни на наблюдаваните при педиатрични пациенти с максималната препоръчителна доза, се наблюдават понижение на телесното тегло и промени в показателите на бъбречната хистопатология и клиничната патология, и промени в поведението. Смята се, че промените в показателите на бъбречната хистопатология и клиничната патология са свързани с инхибирането на карбоанхидразата от зонизамид. Ефектите при това дозово ниво са обратими в периода на възстановяване. При по-високи дозови нива (2-3 пъти системна експозиция в сравнение с лечебната експозиция) бъбречните хистопатологични ефекти са по-тежки и само отчасти обратими. Повечето нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при ювенилни плъхове, са подобни на констатираните в проучвания за токсичност с многократни дози на зонизамид при възрастни плъхове, но хиалинни капки в бъбречните канали и преходна



хиперплазия се наблюдават единствено в ювенилното проучване. При тези по-високи дози, ювенилните плъхове показват негативно влияние върху растежа, обучението и развитието. Смята се, че тези ефекти вероятно са свързани с пониженото телесно тегло и засилените фармакологични ефекти на зонизамид при максимална поносима доза.

При плъхове се наблюдават намален брой жълти тела и места на имплантиране, при нива на експозиция, еквивалентни на максималната терапевтична доза при хора. Нередовни естрални цикли и намален брой живи фетуси са наблюдавани при три пъти по-високи нива на експозиция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Микрокристална целулоза

Натриев лаурилсулфат

Хидрогенирано растително масло

Състав на капсулата

25 mg твърди капсули

Желатин

Титанов диоксид (E171)

50 mg твърди капсули

Желатин

Железен оксид, черен (E172)

Титанов диоксид (E171)

100 mg твърди капсули

Желатин

Хинолиново жълто (E104)

Еритрозин (E127)

Титанов диоксид (E171)

Печатно мастило

Шеллак (E 904)

Калиев хидроксид

Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PVC/PVDC/алуминиево фолио или блистери от PVC/Aclar/алуминиево фолио.



Опаковки включващи 14, 28, 56, 84, 98 и 196 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Маkpharm d.o.o.
Trnjanska cesta 37/1
10000 Zagreb
Хърватия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Зокап 25 mg твърди капсули - Рег. № 20230140
Зокап 50 mg твърди капсули - Рег. № 20230141
Зокап 100 mg твърди капсули - Рег. № 20230142

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване на трите лекарствени продукта: 28.06.2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2023

