

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EXCEGRAN® 100 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir kapsülde 100 mg zonisamid içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum lauril sülfat 0,75 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

EXCEGRAN®,

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

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.

Tedavinin sonlandırılması

EXCEGRAN tedavisi 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.

Pediyatrik hastalar (6 yaş ve üstü):

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	Titrasyon Fazı		Olağan İdame Dozu	
Adjuvan tedavi - CYP3A4-indükleyen ajanlarla (Bkz. Bölüm 4.5)	Hafta 1	Hafta 2’den 8’e	Kilosu 20 ila 55 kg arasında olan hastalar^a	Kilosu > 55 kg olan hastalar
	1 mg/kg/gün (günde 1 defa)	Haftalık aralar ile 1mg/kg arttırın	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 1mg/kg’lık artışlarla iki haftalık aralar ile arttırın	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 değiştiğinde doz gözden geçirilmelidir. Doz rejimi 6-8 mg/kg/gün olup maksimum günlük doz 500mg’dır.

Tedavinin sonlandırılması

EXCEGRAN tedavisi kademeli olarak sonlandırılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). Pediyatrik hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, doz titrasyonu 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	20 – 50 mg/gün*
29-41 kg	50-75 mg/gün*
42 – 55 kg	100 mg/gün*
>55 kg	100mg/gün*

*Bütün dozlar günde bir defa alınır.

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda EXCEGRAN kullanımı üzerinde sınırlı bilgi olduğundan, bu hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır ve EXCEGRAN dozunun daha 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:

EXCEGRAN'ın 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. Dolayısıyla vücut ağırlığı 20 kg'ın altında olup 6 yaş ve üstü çocukların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3.Kontrendikasyonlar

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

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Açıklanamayan döküntü

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

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

İlacın kesilmesine bağlı nöbetler

Mevcut klinik uygulamalar doğrultusunda, tedavi sonlandırıldığında oluşabilecek nöbet olasılığını azaltmak için, epilepsi hastalarında EXCEGRAN tedavisinin sonlandırılması kademeli şekilde doz azaltılarak gerçekleştirilmelidir.

EXCEGRAN'ın ek tedavi olarak kullanımıyla nöbetlerin kontrol altına alındığı vakalarda EXCEGRAN monoterapisine geçmek için, birlikte kullanılan ilaçların kesilmesi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, eş zamanlı kullanılan antiepileptik ilaçlar dikkatli kesilmelidir.

Sulfonamid reaksiyonları

EXCEGRAN, bir sulfonamid grubu içeren bir benzisoksazol türevidir. Sülfonamid 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 miyopi ve sekonder kapalı açılı glokom

Zonisamid kullanan yetişkin ve pediatrik hastalarda sekonder kapalı açılı glokom ile ilişkili akut miyopiden oluşan bir sendrom bildirilmiştir. Semptomlar arasında görme keskinliğinde ani düşme ve/veya göz ağrısı bulunmaktadır. Göze ilişkin bulgular arasında miyopi, ön kamarada sığlaşma, ve gözde kanlanma (kızamıklık) ve göz içi basıncında yükselme sayılabilir. Bu sendrom, sekonder kapalı açılı glokomlu, lens ve irisin öne kaymasıyla sonuçlanan suprasiliyer sıvı toplanması ile ilişkilendirilebilir. Semptomlar tedavi başladıktan sonra saatler ila haftalar içinde ortaya çıkabilir. Tedavi, tedavi eden hekimin kararı ile mümkün olduğunca çabuk zonisamidin kesilmesi ve göz içi basıncının azaltılması için uygun önlemlerin alınmasıdır. Herhangi bir nedene bağlı olarak yükselen göz içi basıncı, tedavi edilmediği takdirde, kalıcı görme kaybı dahil ciddi sekillere yol açabilir. Göz bozukluğu hikayesi olan hastalarda zonisamid ile tedavide dikkatli olunmalıdır.

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 EXCEGRAN ile risk artışı potansiyelini dışlayamaz.

Bu nedenle EXCEGRAN 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 nefrolitiyazise yatkınlığı olan hastalar olmak üzere, bazı hastalar böbrek taşı oluşumu ve renal kolik, böbrek ya da yan ağrısı gibi bu durumla ilişkili belirti ve semptomlar açısından daha yüksek risk altında olabilirler. Nefrolitiyazis kronik böbrek hasarına neden olabilir. Nefrolitiyazis risk faktörleri, böbrek taşı öyküsü, nefrolitiyazis ve hiperkalsüri aile öyküsünü içerir. Zonisamid tedavisi sırasında taş oluşumunun öngörülmesinde bu risk faktörlerinin hiçbiri güvenilir bir faktör değildir.

Buna ek olarak nefrolitiyazis ile ilişkilendirilmiş başka ilaçları alan hastalar daha yüksek risk altında olabilir. Özellikle yatkınlaştırıcı risk faktörleri olanlarda sıvı alımı ve idrar çıkışının artırılması taş oluşması riskini azaltabilir.

Metabolik Asidoz

Hiperkloremik, anyon açığı olmayan, metabolik asidoz (kronik solunumsal alkaloz olmaksızın serum bikarbonat seviyesinin normal referans seviyesinin altına düşmesi) EXCEGRAN tedavisi ile ilişkilendirilmiştir. Bu metabolik asidoza zonisamidin karbonik anhidraz üzerindeki inhibitör etkisine bağlı oluşan renal bikarbonat kaybı sebep olmaktadır. Pazarlama sonrası dönemde ve plasebo kontrollü klinik çalışmalarda EXCEGRAN 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 artırabilecek koşullar altında bulunan hastalarda, metabolik asidozun advers sonuçları açısından yüksek riskte olan hastalarda ve metabolik asidoz düşündüren 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 (terapötik dozun kademeli olarak kesilmesi ya da azaltılması) değerlendirilmelidir. Asidoza rağmen hastalarda zonisamid tedavisinin sürdürülmesine karar verilirse, alkali tedavi düşünülmelidir.

Meabolik asidozun hiperamonyemiye neden olma potansiyeli bulunmaktadır; zonisamid tedavisi sırasında ensefalopati ile birlikte veya ensefalopati olmaksızın hiperamonyemi bildirilmiştir. Hiperamonyemi riski, eşzamanlı olarak hiperamonyemiye neden olabilecek başka ilaçlar (örneğin valproat) kullanan hastalarda veya altta yatan bir üre siklusu bozukluğu olan ya da hepatik mitokondrial aktivitesi azalmış olan hastalarda daha yüksek olabilir. Zonisamid tedavisi sırasında açıklanamayan letarji veya mental durum değişiklikleri gelişen hastalarda, hiperamonyemik ensefalopatinin değerlendirilmesi ve amonyak seviyelerinin ölçülmesi tavsiye edilir.

Farmakodinamik etkileşimi dışlamak için yeterli veri olmadığından, EXCEGRAN eş zamanlı topiramat ya da asetazolamid gibi karbonik anhidraz inhibitörü kullanan hastalarda dikkatli

kullanılmalıdır (Bakınız Bölüm 4.4 Pediyatrik popülasyon, Bölüm 4.5).

Sıcak çarpması

Çoğunlukla pediyatrik hastalarda olmak üzere terlemede azalma ve vücut ısısında artış vakaları bildirilmiştir. EXCEGRAN, 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 Pediyatrik popülasyon)

Pankreatit

EXCEGRAN 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 EXCEGRAN tedavisinin kesilmesinin düşünülmesi ve uygun tedaviye başlanması önerilir.

Rabdomiyoliz

EXCEGRAN 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, EXCEGRAN tedavisinin kesilmesinin düşünülmesi ve uygun tedaviye başlanması önerilir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar EXCEGRAN tedavisi süresince ve tedavinin sonlandırılmasından sonraki 1 ay boyunca uygun bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır (Bkz. Bölüm 4.6). Kesin olarak gerekli olmadığı ve potansiyel yararı fetus açısından var olan riske ağır basmadığı sürece EXCEGRAN etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara zonisamidin fetus üzerindeki olası etkilerine ilişkin uzman önerileri sunulmalı ve tedaviye başlamadan önce olası yararlarla karşılaştırmalı olarak var olan riskler hastayla tartışılmalıdır. Hamilelik planlayan kadınlar doktorları ile bir araya gelerek EXCEGRAN tedavisini yeniden değerlendirmeli ve diğer terapötik seçenekleri dikkate almalıdır. Hastalarına EXCEGRAN tedavisi uygulayan uzmanlar, hastalarının uygun etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları gerektiği konusunda tam olarak bilgilendirildiklerinden emin olmadır ve hastanın bireysel klinik durumu doğrultusunda oral kontraseptiflerin, veya oral kontraseptiflerin dozlarının uygun olup olmadığını değerlendirirken klinik muhakemede bulunmalıdır.

Vücut ağırlığı

EXCEGRAN 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 EXCEGRAN tedavisinin sonlandırılması düşünülebilir. Çocuklarda kilo kaybı potansiyel olarak daha ciddi bir sorundur (Bakınız Bölüm 4.4 Pediyatrik popülasyon)

Pediyatrik popölasyon: 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

EXCEGRAN 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.

EXCEGRAN 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 (topiramet ve asetazolamid gibi) ve antikolinerjik ilaçlar (klomipramin, hidroksizin, 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 ölümlle 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, EXCEGRAN tedavisinin sonlandırılması düşünülmelidir.

EXCEGRAN, pediyatrik 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 pediyatrik hastalar için EXCEGRAN 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 taktirde EXCEGRAN tedavisi sonlandırılmalıdır.

20kg'dan daha az bir vücut ağırlığına sahip olan hastalardaki klinik çalışmalardan elde edilen veriler sınırlıdır. Bu nedenle 6 yaş ve üzerinde olup 20kg'dan daha az vücut ağırlığına sahip olan çocuklar dikkatli tedavi edilmelidir. Pediyatrik 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.

EXCEGRAN, pediyatrik hastalarda topiramat 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 hiçbirisi 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, EXCEGRAN tedavisi sonlandırılmalıdır.

Karaciğer bozukluğu

Pediyatrik ve ergen hastalarda, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama-glutamilttransferaz (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 EXCEGRAN tedavisinin sonlandırılması düşünülmelidir.

Bilişsel fonksiyon

Epilepsi hastalarındaki bilişsel bozukluk, altta yatan patoloji ve/veya antiepileptik tedavi ile ilişkilendirilmiştir. Pediatrik 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

EXCEGRAN’ın 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 EXCEGRAN’ın, karbamazepin, fenitoin, etinilestradiol ve despiramin ile *in vivo* gösterildiği gibi, sitokrom P450 aracılığıyla diğer ilaçların farmakokinetiğini etkilemesi beklenmez.

EXCEGRAN’ın diğer tıbbi ürünleri etkileme potansiyeli

Antiepileptik ilaçlar

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

Oral kontraseptifler

Sağlıklı gönüllülerde yürütülen klinik çalışmalarda, EXCEGRAN 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, EXCEGRAN yetişkin hastalarda topiramet ve asetazolamid gibi karbonik anhidraz inhibitörleri ile eş zamanlı kullanılırken dikkatli olunmalıdır (Bakınız. Bölüm 4.4).

EXCEGRAN pediatrik hastalarda topiramet ve asetazolamid gibi diğer karbonik anhidraz inhibitörleri ile birlikte eş zamanlı kullanılmamalıdır (Bakınız Bölüm 4.4 pediatrik 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.

EXCEGRAN'ı etkileyebilecek potansiyel tıbbi ürün etkileşimleri

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

Zonisamid kısmen CYP3A4 (redüktif ayrılma), N-asetil-transferaz ve glukuronik asit konjugasyonu 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 EXCEGRAN 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 EXCEGRAN dozunun ayarlanması gerekebilir. Rifampisin güçlü bir CYP3A4 indükleyicidir. Eş zamanlı kullanım gerektiğinde hasta yakından gözlenmeli ve EXCEGRAN ve diğer CYP3A4 substratlarının dozları gerektiği şekilde düzenlenmelidir.

- CYP3A4 inhibisyonu: Klinik verilere göre, bilinen spesifik 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 EXCEGRAN dozunda değişiklik gerekmecektir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Kesin olarak gerekli olmadığı ve potansiyel yararı fetus açısından var olan riske ağır basmadığı sürece EXCEGRAN etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli bulunana kadınlarda kullanılmamalıdır. Zonisamid tedavisi gören çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara uzman doktor bilgilendirmesi sunulmalıdır. Hamilelik planlayan kadınlar doktorları ile bir araya gelerek EXCEGRAN tedavisini yeniden değerlendirmeli ve diğer terapötik seçenekleri dikkate almalıdır.

Tüm antepileptiklerde olduğu gibi, kadınlar ve doğmamış çocukları için ciddi sonuçları olabilen beklenmedik ani nöbetlere sebep olabileceğinden, zonisamid tedavisinin ani sonlandırılmasından kaçınılmalıdır. Bir antiepileptik tıbbi ürünle tedavi edilen annelerin bebeklerinde doğum kusuru riski 2 ila 3 kat artmaktadır. En sık bildirilenler yarı dudak, kardiyovasküler malformasyonlar ve nöral tüp defektidir. Çoklu antiepileptik tıbbi ürünlerle tedavi, konjenital malformasyonlarda monoterapiye göre daha yüksek bir risk ile ilişkili olabilir.

Hastalarına EXCEGRAN tedavisi uygulayan uzmanlar, hastalarının uygun etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları gerektiği konusunda tam olarak bilgilendirildiklerinden emin olmadır ve hastanın bireysel klinik durumu doğrultusunda oral kontraseptiflerin, veya oral kontraseptiflerin dozlarının uygun olup olmadığını değerlendirirken klinik muhakemede bulunmalıdır.

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.

Kesin olarak gerekli olmadığı ve potansiyel yararı fetus açısından var olan riske ağır basmadığı sürece zonisamid gebelik boyunca kullanılmamalıdır. Hamilelik sırasında EXCEGRAN reçete edilmişse, hastalar fetüs üzerindeki potansiyel zarara ilişkin tam olarak bilgilendirilmeli ve dikkatli takiple birlikte en düşük etkili dozun kullanılması önerilmelidir.

Bir ruhsat çalışmasına ait veriler, düşük doğum ağırlığında, prematüre veya gebelik yaşına göre küçük doğan bebeklerin oranında bir artışa işaret etmektedir. Lamotrijin monoterapi tedavisi alan annelerle karşılaştırıldığında, düşük doğum ağırlığında yaklaşık %5'den %8'e, prematüre doğumda yaklaşık %8'den %10'a ve gebelik yaşına göre küçük doğumda yaklaşık %7'den %12'ye artış söz konusudur.

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/ Fertilite

Zonisamidin insan fertilitesi üzerindeki etkilerine ilişkin klinik veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalar fertilite parametrelerinde değişiklikler göstermiştir (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

EXCEGRAN klinik çalışmalarda en az 1200 hastaya uygulanmıştır; bu hastalardan en 400'ü en az bir yıl EXCEGRAN 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 anoreksidir. Zonisamid ile uzatılmış salınlı 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 EXCEGRAN ile ilişkili olarak saptanan advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi gösterilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$) ve çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor: eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Ekimoz

Çok seyrek: Agranülositoz, aplastik anemi, lökositoz, lökopeni, lenfadenopati, pansitopeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Hipersensitivite

Çok seyrek: İlaç ilişkili hipersensitivite sendromu, eozinofili ile ilaç döküntüsü ve sistemik semptomlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Anoreksi

Yaygın olmayan: Hipokalemi

Çok seyrek: Metabolik asidoz, renal tübüler asidoz

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın: Ajitasyon, iritabilite, konfüzyon hali, depresyon

Yaygın: Duygulanım değişikliği, anksiyete, uykusuzluk, psikotik bozukluk

Yaygın olmayan: Kızgınlık, saldırganlık, intihar düşüncesi, intihar girişimi

Çok seyrek: Halüsinasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Ataksi, baş dönmesi, bellek bozukluğu, somnolans

Yaygın: Bradifreni, dikkat bozukluğu, nistagmus, parestezi, konuşma bozukluğu, tremor

Yaygın olmayan: Konvülziyon

Çok seyrek: Amnezi, koma, Grand mal nöbet, miyastenik sendrom, nöroleptik malign sendrom, status epileptikus

Göz hastalıkları

Çok yaygın: Diplopi

Çok seyrek: Kapalı açılı glokom, göz ağrısı, miyopi, bulanık görme, görme keskinliğinde azalma

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: Dispne, pnömoni aspirasyonu, solunum bozukluğu, hipersensitivite tipi pnömoni

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Abdominal ağrı, konstipasyon, diyare, dispepsi, bulantı

Yaygın olmayan: Kusma

Çok seyrek: Pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Kolesistit, kolelitiyazis

Çok seyrek: Hepatosellüler hasar

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, kaşıntı, saç dökülmesi

Çok seyrek: Anhidroz, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok seyrek: Rabdomiyoliz

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın: Nefrolitiazis

Yaygın olmayan: İdrar yollarında taş

Çok seyrek: Hidronefroz, renal yetmezlik, idrar bozuklukları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk, grip benzeri hastalık, ateş, periferik ödem

Araştırmalar

Çok yaygın: Bikarbonat düzeyinde azalma

Yaygın: Kilo kaybı

Çok seyrek: Kanda kreatinin fosfokinaz artışı, kanda kreatinin artışı, kanda üre artışı, anormal karaciğer fonksiyon testleri

Yaralanma ve zehirlenme

Çok seyrek: Sıcak çarpması

Bunların yanı sıra, EXCEGRAN kullanan epilepsi hastalarında izole açıklanamayan ani ölüm (SUDEP) olguları bildirilmiştir.

Aşağıda zonisamid ile uzatılmış salınımlı karbamazepinin karşılaştırıldığı randomize, kontrollü monoterapi çalışmasında bildirilen advers reaksiyonlar sıralanmıştır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: İdrar yolu enfeksiyonu, pnömoni

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Lökopeni, trombositopeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: İştah kaybı

Yaygın olmayan: Hipokalemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Ajitasyon, depresyon, uykusuzluk, mizaç değişiklikleri, anksiyete

Yaygın olmayan: Konfüzyon, akut psikoz, saldırganlık, intihar düşüncesi, halüsinasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Ataksi, baş dönmesi, bellek bozukluğu, somnolans, bradifreni, dikkat bozukluğu, parestezi

Yaygın olmayan: Nistagmus, konuşma bozukluğu, tremor, konvülziyon

Göz hastalıkları

Yaygın: Diplopi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Solunum bozukluğu

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Konstipasyon, diyare, dispepsi, bulantı, kusma

Yaygın olmayan: Abdominal ağrı

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Akut kolesistit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Yaygın olmayan: Kaşıntı, ekimoz

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk, ateş, sinirlilik

Araştırmalar

Çok yaygın: Bikarbonat düzeyinde azalma

Yaygın: Kilo kaybı, kanda kreatinin fosfokinaz artışı, alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı

Yaygın olmayan: Anormal idrar bulguları

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 güvenlik 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/hematom 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 pediatrik hastaların %70,4'ünün tedavi sırasındaki bikarbonat ölçümü en az bir defa 22 mmol/L altında bulunmuştur. Bikarbonat düzeyi düşüklüğünün süresi de uzundur (medyan 188 gün).

420 pediatrik 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 ve 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 pediatrik 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 EXCEGRAN 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 etkileri kalıcı olabilir. Doz aşımı tedavisinde resmi olarak çalışılmamış olsa da, renal fonksiyonu azalmış bir hastada

hemodiyaliz zonisamidin plazma konsantrasyonlarını azaltmıştır, klinik olarak uygun olduğunda doz aşımının tedavisi için değerlendirilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler, diğer antiepileptikler
ATC kodu: N03A X15

Zonisamid bir benzisoksazol türevidir. *İn-vitro* karbonik anhidraz aktivitesi zayıf bir antiepileptik ilaçtır. Zonisamid, kimyasal yapı olarak diğer antiepileptik ilaçlara benzemez.

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

Zonisamid monoterapisinin etkililiği, yeni tanı konulmuş sekonder jeneralize tonik klonik nöbetleri olan veya olmayan parsiyel nöbetleri bulunan 583 yetişkin hastanın dahil olduğu, uzatılmış salım karbamazepine karşı çift kör, paralel grup, benzer etkililik karşılaştırmasında değerlendirilmiştir. Gönüllüler verilen yanıtı dayanarak 24 aylık bir süreye kadar karbamazepin ve zonisamid tedavisine randomize edilmiştir. Gönüllüler başlangıç hedef dozu olan 600 mg karbamazepin veya 300 mg zonisamide titre edilmiştir. Nöbet görülen gönüllüler bir sonraki hedef doz olan 800 mg karbamazepin veya 400 mg zonisamide titre edilmiştir. Sonrasında nöbet görülen gönüllüler en yüksek hedef doz olan 1200 mg karbamazepin veya 500mg zonisamide titre edilmiştir. Hedef doz seviyesinde 26 hafta boyunca nöbet görülmeyen gönüllüler, bir 26 hafta daha aynı doz ile devam etmiştir.

Bu çalışmanın ana sonuçları aşağıdaki tabloda sunulmaktadır:

Tablo 4 Monoterapi Çalışması 310'un etkililik sonuçları

	Zonisamid	Karbamazepin		
n (ITT popülasyonu)	281	300		
Nöbet geçirilmeyen 6 ay			Diff	GA 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 aylık başlangıç periyodu boyunca ≤ 4 nöbet	%71,7	%75,7	%-4,0	%-11,7 ; %3,7
3 aylık başlangıç periyodu boyunca > 4 nöbet	%52,9	%68,9	%-15,9	%-37,5 ; %5,6
Nöbet geçirilmeyen 12 ay				
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 aylık başlangıç periyodu boyunca ≤ 4 nöbet	%57,4	%64,7	%-7,2	%-15,7 ; %1,3
3 aylık başlangıç periyodu boyunca > 4 nöbet	%44,1	%48,9	%-4,8	%-26,9 ; %17,4
Nöbet alt tipi (nöbet geçirilmeyen 6 ay -PP popülasyonu)				
Tüm parsiyel	%76,4	%86,0	%-9,6	%-19,2 ; %0,0
Basit parsiyel	%72,3	%75,0	%-2,7	%-20,0 ; %14,7
Komplike parsiyel	%76,9	%93,0	%-16,1	%-26,3 ; %-5,9
Tüm 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 = Protokole Uygun Popülasyon; ITT = Intention to Treat Population (çalışmaya alınan tüm hastaların popülasyonu)

* Primer sonlanım noktası

Yetişkinlerde sekonder jenerilizasyonu olan veya olmayan parsiyel nöbetlerin tedavisinde adjuvan tedavi

Yetişkinlerde, etkililik EXCEGRAN'ın günde bir ya da iki doz olarak kullanıldığı, maksimum 24 haftalık çift kör, plasebo kontrollü dört çalışmada gösterilmektedir. Bu çalışmalar, parsiyel nöbet sıklığındaki medyan düşüşün EXCEGRAN 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 %50 veya daha fazla azalma, zonisamid ile tedavi gören hastaların %50'sinde ve plasebo uygulanan hastaların %31'inde saptanmıştır.

Pediyatrik çalışmalarda karşılaşılan özel güvenlik 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

Genel özellikler:

Emilim:

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

Zonisamid EAA ve C_{maks} değerleri 100-800 mg arasında tek doz ve 100-400 mg arasında çoklu doz ardından doğrusal olarak artar. Kararlı durumdaki artış muhtemelen 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* çalışmalar bu durumun çeşitli antiepileptik ilaçların varlığından (fenitoin, fenobarbiton, karbamazepin ve sodyum valproat) etkilenmediğini göstermiştir. Erişkinlerde görülen dağılım hacminin yaklaşık 1,1 – 1,7 l/kg olması zonisamidin dokulara yaygın olarak dağıldığını göstermektedir. Eritrosit /plazma oranı düşük konsantrasyonlarda yaklaşık 15, yüksek konsantrasyonlarda yaklaşık 3'tür.

Biyotransformasyon:

Zonisamid esas olarak ana ilacın benzisoksal halkasının CYP3A4 tarafından redüktif ayrılması sonucu 2-sülfamoylasetilfenol (SMAP) oluşması ile ve N-asetilasyon ile metabolize olur. Ana ilaç ve SMAP ek olarak glukuronidasyona uğrar. Plazmada saptanamayan metabolitlerin antikonvülzan aktivitesi bulunmamaktadır. Zonisomidin 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 haftada kararlı duruma ulaşıncaya kadar zonisamid maruziyeti zamanla birlikte 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 indükleyiciler dahil hiçbir antiepileptik ilaçla doz ayarlamasına gerek yoktur.

Farmakokinetik-farmakodinamik ilişkileri

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik popülasyon:

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

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda tek doz zonisamidin renal klerensi 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.

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 karsinogenik potansiyeli yoktur.

Zonisamid farelerde, sıçanlarda ve köpeklerde embriyotoksik ve teratojeniktir (yavru ağırlığında azalma, kardiyak ve majör kan damarı defektlerinde artış, gecikmiş kemikleşme) ve yüksek dozlarda maternal toksisiteye neden olmuştur. Maymunlarda zonisamid, test edilen tüm dozlarda düşük yapma etkisi göstermiştir ve embriyoletalite göz önüne alındığında, maymunlarda teratojenik potansiyeli göz ardı edilemez.

Zonisamid ayrıca gıda tüketiminde azalmaya, maternal ve fetal vücut ağırlığı artışında azalmaya ve fetüste (gebelik ağırlığı için küçük) büyüme parametrelerinde azalmaya neden olur. Embriyotoksisite ile ilişkili plazma konsantrasyonları terapötik aralık içindedir.

Jüvenil sıçanlarda yürütülen oral tekrarlayan doz toksisite çalışmasında, pediatrik hastalarda önerilen maksimum dozda gözlenenlere benzer 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 düşünülmüştür. 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 yürütülen 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 düşünülmüştür.

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

Sodyum lauril sülfat
Mikrokristalin selüloz PH101
Hidrojene bitkisel yağ
Kinolin sarısı
Eritrosin (FDC kırmızı 3)
Titanyum dioksit (E 171)
Jelatin (sığır kaynaklı)
İndigo carmin (FDC Mavi 2)

6.2. Geçimsizlikler

Bu ürün için geçerli değildir.

6.3. Raf Ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Beyaz renkli HDPE şişe içerisinde, 100 kapsüllük ambalajlarda.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.
Osaka, Japonya lisansı ile
Sanofi İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Şişli-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

217/36

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

26.11.2008

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ

-