

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zonegran 25 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține zonisamidă 25 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține ulei vegetal hidrogenat (din boabe de soia) 0,75 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Corp opac de culoare albă și capac opac de culoare albă, inscripționat cu un logo și „ZONEGRAN 25” cu caractere negre.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zonegran este indicat ca:

- monoterapie pentru tratamentul crizelor epileptice parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți cu epilepsie nou diagnosticată (vezi pct. 5.1);
- medicație adjuvantă în tratamentul crizelor epileptice parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze - Adulți

Creșterea treptată a dozelor și doze de întreținere

La pacienții adulți, Zonegran poate fi administrat în monoterapie sau adăugat la tratamentul existent. Doza trebuie crescută treptat în funcție de efectele clinice. În Tabelul 1 sunt prezentate creșterea treptată a dozelor și dozele de întreținere recomandate. Unii pacienți, în special cei care nu utilizau inductori ai CYP3A4, ar putea răspunde la doze mai scăzute.

Întreruperea tratamentului

În cazul întreruperii tratamentului cu Zonegran, este necesară scăderea treptată a dozelor (vezi pct. 4.4). În cadrul studiilor clinice la pacienți adulți, dozele au fost scăzute în trepte de 100 mg la intervale de o săptămână, cu ajustarea concomitentă a dozelor celorlalte medicamente antiepileptice (la nevoie).

Tabelul 1 Adulți – schema recomandată pentru creșterea treptată a dozelor și pentru dozele de întreținere

Schemă de tratament	Faza de creștere treptată a dozei			Doza obișnuită de întreținere
	Săptămâna 1 + 2	Săptămâna 3 + 4	Săptămâna 5 + 6	
Monoterapie – Pacienți adulți nou diagnosticați	100 mg/zi (o dată pe zi)	200 mg/zi (o dată pe zi)	300 mg/zi (o dată pe zi)	300 mg pe zi (o dată pe zi). Dacă este necesară o doză mai mare: se crește doza progresiv, în trepte de 100 mg până la maxim 500 mg la intervale de două săptămâni.
Tratament adjuvant - cu medicamente inductoare ale CYP3A4 (vezi pct. 4.5)	Săptămâna 1 50 mg/zi (divizat în două doze)	Săptămâna 2 100 mg/zi (divizat în două doze)	Săptămâna 3 - 5 Creșteri progresive în trepte de 100 mg la intervale de o săptămână	300 - 500 mg pe zi (o dată pe zi sau divizat în două doze).
- fără medicamente inductoare ale CYP3A4; sau cu insuficiență renală sau hepatică	Săptămâna 1 + 2 50 mg/zi (divizat în două doze)	Săptămâna 3 + 4 100 mg/zi (divizat în două doze)	Săptămâna 5 - 10 Creșteri progresive în trepte de maxim 100 mg la intervale de două săptămâni	300 - 500 mg pe zi (o dată pe zi sau divizat în două doze). Unii pacienți pot răspunde la doze mai mici.

Recomandări generale privind dozele de Zonegran la anumite grupe de pacienți

Copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani și peste)

Creșterea treptată a dozelor și doze de întreținere

Zonegran trebuie să fie adăugat la tratamentul existent pentru pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste. Doza trebuie crescută treptat în funcție de efectele clinice. În Tabelul 2 sunt prezentate creșterea treptată a dozelor și dozele de întreținere recomandate. Unii pacienți, în special cei cărora nu li se administrează medicamente inductoare ale CYP3A4, pot răspunde la doze mai scăzute.

Medicii trebuie să atragă atenția pacienților copii și adolescenți și părinților/apartinătorilor acestora asupra Cardului de avertizare a pacientului (în prospect) referitor la prevenirea șocului caloric (vezi pct. 4.4: Copii și adolescenți).

Tabelul 2 Copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani și peste) – schema recomandată pentru creșterea treptată a dozelor și pentru dozele de întreținere

Schemă de tratament	Faza de creștere treptată a dozei		Doza obișnuită de întreținere	
	Săptămâna 1	Săptămânile 2 până la 8	Pacienți cu greutatea între 20 și 55 kg ^a	Pacienți cu greutatea > 55 kg
Tratament adjuvant - cu medicamente inductoare ale CYP3A4 (vezi pct. 4.5)	1 mg/kg/zi (o dată pe zi)	Creștere la intervale săptămânale, în trepte de 1 mg/kg	6 până la 8 mg/kg/zi (o dată pe zi)	300 - 500 mg/zi (o dată pe zi)
	Săptămâna 1 + 2	Săptămâna ≥ 3	6 până la 8 mg/kg/zi (o dată pe zi)	300 - 500 mg/zi (o dată pe zi)
- fără medicamente inductoare ale CYP3A4	1 mg/kg/zi (o dată pe zi)	Creștere la intervale de două săptămâni, în trepte de 1 mg/kg		

Notă:

- a. Pentru a asigura menținerea dozei terapeutice, greutatea copilului trebuie monitorizată, iar doza revizuită pe măsură ce apar modificări ale greutății până la o greutate de 55 kg. Schema de dozare este de 6-8 mg/kg/zi până la o doză maximă de 500 mg/zi.

Siguranța și eficacitatea Zonegran la copii cu vârsta sub 6 ani sau la cei care cântăresc mai puțin de 20 kg nu au fost încă stabilite.

Datele provenite din studii clinice la pacienți cu o greutate corporală mai mică de 20 kg sunt limitate. Prin urmare, copiii cu vârsta de 6 ani și peste și cu o greutate corporală mai mică de 20 kg trebuie să fie tratați cu atenție.

Nu este întotdeauna posibil să se obțină cu precizie doza calculată cu concentrațiile de capsule de Zonegran disponibile. În aceste cazuri, se recomandă, prin urmare, ca doza totală de Zonegran să fie rotunjită în sus sau în jos la cea mai apropiată doză disponibilă care poate fi obținută cu concentrațiile de capsule de Zonegran disponibile în comerț (25 mg, 50 mg și 100 mg).

Întreruperea tratamentului

În cazul întreruperii tratamentului cu Zonegran, este necesară scăderea treptată a dozelor (vezi pct. 4.4). În cadrul studiilor clinice la pacienți copii și adolescenți, modificarea în sensul scăderii a fost efectuată prin reduceri ale dozei la intervale săptămânale, în trepte de aproximativ 2 mg/kg (adică în conformitate cu programul din Tabelul 3).

Tabelul 3 Copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani și peste) – programul recomandat de scădere treptată a dozei

Greutate	Scădere la intervale săptămânale, în trepte de:
20 – 28 kg	25 până la 50 mg/zi*
29 – 41 kg	50 până la 75 mg/zi*
42 – 55 kg	100 mg/zi*
>55 kg	100 mg/zi*

Notă:

- * Toate dozele se administrează o dată pe zi.

Vârstnici

Inițierea tratamentului la pacienții vârstnici trebuie făcută cu precauție, deoarece informațiile disponibile referitoare la utilizarea Zonegran la această grupă de pacienți sunt limitate. Medicii trebuie, de asemenea, să ia în considerare profilul de siguranță al Zonegran (vezi pct. 4.8).

Pacienți cu insuficiență renală

Tratamentul pacienților cu insuficiență renală trebuie făcut cu precauție, întrucât informațiile disponibile referitoare la utilizarea la acești pacienți sunt limitate și este posibil să fie necesar un ritm mai lent de creștere a dozei de Zonegran. Întrucât zonisamida și metaboliții săi se excretă pe cale renală, tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care dezvoltă insuficiență renală acută sau la care este observată o creștere stabilă, semnificativă din punct de vedere clinic, a creatininei serice.

La pacienții cu insuficiență renală, clearance-ul renal al dozelor unice de zonisamidă s-a corelat în mod pozitiv cu clearance-ul creatininei. ASC plasmatic al zonisamidei a fost crescut cu 35% la pacienții cu valori ale clearance-ului creatininei < 20 ml/min.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică nu a fost studiată. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată trebuie făcut cu precauție și este posibil să fie necesar un ritm mai lent de creștere a dozei de Zonegran.

Mod de administrare

Zonegran capsule se administrează pe cale orală.

Efectul alimentelor

Zonegran poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la sulfonamide.

Zonegran conține ulei vegetal hidrogenat (din boabe de soia). Pacienții nu trebuie să utilizeze acest medicament dacă au alergii la arahide sau soia.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Erupții cutanate inexplicabile

În asociere cu tratamentul cu Zonegran apar erupții cutanate grave, inclusiv cazuri de sindrom Stevens-Johnson.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Zonegran la pacienții care dezvoltă o erupție cutanată a cărei etiologie nu poate fi explicată altfel. Toți pacienții care dezvoltă o erupție cutanată în timpul tratamentului cu Zonegran trebuie să fie supravegheați îndeaproape, cu acordarea unei atenții speciale pacienților cărora li se administrează concomitent medicamente antiepileptice care ar putea induce în mod independent apariția erupțiilor cutanate.

Crize epileptice la întreruperea tratamentului

În conformitate cu practica clinică curentă, întreruperea tratamentului cu Zonegran la pacienții cu epilepsie trebuie realizată printr-o scădere treptată a dozei, în vederea reducerii posibilității apariției crizelor la întreruperea tratamentului. Datele referitoare la întreruperea administrării medicamentelor antiepileptice concomitente, cu scopul de a institui monoterapia cu Zonegran, după obținerea controlului crizelor prin adăugarea Zonegran în schema de tratament, sunt insuficiente. Prin urmare, întreruperea administrării medicamentelor antiepileptice concomitente trebuie efectuată cu precauție.

Reacții la sulfonamidă

Zonegran este un derivat de benzisoxazol, care conține o grupare sulfonamică. Reacțiile adverse grave de tip imun asociate cu medicamentele care conțin o grupare sulfonamică includ erupții cutanate, reacții alergice și tulburări hematologice majore, inclusiv anemie aplastică, care foarte rar poate fi letală.

S-au raportat cazuri izolate de agranulocitoză, trombocitopenie, leucopenie, anemie aplastică, pancitopenie și leucocitoză. Informațiile disponibile nu sunt adecvate pentru evaluarea relației, dacă există vreuna, între doza și durata tratamentului și aceste evenimente.

Miopie acută și glaucom secundar cu unghi închis

Un sindrom care constă în miopie acută asociată cu glaucom secundar cu unghi închis a fost raportat la pacienții adulți, copii și adolescenți cărora li s-a administrat zonisamidă. Simptomele includ debutul acut al scăderii acuității vizuale și/sau durerii oculare. La examenul oftalmologic se pot observa miopie, îngustare a camerei anterioare, precum și hiperemie (înroșire) oculară și presiune intraoculară crescută. Acest sindrom poate fi asociat cu revărsat supraciliar care determină deplasarea anterioară a cristalinului și a irisului, cu glaucom secundar cu unghi închis. Simptomele pot apărea în decurs de ore până la săptămâni de la începerea tratamentului. Tratamentul include întreruperea administrării zonisamidei cât mai rapid posibil, conform opiniei medicului curant, și măsuri adecvate pentru scăderea presiunii intraoculare. Presiunea intraoculară crescută, indiferent de etiologie, lăsată netratată, poate determina sechele grave, incluzând pierderea definitivă a vederii. Se impune precauție în tratamentul pacienților cu antecedente de tulburări oculare cu zonisamidă.

Ideație suicidară și comportament suicidar

La pacienți cărora li s-au administrat medicamente antiepileptice pentru diverse indicații, s-au raportat ideație suicidară și comportament suicidar. O meta-analiză a studiilor clinice randomizate, controlate cu placebo, privind medicamentele antiepileptice, a arătat, de asemenea, un risc ușor crescut de ideație suicidară și comportament suicidar. Mecanismul acestui risc nu este cunoscut, iar datele disponibile nu exclud posibilitatea unui risc crescut pentru Zonegran.

Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați pentru semnele de ideație suicidară și comportament suicidar și trebuie avut în vedere tratamentul corespunzător. Pacienților (și persoanelor în grija cărora se află acești pacienți) trebuie să li se recomande să se adreseze medicului, în cazul apariției semnelor de ideație suicidară sau comportament suicidar.

Litiază renală

Unii pacienți, în special cei cu o predispoziție la nefrolitiază, pot prezenta un risc crescut de formare a calculilor renali, cu semne și simptome asociate cum ar fi colica renală, durerea renală sau durerea în flanc. Nefrolitiază poate duce la leziuni renale cronice. Factorii de risc pentru nefrolitiază includ formarea anterioară de calculi, antecedente familiale de nefrolitiază și hipercalciurie. Niciunul dintre acești factori de risc nu pot prezice în mod sigur formarea calculilor în timpul tratamentului cu zonisamidă. De asemenea, pacienții care utilizează alte medicamente asociate cu litiază renală pot prezenta un risc crescut. Creșterea volumului de lichide ingerate și a volumului urinar poate ajuta la

scăderea riscului de formare a calculilor, în special la pacienți care prezintă factori de risc predispozanți.

Acidoză metabolică

Tratamentul cu Zonegran este asociat cu acidoză metabolică hipercloremică, cu deficit non-anionic (scăderea concentrației serice a bicarbonatului sub intervalul normal de referință, în absența alcalozei respiratorii cronice). Această acidoză metabolică este provocată de pierderea renală de bicarbonat, determinată de efectul inhibitor al zonisamidei asupra anhidrazei carbonice. Acest dezechilibru electrolitic a fost observat în cazul utilizării Zonegran în studii clinice controlate cu placebo și în timpul perioadei după introducerea medicamentului pe piață. În general, acidoza metabolică indusă de zonisamidă apare la începutul tratamentului, cu toate că pot apărea cazuri în orice moment în timpul tratamentului. Scăderile concentrației de bicarbonat sunt în general mici - moderate (scăderea medie este de aproximativ 3,5 mEq/l pentru doze zilnice de 300 mg la adulți); rareori, pacienții pot prezenta scăderi mai severe. Situațiile sau tratamentele care predispun la acidoză (cum sunt boală renală, tulburări respiratorii severe, stare de rău epileptic, diaree, intervenție chirurgicală, dietă cetogenă sau medicamente) se pot adăuga la efectele zonisamidei de scădere a concentrației bicarbonatului.

Riscul de apariție a acidozei metabolice induse de zonisamidă pare a fi mai frecvent și mai sever la pacienții mai tineri. Se impune evaluarea și monitorizarea adecvată a concentrațiilor serice de bicarbonat la pacienții cărora li se administrează zonisamidă și la care există situații subiacente care ar putea crește riscul acidozei, la pacienții care prezintă un risc crescut de consecințe adverse în cazul acidozei metabolice și la pacienții cu simptome sugestive de acidoză metabolică. Dacă acidoza metabolică apare și persistă, trebuie luată în considerare scăderea dozei sau întreruperea tratamentului cu Zonegran (prin întreruperea sau scăderea treptată a dozei terapeutice) deoarece poate să apară osteopenie.

Dacă se decide continuarea tratamentului cu Zonegran în prezența acidozei persistente, trebuie luată în considerare inițierea unui tratament alcalinizant.

Zonegran trebuie utilizat cu precauție la pacienții adulți tratați în mod concomitent cu inhibitorii de anhidrază carbonică precum topiramatul sau acetazolamida, întrucât datele existente sunt insuficiente pentru a exclude existența unei interacțiuni farmacodinamice (vezi și pct. 4.4 Copii și adolescenți și pct. 4.5).

Soc caloric

S-au raportat cazuri de scădere a volumului transpirației și de creștere a temperaturii corporale, în principal la pacienții copii și adolescenți (vezi pct. 4.4 Copii și adolescenți pentru atenționarea completă). Se recomandă precauție la adulți în cazul în care Zonegran este prescris împreună cu alte medicamente care predispun la tulburări legate de hipertermie; acestea includ inhibitorii de anhidrază carbonică și medicamentele cu activitate anticolinergică (vezi și pct. 4.4 Copii și adolescenți).

Pancreatită

La pacienții tratați cu Zonegran care dezvoltă semne și simptome de pancreatită, se recomandă monitorizarea nivelurilor lipazei și amilazei pancreatice. Dacă pancreatita este evidentă, în absența oricărei alte cauze evidente se recomandă să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu Zonegran și inițierea unui tratament adecvat.

Rabdomioliză

La pacienții tratați cu Zonegran la care apar durerea musculară severă și/sau starea de slăbiciune, în prezența sau în absența febrei, se recomandă evaluarea markerilor afectării musculare, inclusiv a nivelurilor de creatin-fosfokinază și aldolază. Dacă acestea sunt crescute, în absența oricărei alte cauze evidente cum ar fi traumatismele sau crizele de grand-mal, se recomandă să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu Zonegran și inițierea unui tratament adecvat.

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu ZONEGRAN și timp de o lună după oprirea acestuia (vezi pct. 4.6). ZONEGRAN nu trebuie utilizat la femeile cu potențial fertil, care nu utilizează metode contraceptive eficiente, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar și numai dacă se consideră că beneficiul potențial justifică riscul pentru făt. Femeile cu potențial fertil trebuie să primească recomandări de specialitate cu privire la posibilele efecte ale ZONEGRAN asupra fătului, iar aceste riscuri, împreună cu beneficiile, trebuie discutate cu pacienta înainte de instituirea tratamentului. Femeile care intenționează să rămână gravide trebuie să efectueze un consult la medicii specialiști curanți pentru a se reevalua tratamentul cu ZONEGRAN și a se lua în considerare alte opțiuni de tratament. Medicii care supraveghează paciente tratate cu ZONEGRAN trebuie să se asigure că acestea sunt complet informate cu privire la necesitatea de a utiliza o metodă adecvată și eficientă de contracepție, și să folosească evaluarea clinică generală pentru a vedea dacă contraceptivele orale (CO) sau dozele componentelor acestora sunt adecvate relativ la situația clinică individuală a pacientei.

Greutate corporală

ZONEGRAN poate provoca scăderea greutății corporale. În cazul în care pacientul prezintă scădere ponderală sau are o greutate scăzută în timpul tratamentului, poate fi luată în considerare administrarea unor suplimente nutritive sau o creștere a aportului alimentar. În cazul în care are loc o scădere substanțială și nedorită a greutății, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu ZONEGRAN. Scăderea în greutate este în mod potențial mai gravă la copii (vezi pct. 4.4. Copii și adolescenți).

Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile menționate mai sus se aplică și la copii și adolescenți. Atenționările și precauțiile menționate mai jos sunt mai relevante pentru copii și adolescenți.

Șoc caloric și deshidratare

Prevenirea supraîncălzirii și deshidratării la copii

ZONEGRAN poate provoca scăderea volumului transpirației și supraîncălzire la copii, iar în cazul în care copilul nu este tratat, acestea pot duce la leziuni cerebrale și deces. Copiii sunt cel mai expuși riscului în special în condiții de vreme caniculară.

Când un copil ia ZONEGRAN:

- Temperatura copilului trebuie să fie menținută normală, în special în condiții de vreme caniculară
- Copilul trebuie să evite exercițiile fizice solicitante în special când vremea este caniculară
- Copilul trebuie să bea multă apă rece
- Copilul nu trebuie să ia niciunul dintre aceste medicamente:

inhibitori de anhidrază carbonică (cum sunt topiramidă și acetazolamidă) și agenți anticolinergici (cum sunt clomipramină, hidroxizină, difenhidramină, haloperidol, imipramină, oxibutinină).

DACĂ APAR ORICARE DINTRE URMĂTOARELE, COPILUL NECESITĂ ÎNGRIJIRE MEDICALĂ DE URGENȚĂ:

Pielea pare a fi foarte caldă, cu volum de transpirație scăzut sau transpirație absentă, sau copilul devine confuz sau are crampe musculare, sau ritmul cardiac ori respirația copilului sunt rapide.

- Duceți copilul într-un loc răcoros, umbrit
- Răcoriți pielea copilului cu apă
- Dați copilului să bea apă rece

S-au raportat cazuri de scădere a volumului transpirației și de creștere a temperaturii corporale, în principal la pacienții copii și adolescenți. În unele cazuri s-a raportat șoc caloric care a necesitat

tratament intraspitalicesc. S-a raportat șoc caloric care a necesitat tratament intraspitalicesc și care a dus la deces. Majoritatea cazurilor raportate au avut loc în timpul unor perioade cu temperaturi ridicate. Medicii trebuie să discute cu pacienții și cu aparținătorii acestora despre gravitatea potențială a șocului caloric, situațiile în care acesta poate apărea, precum și măsurile care trebuie luate în cazul oricăror semne sau simptome. Pacienții sau aparținătorii trebuie să fie avertizați asupra necesității de a menține nivelul de hidratare și de a evita expunerea la temperaturi excesive și exerciții fizice extenuante, în funcție de starea pacientului. Medicii trebuie să atragă atenția pacienților copii și adolescenți și părinților/aparținătorilor acestora asupra recomandărilor din prospect referitoare la prevenirea șocului caloric și supraîncălzirii la copii așa cum sunt prezentate. În cazul semnelor sau simptomelor de deshidratare, oligohidroază sau temperatură corporală crescută, trebuie să se ia în considerare întreruperea administrării de Zonegran.

Zonegran nu trebuie utilizat ca medicație concomitentă la pacienți copii și adolescenți, împreună cu alte medicamente care predispun pacienții la tulburări legate de hipertermie; acestea includ inhibitorii de anhidrază carbonică și medicamentele cu activitate anticolinergică.

Greutate corporală

Scăderea în greutate care duce la deteriorarea stării generale și la incapacitatea de a lua medicația antiepileptică a fost corelată cu un rezultat letal (vezi pct. 4.8). Zonegran nu se recomandă pacienților copii și adolescenți care sunt subponderali (definiți în conformitate cu categoriile de IMC ajustat în funcție de vârstă ale OMS) sau care au apetit alimentar scăzut.

Incidența scăderii greutății corporale este consecventă între grupurile de vârstă (vezi pct. 4.8); cu toate acestea, dată fiind gravitatea potențială a scăderii în greutate la copii, greutatea trebuie monitorizată la această categorie de pacienți. Un supliment alimentar sau creșterea aportului de alimente trebuie luate în considerare dacă pacientul nu ia în greutate în conformitate cu graficele de creștere; în caz contrar, administrarea Zonegran trebuie întreruptă.

Datele provenite din studii clinice pe pacienți cu o greutate corporală mai mică de 20 kg sunt limitate. Prin urmare, copiii cu vârsta de 6 ani și peste care au o greutate corporală mai mică de 20 kg trebuie să fie tratați cu atenție. Efectul pe termen lung al scăderii în greutate la pacienții copii și adolescenți asupra creșterii și dezvoltării nu este cunoscut.

Acidoză metabolică

Riscul de acidoză metabolică indusă de zonisamidă pare să fie mai frecvent și sever la copii și adolescenți. La această categorie de pacienți, trebuie să se efectueze evaluarea și monitorizarea corespunzătoare a concentrațiilor serice de bicarbonat (vezi pct. 4.4 - Acidoză metabolică pentru atenționarea completă; vezi pct. 4.8 pentru incidența concentrațiilor scăzute de bicarbonat). Efectul pe termen lung al concentrațiilor scăzute de bicarbonat asupra creșterii și dezvoltării nu este cunoscut.

Zonegran nu trebuie utilizat ca medicație concomitentă la pacienți copii și adolescenți, împreună cu alți inhibitori de anhidrază carbonică, cum sunt topiramatul și acetazolamida (vezi pct. 4.5).

Litiază renală

Litiază renală s-a produs la pacienții copii și adolescenți (vezi pct. 4.4 Litiază renală pentru atenționarea completă).

Unii pacienți, în special cei cu o predispoziție la nefrolitiază, pot prezenta un risc crescut de formare a calculilor renali, cu semne și simptome asociate cum ar fi colica renală, durerea renală sau durerea în flanc. Nefrolitiază poate duce la leziuni renale cronice. Factorii de risc pentru nefrolitiază includ formarea anterioară de calculi, antecedente familiale de nefrolitiază și hiper calciurie. Niciunul dintre acești factori de risc nu pot prezice în mod sigur formarea calculilor în timpul tratamentului cu zonisamidă.

Creșterea volumului de lichide ingerate și a volumului urinar poate ajuta la scăderea riscului de formare a calculilor, în special la pacienți care prezintă factori de risc predispozanți. Trebuie să se efectueze ultrasonograma renală, la indicația medicului. În cazul în care se detectează litiază renală, administrarea Zonegran trebuie întreruptă.

Disfuncție hepatică

Creșterea valorilor parametrilor hepatobiliari, cum ar fi alaninaminotransferaza (ALT), aspartataminotransferaza (AST), gama-glutamilttransferaza (GGT) și bilirubina, s-a produs la pacienții copii și adolescenți, fără un tipar consecvent în ceea ce privește observarea valorilor aflate peste limita normală. Cu toate acestea, dacă se suspectează un eveniment hepatic, funcția hepatică trebuie evaluată și trebuie să se ia în considerare întreruperea administrării de Zonegran.

Funcție cognitivă

Deficiențele cognitive la pacienții care suferă de epilepsie au fost asociate cu o patologie subiacentă și/sau cu administrarea tratamentului antiepileptic. În cadrul unui studiu cu zonisamidă placebo controlat la copii și adolescenți, proporția de pacienți cu deficiențe cognitive a fost numeric mai mare în grupul cu zonisamidă comparativ cu grupul cu placebo.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul Zonegran asupra enzimelor citocromului P450

Studiile *in vitro* care utilizează microzomi hepatici umani arată absența inhibării sau un grad mic de inhibare (<25%) a izoenzimelor 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A4 ale citocromului P450, la niveluri ale zonisamidei aproximativ de două ori mai mari decât concentrațiile serice, relevante din punct de vedere clinic, ale substanței în stare liberă. Prin urmare, nu este de așteptat ca Zonegran să afecteze parametrii farmacocinetici ai altor medicamente prin intermediul mecanismelor mediate de citocromul P450, după cum a fost demonstrat, în condiții *in vivo*, în cazul carbamazepinei, fenitoinii, etinilestradiolului și desipraminei.

Potențialul Zonegran de a influența alte medicamente

Medicamente antiepileptice

La pacienții cu epilepsie, dozele de Zonegran administrate la starea de echilibru a concentrației plasmatice nu au condus la niciun efect relevant din punct de vedere farmacocinetic asupra carbamazepinei, lamotriginei, fenitoinii sau valproatului de sodiu.

Contraceptive orale

În cadrul studiilor clinice la pacienți sănătoși, dozele de Zonegran administrate la starea de echilibru a concentrației plasmatice nu au afectat concentrațiile serice ale etinilestradiolului sau noretisteronului din compoziția unui contraceptiv oral combinat.

Inhibitorii de anhidrază carbonică

Zonegran trebuie utilizat cu prudență la pacienții adulți cărora li se administrează concomitent inhibitori de anhidrază carbonică, cum sunt topiramatul și acetazolamidă, deoarece datele existente sunt insuficiente pentru a exclude o posibilă interacțiune farmacodinamică (vezi pct. 4.4).

Zonegran nu trebuie utilizat ca medicație concomitentă la pacienții copii și adolescenți, împreună cu alți inhibitori de anhidrază carbonică, cum sunt topiramatul și acetazolamida (vezi pct. 4.4 Copii și adolescenți).

Substraturi ale P-gp

Un studiu *in vitro* arată că zonisamida este un inhibitor slab al P-gp (MDR1), cu o valoare a concentrației inhibitorii (CI₅₀) de 267 μmol/l; în consecință, există potențialul teoretic ca zonisamida să afecteze farmacocinetica substanțelor care reprezintă substraturi ale P-gp. Se recomandă precauție la începerea sau oprirea tratamentului cu zonisamidă, precum și la modificarea dozei de zonisamidă la pacienții cărora li se administrează, de asemenea, medicamente care reprezintă substraturi ale P-gp (de exemplu, digoxină, chinidină).

Potențialul altor medicamente de a influența Zonegran

În cadrul studiilor clinice, administrarea concomitentă a lamotriginei nu a avut niciun efect evident asupra parametrilor farmacocinetici ai zonisamidei. Administrarea concomitentă a Zonegran cu alte medicamente care pot provoca litiază urinară poate crește riscul formării de calculi renali; de aceea, se recomandă evitarea administrării concomitente a unor asemenea medicamente.

Zonisamida este metabolizată parțial de către CYP3A4 (clivaj reductiv), precum și de către N-acetil-transferaze și prin conjugarea cu acidul glucuronic; de aceea, substanțele cu efect inductor sau inhibitor asupra acestor enzime pot influența parametrii farmacocinetici ai zonisamidei:

- Inducția enzimatică: Expunerea la zonisamidă este mai mică la pacienții cu epilepsie cărora li se administrează inductori ai CYP3A4 cum sunt fenitoina, carbamazepina și fenobarbitona. Este puțin probabil ca aceste efecte să fie semnificative din punct de vedere clinic atunci când Zonegran este adăugat la tratamentul existent; cu toate acestea, în cazul întreruperii, ajustării sau introducerii dozelor medicației concomitente reprezentate de antiepileptice sau alte medicamente inductoare de CYP3A4 pot apărea modificări ale concentrațiilor de zonisamidă, caz în care este posibil să apară necesitatea ajustării dozei de Zonegran. Rifampicina este un inductor potent de CYP3A4. Dacă este necesară administrarea concomitentă, pacientul trebuie monitorizat îndeaproape, iar dozele de Zonegran și alte substraturi ale CYP3A4 trebuie ajustate în funcție de necesități.
- Inhibarea CYP3A4: Conform datelor clinice, inhibitorii de CYP3A4 cunoscuți, specifici și nespecifici, par să nu aibă niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici ai expunerii la zonisamidă. Dozele de ketoconazol (400 mg/zi) sau cimetidină (1200 mg/zi), administrate la starea de echilibru, nu au avut efecte relevante din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici ai dozelor unice de zonisamidă administrate la pacienții sănătoși. Cu toate acestea, în mod normal nu este necesară modificarea dozelor de Zonegran în cazul administrării asociate cu inhibitorii de CYP3A4 cunoscuți.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Zonegran și timp de o lună după oprirea acestuia.

Zonegran nu trebuie utilizat la femeile cu potențial fertil, care nu utilizează metode contraceptive eficiente, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar și numai dacă se consideră că beneficiul potențial justifică riscul pentru făt. Femeile cu potențial fertil tratate cu zonisamidă trebuie să primească recomandări medicale de specialitate. Femeile care intenționează să rămână gravide trebuie să efectueze un consult la medicul specialist curant pentru a se reevalua tratamentul cu zonisamidă și a se lua în considerare alte opțiuni de tratament.

Ca și în cazul tuturor medicamentelor antiepileptice, întreruperea bruscă a tratamentului cu zonisamidă trebuie evitată, întrucât aceasta poate conduce la apariția crizelor de recul, care pot avea consecințe grave asupra femeii și asupra copilului nenăscut. Riscul de malformații congenitale crește de 2 până la 3 ori la copiii mamei tratate cu un medicament antiepileptic. Cele mai frecvent raportate sunt keiloschizis, malformațiile cardiovasculare și defectele de tub neural. În comparație cu monoterapia, terapia antiepileptică cu medicamente multiple se asociază cu risc mai mare de malformații congenitale.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Zonegran la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Datele provenite dintr-un studiu de registru sugerează o creștere a proporției de copii născuți cu greutate mică la naștere (GMN), prematur sau mici pentru vârsta gestațională (MVG). Aceste creșteri variază între aproximativ 5% și 8% pentru GMN, între aproximativ 8% și 10% pentru nașterile premature și între aproximativ 7% și 12% pentru MVG, toate valorile fiind în comparație cu mamele tratate prin monoterapie cu lamotrigină.

Zonegran nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar și numai dacă se consideră că beneficiul potențial justifică riscul pentru făt. Dacă se prescrie Zonegran în timpul sarcinii, pacientelor trebuie să li se ofere informații complete cu privire la vătămarea potențială a fătului și se recomandă utilizarea dozei minime eficiente, împreună cu o monitorizare atentă.

Alăptarea

Zonisamida se excretă în laptele uman; concentrația din laptele matern este egală cu cea din plasma maternă. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Zonegran. Din cauza timpului lung de persistență al zonisamidei în organism, alăptarea nu trebuie reluată decât după o lună de la finalizarea tratamentului cu Zonegran.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind efectele zonisamidei asupra fertilității umane. Studiile la animale au indicat modificări ale parametrilor de fertilitate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, având în vedere faptul că unii pacienți ar putea prezenta stări de somnolență sau dificultăți de concentrare, în special în fazele precoce ale tratamentului sau după o creștere a dozei, pacienții trebuie sfătuiți să fie precauți în cursul activităților care necesită un grad ridicat de vigilență, de exemplu conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În cadrul studiilor clinice, Zonegran s-a administrat la mai mult de 1200 de pacienți, dintre care mai mult de 400 au fost tratați cu Zonegran pe o perioadă de cel puțin 1 an. De asemenea, s-a acumulat o vastă experiență ulterioară punerii pe piață a zonisamidei, începând din 1989 în Japonia și începând din 2000 în SUA.

Trebuie reținut faptul că Zonegran este un derivat de benzisoxazol, care conține o grupare sulfonamidică. Reacțiile adverse grave de tip imun asociate cu medicamentele care conțin o grupare sulfonamidică includ erupții cutanate, reacții alergice și tulburări hematologice majore inclusiv anemie aplastică, care foarte rar poate fi letală (vezi pct. 4.4).

Cele mai frecvente reacții adverse constatate în cadrul studiilor controlate, cu utilizare ca terapie adjuvantă, au fost somnolența, amețea și anorexia. Cele mai frecvente reacții adverse în cadrul unui studiu clinic randomizat, controlat, cu administrare de monoterapie, în care s-a comparat zonisamida cu carbamazepina cu eliberare prelungită, au fost scăderea concentrațiilor serice ale bicarbonatului,

scăderea apetitului alimentar și scăderea ponderală. Frecvența valorilor extrem de scăzute ale concentrațiilor serice de bicarbonat (o scădere sub 17 mEq/l și cu mai mult de 5 mEq/l) a fost de 3,8%. Frecvența scăderilor ponderale semnificative, cu cel puțin 20%, a fost de 0,7%.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse asociate cu Zonegran, raportate în studiile clinice și observate ulterior punerii pe piață, sunt prezentate mai jos în formă tabelară. Frecvențele sunt prezentate după următoarea schemă:

foarte frecvente	≥ 1/10
frecvente	≥ 1/100 și < 1/10
mai puțin frecvente	≥ 1/1000 și < 1/100
rare	≥ 1/10000 și < 1/1000
foarte rare	< 1/10000
cu frecvență necunoscută	care nu poate fi estimată din datele disponibile

Tabelul 4 Reacții adverse asociate administrării de Zonegran, raportate în studiile clinice în care s-a administrat tratament adjuvant și observate ulterior punerii pe piață

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte rare
Infecții și infestări			Pneumonie Infecții de tract urinar	
Tulburări hematologice și limfatice		Echimoze		Agranulocitoză Anemie aplastică Leucocitoză Leucopenie Limfadenopatie Pancitopenie Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate		Sindrom de hipersensibilitate indus de medicamente Erupție cutanată indusă de medicamente, asociată cu eozinofilie și simptome sistemice
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie		Hipokaliemie	Acidoză metabolică Acidoză tubulară renală
Tulburări psihice	Agitație Iritabilitate Stare de confuzie Depresie	Labilitate emoțională Anxietate Insomnie Tulburări psihotice	Furie Agresivitate Ideație suicidală Tentativă de suicid	Halucinații

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte rare
Tulburări ale sistemului nervos	Ataxie Amețeli Tulburări de memorie Somnolență	Bradifrenie Tulburări de atenție Nistagmus Parestezie Tulburări de vorbire Tremor	Convulsii	Amnezie Comă Crize de grand-mal Sindrom miastenic Sindrom neuroleptic malign Status epilepticus
Tulburări oculare	Diplopie			Glaucom cu unghi închis Durere oculară Miopie Vedere încețoșată Acuitate vizuală redusă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Dispnee Pneumonie de aspirație Tulburări respiratorii Pneumonită de hipersensibilizare
Tulburări gastro-intestinale		Durere abdominală Constipație Diaree Dispepsie Greață	Vărsături	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare			Colecistită Litiază biliară	Afectare hepatocelulară
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate Prurit Alopecie		Anhidroză Eritem multiform Sindrom Stevens-Johnson Necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				Rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare		Litiază renală	Calculoză urinară	Hidronefroză Insuficiență renală Anomalii de urinare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală Boală de tip gripal Stare febrilă Edeme periferice		
Investigații diagnostice	Scăderea concentrației de bicarbonat	Scădere a greutateii		Creșterea concentrației creatin-fosfokinazei sanguine Creșterea creatininemiei Creșterea uremiei Rezultate anormale ale testelor funcției hepatice

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte rare
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate				Șoc caloric

În plus, au existat cazuri izolate de moarte subită inexplicabilă la pacienții cu epilepsie (SUDEP, Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients) tratați cu Zonogran.

Tabelul 5 Reacții adverse raportate în cadrul unui studiu clinic randomizat, controlat, cu administrare de monoterapie, care a comparat zonisamida cu carbamazepină cu eliberare prelungită

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA†)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări			Infecții de tract urinar Pneumonie
Tulburări hematologice și limfatice			Leucopenie Trombocitopenie
Tulburări metabolice și de nutriție		Scăderea apetitului alimentar	Hipokaliemie
Tulburări psihice		Agitație Depresie Insomnie Modificări ale dispoziției Anxietate	Stare confuzională Psihoză acută Agresivitate Ideație suicidară Halucinații
Tulburări ale sistemului nervos		Ataxie Amețeli Tulburări de memorie Somnolență Bradifrenie Tulburări de atenție Parestezie	Nistagmus Tulburări de vorbire Tremor Convulsii
Tulburări oculare		Diplopie	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Tulburări respiratorii
Tulburări gastro-intestinale		Constipație Diaree Dispepsie Greață Vărsături	Durere abdominală
Tulburări hepatobiliare			Colecistită acută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate tranzitorii	Prurit Echimoze

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA†)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate Febră Iritabilitate	
Investigații diagnostice	Scăderea concentrației de bicarbonat	Scădere ponderală Creșterea concentrației plasmatică de creatin-fosfokinazei Creșterea concentrației de alanin aminotransferază Creșterea concentrației de aspartat aminotransferază	Rezultate anormale ale analizei urinei

† MedDRA versiunea 13.1

Informații suplimentare privind grupe speciale de pacienți

Vârstnici

O analiză globală a datelor de siguranță a 95 pacienți vârstnici a evidențiat o frecvență relativ mai mare a raportărilor privind edemele periferice și pruritul, comparativ cu populația adultă.

Analiza datelor ulterioare punerii pe piață sugerează faptul că pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mare prezintă o frecvență mai mare a următoarelor evenimente, comparativ cu populația generală: Sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și sindromul de hipersensibilitate indus de medicamente (SHIM).

Copii și adolescenți

Profilul evenimentelor adverse al zonisamidei la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani din cadrul studiilor clinice placebo controlate a fost similar celui al adulților. În rândul celor 465 de subiecți din baza de date privind siguranța la copii și adolescenți (inclusiv 67 de subiecți suplimentari din faza de prelungire a studiului clinic controlat) s-au înregistrat 7 decese (1,5%; 14,6/1000 de persoane-ani): 2 cazuri de status epilepticus, din care unul a fost legat de scăderea severă în greutate (10% în 3 luni) la un subiect subponderal și de incapacitatea ulterioară de a lua medicația; 1 caz de leziune la nivelul capului/hematom; și 4 decese la pacienții cu deficite neurologice funcționale anterioare din diverse cauze (2 cazuri de sepsie indusă de pneumonie/insuficiență de organe, 1 caz de moarte subită inexplicabilă la subiecții cu epilepsie (SUDEP, Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients) și 1 caz de leziune la nivelul capului). În total, 70,4% dintre subiecții copii și adolescenți cărora li s-a administrat ZNS în cadrul studiului controlat sau în faza de prelungire deschisă a acestuia au înregistrat cel puțin o măsurătoare a bicarbonatului sub 22 mmol/l provocată de tratament. Durata măsurătorilor scăzute ale bicarbonatului a fost, de asemenea, lungă (mediană de 188 zile).

O analiză globală a datelor privind siguranța provenite de la 420 de subiecți copii și adolescenți (183 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani și 237 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 12 și 16 ani, cu o durată de expunere medie de aproximativ 12 luni) a arătat o frecvență de raportare relativ mai ridicată a cazurilor de pneumonie, deshidratare, scădere a volumului transpirației, teste anormale ale funcției hepatice, otită medie, faringită, sinuzită și infecție a tractului respirator superior, tuse, epistaxis și rinită, durere abdominală, vărsături, erupție cutanată și eczemă, și febră, comparativ cu populația adultă (îndeosebi la subiecții cu vârsta sub 12 ani) și, cu o incidență scăzută, a cazurilor de amnezie, creștere a creatininei, limfadenopatie și trombocitopenie. Incidența scăderii greutății corporale cu peste 10% a fost de 10,7% (vezi pct. 4.4). În unele cazuri de scădere în greutate, s-a înregistrat o întârziere a trecerii la următorul stadiu Tanner și a maturizării osoase.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Au existat cazuri de supradozaj accidental sau intenționat la pacienți adulți, copii și adolescenți. În unele cazuri, supradozajul a fost asimptomatic, în special atunci când provocarea vărsăturilor și lavajul au fost efectuate cu promptitudine. În alte cazuri, supradozajul a fost urmat de simptome precum somnolență, greață, gastrită, nistagmus, mioclonie, comă, bradicardie, diminuarea funcției renale, hipotensiune și deprimare respiratorie. În cazul unui pacient care a utilizat o supradoză de Zonigran și clonazepam s-a înregistrat o valoare foarte ridicată a concentrației plasmatice de zonisamidă, de 100,1 μg/ml, la aproximativ 31 de ore după ingestie; pacientul a prezentat comă și deprimare respiratorie, dar și-a recăpătat cunoștința după cinci zile și nu a rămas cu sechele.

Tratament

Nu există antidoturi specifice pentru supradozajul cu Zonigran. Dacă se suspectează un supradozaj recent, ar putea fi indicată golirea stomacului prin lavaj gastric sau prin inducerea vărsăturilor, cu precauțiile obișnuite privind protecția căilor aeriene. Este indicată terapia de susținere generală care să includă monitorizarea frecventă a semnelor vitale și observația atentă. Zonisamida are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mare și prin urmare efectele sale pot fi persistente. Cu toate că nu a fost studiată în mod oficial ca tratament al supradozajului, hemodializa a redus concentrațiile plasmatice de zonisamidă la un pacient cu funcție renală diminuată și poate fi luată în considerare ca tratament al supradozajului, dacă există indicație clinică în acest sens.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiepileptice, alte antiepileptice, codul ATC: N03AX15

Zonisamida este un derivat de benzisoxazol. Este un medicament antiepileptic care prezintă, *in vitro*, o slabă activitate asupra anhidrazei carbonice. Nu este înrudită chimic cu alte medicamente antiepileptice.

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al zonisamidei nu este pe deplin elucidat, dar se pare că implică acțiunea asupra canalelor de sodiu și calciu voltaj-dependente, cu întreruperea fluxului neuronal de descărcări sincronizate, reducerea propagării descărcărilor specifice crizei epileptice și întreruperea activității consecutive de tip epileptic. Zonisamida are, de asemenea, un efect modulator asupra procesului de inhibare neuronală GABA-mediat.

Efecte farmacodinamice

Activitatea anticonvulsivantă a zonisamidei s-a evaluat pe o varietate de modele, la mai multe specii și cu crize induse sau native; zonisamida pare să acționeze ca un antiepileptic cu spectru larg la aceste modele. Zonisamida previne crizele provocate la testul electroșocului maximal și limitează răspândirea crizelor, inclusiv propagarea lor de la nivelul cortexului la structurile subcorticale, inhibând totodată activitatea epileptogenă de focar. Pe de altă parte, spre deosebire de fenitoină și carbamazepină, zonisamida acționează preferențial asupra crizelor care își au originea la nivel cortical.

Eficacitate și siguranță clinică

Monoterapia în tratamentul crizelor epileptice parțiale, cu sau fără generalizare secundară

Eficacitatea zonisamidei în monoterapie a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, cu grup paralel, cu comparare de tip non-inferioritate a carbamazepinei cu eliberare prelungită (EP) la 583 subiecți adulți cu crize epileptice parțiale nou diagnosticate, cu sau fără crize epileptice tonico-clonice generalizate secundare. Subiecții au fost repartizați randomizat pentru a li se administra carbamazepină sau zonisamidă pentru o perioadă de tratament de până la 24 luni, în funcție de răspunsul terapeutic. Subiecților li s-au administrat doze care au fost crescute până la doza țintă inițială de carbamazepină 600 mg sau zonisamidă 300 mg. Subiecților care au prezentat o criză epileptică li s-au administrat doze care au fost crescute până la următoarea doză țintă de carbamazepină 800 mg sau zonisamidă 400 mg. Subiecții care au prezentat o altă criză epileptică au primit doze care au fost crescute până la doza țintă maximă de carbamazepină 1200 mg sau zonisamidă 500 mg. Subiecții care nu au prezentat crize epileptice timp de 26 săptămâni la administrarea dozei țintă au continuat cu acea doză timp de alte 26 săptămâni.

Rezultatele principale ale acestui studiu sunt prezentate în acest tabel:

Tabelul 6 Rezultatele privind eficacitatea pentru Studiul 310 privind monoterapia

	Zonisamidă	Carbamazepină		
n (Populația IDT)	281	300		
Șase luni fără crize epileptice			Dif.	$\hat{I}\hat{I}_{95\%}$
Populația PP*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% ; 3,1%
Populația IDT	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% ; 1,4%
≤ 4 crize epileptice pe parcursul perioadei inițiale de 3 luni	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% ; 3,7%
> 4 crize epileptice pe parcursul perioadei inițiale de 3 luni	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% ; 5,6%
Perioada de 12 luni fără crize epileptice				
Populația PP	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2% ; 1,5%
Populația IDT	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1% ; 0,7%
≤ 4 crize epileptice pe parcursul perioadei inițiale de 3 luni	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% ; 1,3%
> 4 crize epileptice pe parcursul perioadei inițiale de 3 luni	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% ; 17,4%

	Zonisamidă	Carbamazepină		
n (Populația IDT)	281	300		
Subtipul crizelor epileptice (populația PP fără crize epileptice timp de 6 luni)				
Toate parțiale	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% ; 0,0%
Parțiale simple	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% ; 14,7%
Parțiale complexe	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% ; -5,9%
Toate tonico-clonice generalizate	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% ; 6,0%
Tonico-clonice secundare	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% ; 7,1%
Tonico-clonice generalizate	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% ; 10,5%

PP = Populația per protocol; IDT = Populația cu intenție de tratament

*Criteriul final principal

Tratament adjuvant pentru tratamentul pacienților adulți cu crize epileptice parțiale, cu sau fără generalizare secundară

La adulți, eficacitatea Zonegran s-a demonstrat în cadrul a 4 studii dublu-orb, placebo controlate, desfășurate pe durata a 24 de săptămâni, cu administrare o dată sau de două ori pe zi. Studiile au arătat că valoarea mediană a reducerii frecvenței crizelor parțiale este dependentă de doza de Zonegran, cu obținerea unei eficacități stabile la doze de 300-500 mg pe zi.

Copii și adolescenți

Medicație adjuvantă în tratamentul crizelor epileptice parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani și peste)

La pacienții copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani și peste), eficacitatea zonisamidei a fost demonstrată în cadrul unui studiu dublu-orb, placebo controlat care a inclus 207 subiecți și a avut o durată a tratamentului de până la 24 de săptămâni. S-a observat o scădere de minim 50% față de valoarea de referință a frecvenței crizelor epileptice în timpul perioadei de 12 săptămâni cu doză stabilă la 50% dintre subiecții tratați cu zonisamidă și la 31% dintre pacienții care primeau placebo.

Problemele de siguranță specifice care au fost întâmpinate în cadrul studiilor la copii și adolescenți au fost: scăderea apetitului alimentar și scăderea în greutate, scăderea concentrațiilor de bicarbonat, creșterea riscului de litiază renală și deshidratarea. Toate aceste efecte și, în mod specific, scăderea în greutate, pot avea implicații dăunătoare pentru creștere și dezvoltare și pot duce la deteriorarea stării generale de sănătate. În ansamblu, datele privind efectele pe termen lung asupra creșterii și dezvoltării sunt limitate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Zonisamida este absorbită aproape complet după administrarea orală, atingând, în general, concentrațiile maxime serice sau plasmatică în decurs de 2 până la 5 ore după administrare. Se consideră că metabolizarea la primul pasaj este neglijabilă. Biodisponibilitatea absolută este estimată la aproximativ 100%. Biodisponibilitatea orală nu este influențată de alimente, deși atingerea concentrațiilor maxime serice sau plasmatică ar putea fi întârziată.

Valorile ASC și C_{max} pentru zonisamidă au crescut în mod aproape liniar după administrarea unei doze unice situată în intervalul 100-800 mg, precum și după doze multiple cu administrare o dată pe zi, situate în intervalul 100-400 mg. Creșterea la starea de echilibru a fost ușor mai mare decât cea anticipată ținând cont de doză, acest lucru datorându-se probabil caracterului saturabil al legării zonisamidei de eritrocite. Starea de echilibru a concentrației plasmatice s-a atins în decurs de 13 zile. În urma administrării de doze unice intervine un grad de acumulare ușor mai mare decât cel anticipat.

Distribuție

Zonisamida se leagă de proteinele plasmatice umane în proporție de 40 - 50 %, studiile *in vitro* indicând faptul că această cifră nu este afectată de prezența diverselor medicamente antiepileptice (mai exact, fenitoină, fenobarbitonă, carbamazepină și valproat de sodiu). Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 1,1 – 1,7 l/kg la adulți, indicând faptul că zonisamida se distribuie pe scară largă la nivelul țesuturilor. Rapoartele eritrocite/plasmă se situează la valori de aproximativ 15 pentru concentrațiile joase, și de aproximativ 3 pentru concentrațiile mai ridicate.

Metabolizare

Metabolizarea zonisamidei se face în principal prin clivajul reductiv al inelului benzisoxazolic al compusului primar, de către CYP3A4, cu formarea 2-sulfamoilacetilfenolului (SMAP) și, pe de altă parte, prin N-acetilare. În plus, compusul primar și SMAP pot fi supuse procesului de glucuronidare. Metaboliții, care nu pot fi detectați în plasmă, nu prezintă activitate anticonvulsivantă. Nu există dovezi care ar indica faptul că zonisamida și-ar induce propria metabolizare.

Eliminare

Clearance-ul aparent al zonisamidei la starea de echilibru, după administrarea orală, este de aproximativ 0,70 l/h, iar valoarea timpului de înjumătățire plasmatică terminal prin eliminare este de aproximativ 60 de ore, în absența inductorilor de CYP3A4. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu a fost dependent de doză și nu a fost afectat de administrarea repetată. Fluctuațiile concentrațiilor serice sau plasmatice în cadrul intervalului de dozare sunt mici (< 30 %). Principala cale de excreție a metaboliților zonisamidei și a medicamentului în stare nemodificată este calea renală. Clearance-ul renal al zonisamidei nemodificate este relativ scăzut (aproximativ 3,5 ml/min); o porție de aproximativ 15 - 30 % din doză este eliminată în stare nemodificată.

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea la zonisamidă crește în timp până când starea de stabilitate este atinsă după aproximativ 8 săptămâni. Când se compară același nivel de dozare, pacienții cu o masă corporală totală mai mare par să prezinte o valoare mai scăzută a concentrațiilor serice la starea de echilibru, dar acest efect pare să fie relativ modest. După ajustarea în funcție de efectul greutății, vârsta (≥ 12 ani) și sexul nu au niciun efect evident asupra expunerii la zonisamidă a pacienților cu epilepsie, la starea de echilibru a concentrației plasmatice. Nu este necesară ajustarea dozei în cazul niciunui medicament antiepileptic, inclusiv al inductorilor CYP3A4.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Zonisamida scade frecvența medie a crizelor epileptice în decurs de 28 de zile, iar scăderea este proporțională (log-liniară) cu concentrația medie de zonisamidă.

Grupe de pacienți cu caracteristici speciale

La pacienții cu insuficiență renală, clearance-ul renal al dozelor unice de zonisamidă s-a corelat în mod pozitiv cu clearance-ul creatininei. ASC-ul plasmatic al zonisamidei a fost crescut cu 35% la pacienții cu valori ale clearance-ului creatininei < 20 ml/min (vezi și pct. 4.2.).

Pacienți cu funcție hepatică afectată: Parametrii farmacocinetici ai zonisamidei la pacienții cu funcție hepatică afectată nu au fost studiați în mod adecvat.

Vârstnici: Nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește aspectele farmacocinetice între pacienții tineri (21-40 de ani) și cei vârstnici (65-75 de ani).

Copii și adolescenți (5-18 ani): Datele limitate existente indică faptul că parametrii farmacocinetici la copii și adolescenți, determinați la starea de echilibru a concentrației plasmatice, la doze zilnice de 1 mg/kg, 7 mg/kg sau 12 mg/kg administrate în mod fracționat, sunt similare cu cele observate la adulți, după ajustarea în funcție de greutate.

5.3 Date preclinice de siguranță

La câini, la nivele de expunere similare cu cele utilizate în practica clinică, s-au observat anumite modificări hepatice (mărirea ficatului, colorarea maronie întunecată, ușoara mărire a hepatocitelor cu apariția de corpi lamelari concentrici în citoplasmă și vacuolizarea citoplasmatică) asociate cu metabolizarea crescută, cu toate că ele nu au fost observate în cadrul studiilor clinice.

Zonisamida nu s-a dovedit genotoxică și nu a prezentat potențial carcinogenic.

Zonisamida a provocat anomalii de dezvoltare la șoareci, șobolani și câini, și a avut un efect letal asupra embrionului la maimuțe, în condițiile administrării în timpul perioadei de organogeneză la doze ale zonisamidei și niveluri plasmatice ale mamei similare sau mai mici decât nivelurile utilizate în scop terapeutic la om.

În cadrul unui studiu cu doze repetate privind toxicitatea orală la șobolanii tineri, la valori ale expunerii similare celor observate la pacienții copii și adolescenți la doza maximă recomandată, s-au observat scăderi ale greutateii corporale și modificări ale histopatologiei renale și ale parametrilor de patologie clinică, precum și modificări comportamentale. S-a considerat că modificările histopatologiei renale și ale parametrilor de patologie clinică au legătură cu inhibarea anhidrazei carbonice de către zonisamidă. Efectele la aceste valori ale dozei au fost reversibile în timpul perioadei de recuperare. La o valoare mai ridicată a dozei (de 2-3 ori expunerea sistemică comparativ cu expunerea terapeutică), efectele histopatologice renale au fost mai severe și numai parțial reversibile. Majoritatea reacțiilor adverse observate la șobolanii tineri au fost similare cu cele observate în cadrul studiilor cu doze repetate la șobolani adulți privind toxicitatea zonisamidei, însă picăturile hialine din epiteliul tubilor renali și hiperplazia tranzitorie au fost observate numai în cadrul studiului la șobolani tineri. La aceste valori mai ridicate ale dozei, șobolanii tineri au manifestat o scădere a parametrilor de creștere, învățare și dezvoltare. Aceste efecte au fost considerate ca fiind probabil legate de greutatea corporală scăzută și de efectele farmacologice exagerate ale zonisamidei la doza maximă tolerată.

La șobolani, s-a observat scăderea numărului de corpi luteici și de locuri de implantare la valori ale expunerii echivalente cu doza terapeutică maximă la om; ciclurile estrale neregulate și o scădere a numărului de fete vii au fost observate la valori ale expunerii de trei ori mai mari.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină

Ulei vegetal hidrogenat (din boabe de soia)

Laurilsulfat de sodiu

Capsula

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Shellac
Propilenglicol
Hidroxid de potasiu
Oxid negru de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PVDC/aluminiu, ambalaje de 14, 28, 56 și 84 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/307/001
EU/1/04/307/005
EU/1/04/307/002
EU/1/04/307/013

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 10/03/2005
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21/12/2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zonegran 50 mg capsule.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține zonisamidă 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține ulei vegetal hidrogenat (din boabe de soia) 1,5 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Corp opac de culoare albă și capac opac de culoare gri, inscripționat cu un logo și „ZONEGRAN 50” cu caractere negre.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zonegran este indicat ca:

- monoterapie pentru tratamentul crizelor epileptice parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți cu epilepsie nou diagnosticată (vezi pct. 5.1);
- medicație adjuvantă în tratamentul crizelor epileptice parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze - Adulți

Creșterea treptată a dozelor și doze de întreținere

La pacienții adulți, Zonegran poate fi administrat în monoterapie sau adăugat la tratamentul existent. Doza trebuie crescută treptat în funcție de efectele clinice. În Tabelul 1 sunt prezentate creșterea treptată a dozelor și dozele de întreținere recomandate. Unii pacienți, în special cei care nu utilizau inductori ai CYP3A4, ar putea răspunde la doze mai scăzute.

Întreruperea tratamentului

În cazul întreruperii tratamentului cu Zonegran, este necesară scăderea treptată a dozelor (vezi pct. 4.4). În cadrul studiilor clinice la pacienți adulți, dozele au fost scăzute în trepte de 100 mg la intervale de o săptămână, cu ajustarea concomitentă a dozelor celorlalte medicamente antiepileptice (la nevoie).

Tabelul 1 Adulți – schema recomandată pentru creșterea treptată a dozelor și pentru dozele de întreținere

Schemă de tratament	Faza de creștere treptată a dozei			Doza obișnuită de întreținere
	Săptămâna 1 + 2	Săptămâna 3 + 4	Săptămâna 5 + 6	
Monoterapie – Pacienți adulți nou diagnosticați	100 mg/zi (o dată pe zi)	200 mg/zi (o dată pe zi)	300 mg/zi (o dată pe zi)	300 mg pe zi (o dată pe zi). Dacă este necesară o doză mai mare: se crește doza progresiv, în trepte de 100 mg până la maxim 500 mg la intervale de două săptămâni.
Tratament adjuvant - cu medicamente inductoare ale CYP3A4 (vezi pct. 4.5)	Săptămâna 1 50 mg/zi (divizat în două doze)	Săptămâna 2 100 mg/zi (divizat în două doze)	Săptămâna 3 - 5 Creșteri progresive în trepte de 100 mg la intervale de o săptămână	300 - 500 mg pe zi (o dată pe zi sau divizat în două doze).
- fără medicamente inductoare ale CYP3A4; sau cu insuficiență renală sau hepatică	Săptămâna 1 + 2 50 mg/zi (divizat în două doze)	Săptămâna 3 + 4 100 mg/zi (divizat în două doze)	Săptămâna 5 - 10 Creșteri progresive în trepte de maxim 100 mg la intervale de două săptămâni	300 - 500 mg pe zi (o dată pe zi sau divizat în două doze). Unii pacienți pot răspunde la doze mai mici.

Recomandări generale privind dozele de Zonegran la anumite grupe de pacienți

Copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani și peste)

Creșterea treptată a dozelor și doze de întreținere

Zonegran trebuie să fie adăugat la tratamentul existent pentru pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste. Doza trebuie crescută treptat în funcție de efectele clinice. În Tabelul 2 sunt prezentate creșterea treptată a dozelor și dozele de întreținere recomandate. Unii pacienți, în special cei cărora nu li se administrează medicamente inductoare ale CYP3A4, pot răspunde la doze mai scăzute.

Medicii trebuie să atragă atenția pacienților copii și adolescenți și părinților/apartinătorilor acestora asupra Cardului de avertizare a pacientului (în prospect) referitor la prevenirea șocului caloric (vezi pct. 4.4: Copii și adolescenți).

Tabelul 2 Copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani și peste) – schema recomandată pentru creșterea treptată a dozelor și pentru dozele de întreținere

Schemă de tratament	Faza de creștere treptată a dozei		Doza obișnuită de întreținere	
	Săptămâna 1	Săptămânile 2 până la 8	Pacienți cu greutatea între 20 și 55 kg ^a	Pacienți cu greutatea > 55 kg
Tratament adjuvant - cu medicamente inductoare ale CYP3A4 (vezi pct. 4.5)	1 mg/kg/zi (o dată pe zi)	Creștere la intervale săptămânale, în trepte de 1 mg/kg	6 până la 8 mg/kg/zi (o dată pe zi)	300 - 500 mg/zi (o dată pe zi)
- fără medicamente inductoare ale CYP3A4	Săptămâna 1 + 2 1 mg/kg/zi (o dată pe zi)	Săptămâna ≥ 3 Creștere la intervale de două săptămâni, în trepte de 1 mg/kg	6 până la 8 mg/kg/zi (o dată pe zi)	300 - 500 mg/zi (o dată pe zi)

Notă:

- a. Pentru a asigura menținerea dozei terapeutice, greutatea copilului trebuie monitorizată, iar doza revizuită pe măsură ce apar modificări ale greutății până la o greutate de 55 kg. Schema de dozare este de 6-8 mg/kg/zi până la o doză maximă de 500 mg/zi.

Siguranța și eficacitatea ZONEGRAN la copii cu vârsta sub 6 ani sau la cei care cântăresc mai puțin de 20 kg nu au fost încă stabilite.

Datele provenite din studii clinice la pacienți cu o greutate corporală mai mică de 20 kg sunt limitate. Prin urmare, copiii cu vârsta de 6 ani și peste și cu o greutate corporală mai mică de 20 kg trebuie să fie tratați cu atenție.

Nu este întotdeauna posibil să se obțină cu precizie doza calculată cu concentrațiile de capsule de ZONEGRAN disponibile. În aceste cazuri, se recomandă, prin urmare, ca doza totală de ZONEGRAN să fie rotunjită în sus sau în jos la cea mai apropiată doză disponibilă care poate fi obținută cu concentrațiile de capsule de ZONEGRAN disponibile în comerț (25 mg, 50 mg și 100 mg).

Întreruperea tratamentului

În cazul întreruperii tratamentului cu ZONEGRAN, este necesară scăderea treptată a dozelor (vezi pct. 4.4). În cadrul studiilor clinice la pacienți copii și adolescenți, modificarea în sensul scăderii a fost efectuată prin reduceri ale dozei la intervale săptămânale, în trepte de aproximativ 2 mg/kg (adică în conformitate cu programul din Tabelul 3).

Tabelul 3 Copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani și peste) – programul recomandat de scădere treptată a dozei

Greutate	Scădere la intervale săptămânale, în trepte de:
20 – 28 kg	25 până la 50 mg/zi*
29 – 41 kg	50 până la 75 mg/zi*
42 – 55 kg	100 mg/zi*
>55 kg	100 mg/zi*

Notă:

- * Toate dozele se administrează o dată pe zi.

Vârstnici

Inițierea tratamentului la pacienții vârstnici trebuie făcută cu precauție, deoarece informațiile disponibile referitoare la utilizarea Zonegran la această grupă de pacienți sunt limitate. Medicii trebuie, de asemenea, să ia în considerare profilul de siguranță al Zonegran (vezi pct. 4.8).

Pacienți cu insuficiență renală

Tratamentul pacienților cu insuficiență renală trebuie făcut cu precauție, întrucât informațiile disponibile referitoare la utilizarea la acești pacienți sunt limitate și este posibil să fie necesar un ritm mai lent de creștere a dozei de Zonegran. Întrucât zonisamida și metaboliții săi se excretă pe cale renală, tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care dezvoltă insuficiență renală acută sau la care este observată o creștere stabilă, semnificativă din punct de vedere clinic, a creatininei serice.

La pacienții cu insuficiență renală, clearance-ul renal al dozelor unice de zonisamidă s-a corelat în mod pozitiv cu clearance-ul creatininei. ASC plasmatic al zonisamidei a fost crescut cu 35% la pacienții cu valori ale clearance-ului creatininei < 20 ml/min.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică nu a fost studiată. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată trebuie făcut cu precauție și este posibil să fie necesar un ritm mai lent de creștere a dozei de Zonegran.

Mod de administrare

Zonegran capsule se administrează pe cale orală.

Efectul alimentelor

Zonegran poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la sulfonamide.

Zonegran conține ulei vegetal hidrogenat (din boabe de soia). Pacienții nu trebuie să utilizeze acest medicament dacă au alergii la arahide sau soia.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Erupții cutanate inexplicabile

În asociere cu tratamentul cu Zonegran apar erupții cutanate grave, inclusiv cazuri de sindrom Stevens-Johnson.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Zonegran la pacienții care dezvoltă o erupție cutanată a cărei etiologie nu poate fi explicată altfel. Toți pacienții care dezvoltă o erupție cutanată în timpul tratamentului cu Zonegran trebuie să fie supravegheați îndeaproape, cu acordarea unei atenții speciale pacienților cărora li se administrează concomitent medicamente antiepileptice care ar putea induce în mod independent apariția erupțiilor cutanate.

Crize epileptice la întreruperea tratamentului

În conformitate cu practica clinică curentă, întreruperea tratamentului cu Zonegran la pacienții cu epilepsie trebuie realizată printr-o scădere treptată a dozei, în vederea reducerii posibilității apariției crizelor la întreruperea tratamentului. Datele referitoare la întreruperea administrării medicamentelor antiepileptice concomitente, cu scopul de a institui monoterapia cu Zonegran, după obținerea controlului crizelor prin adăugarea Zonegran în schema de tratament, sunt insuficiente. Prin urmare, întreruperea administrării medicamentelor antiepileptice concomitente trebuie efectuată cu precauție.

Reacții la sulfonamidă

Zonegran este un derivat de benzisoxazol, care conține o grupare sulfonamică. Reacțiile adverse grave de tip imun asociate cu medicamentele care conțin o grupare sulfonamică includ erupții cutanate, reacții alergice și tulburări hematologice majore, inclusiv anemie aplastică, care foarte rar poate fi letală.

S-au raportat cazuri izolate de agranulocitoză, trombocitopenie, leucopenie, anemie aplastică, pancitopenie și leucocitoză. Informațiile disponibile nu sunt adecvate pentru evaluarea relației, dacă există vreuna, între doza și durata tratamentului și aceste evenimente.

Miopie acută și glaucom secundar cu unghi închis

Un sindrom care constă în miopie acută asociată cu glaucom secundar cu unghi închis a fost raportat la pacienții adulți, copii și adolescenți cărora li s-a administrat zonisamidă. Simptomele includ debutul acut al scăderii acuității vizuale și/sau durerii oculare. La examenul oftalmologic se pot observa miopie, îngustare a camerei anterioare, precum și hiperemie (înroșire) oculară și presiune intraoculară crescută. Acest sindrom poate fi asociat cu revărsat supraciliar care determină deplasarea anterioară a cristalinului și a irisului, cu glaucom secundar cu unghi închis. Simptomele pot apărea în decurs de ore până la săptămâni de la începerea tratamentului. Tratamentul include întreruperea administrării zonisamidei cât mai rapid posibil, conform opiniei medicului curant, și măsuri adecvate pentru scăderea presiunii intraoculare. Presiunea intraoculară crescută, indiferent de etiologie, lăsată netratată, poate determina sechele grave, incluzând pierderea definitivă a vederii. Se impune precauție în tratamentul pacienților cu antecedente de tulburări oculare cu zonisamidă.

Ideație suicidară și comportament suicidar

La pacienți cărora li s-au administrat medicamente antiepileptice pentru diverse indicații, s-au raportat ideație suicidară și comportament suicidar. O meta-analiză a studiilor clinice randomizate, controlate cu placebo, privind medicamentele antiepileptice, a arătat, de asemenea, un risc ușor crescut de ideație suicidară și comportament suicidar. Mecanismul acestui risc nu este cunoscut, iar datele disponibile nu exclud posibilitatea unui risc crescut pentru Zonegran.

Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați pentru semnele de ideație suicidară și comportament suicidar și trebuie avut în vedere tratamentul corespunzător. Pacienților (și persoanelor în grija cărora se află acești pacienți) trebuie să li se recomande să se adreseze medicului, în cazul apariției semnelor de ideație suicidară sau comportament suicidar.

Litiază renală

Unii pacienți, în special cei cu o predispoziție la nefrolitiază, pot prezenta un risc crescut de formare a calculilor renali, cu semne și simptome asociate cum ar fi colica renală, durerea renală sau durerea în flanc. Nefrolitiază poate duce la leziuni renale cronice. Factorii de risc pentru nefrolitiază includ formarea anterioară de calculi, antecedente familiale de nefrolitiază și hipercalcemie. Niciunul dintre acești factori de risc nu pot prezice în mod sigur formarea calculilor în timpul tratamentului cu zonisamidă. De asemenea, pacienții care utilizează alte medicamente asociate cu litiază renală pot prezenta un risc crescut. Creșterea volumului de lichide ingerate și a volumului urinar poate ajuta la

scăderea riscului de formare a calculilor, în special la pacienți care prezintă factori de risc predispozanți.

Acidoză metabolică

Tratamentul cu Zonegran este asociat cu acidoză metabolică hipercloremică, cu deficit non-anionic (scăderea concentrației serice a bicarbonatului sub intervalul normal de referință, în absența alcalozei respiratorii cronice). Această acidoză metabolică este provocată de pierderea renală de bicarbonat, determinată de efectul inhibitor al zonisamidei asupra anhidrazei carbonice. Acest dezechilibru electrolitic a fost observat în cazul utilizării Zonegran în studii clinice controlate cu placebo și în timpul perioadei după introducerea medicamentului pe piață. În general, acidoza metabolică indusă de zonisamidă apare la începutul tratamentului, cu toate că pot apărea cazuri în orice moment în timpul tratamentului. Scăderile concentrației de bicarbonat sunt în general mici - moderate (scăderea medie este de aproximativ 3,5 mEq/l pentru doze zilnice de 300 mg la adulți); rareori, pacienții pot prezenta scăderi mai severe. Situațiile sau tratamentele care predispun la acidoză (cum sunt boală renală, tulburări respiratorii severe, stare de rău epileptic, diaree, intervenție chirurgicală, dietă cetogenă sau medicamente) se pot adăuga la efectele zonisamidei de scădere a concentrației bicarbonatului.

Riscul de apariție a acidozei metabolice induse de zonisamidă pare a fi mai frecvent și mai sever la pacienții mai tineri. Se impune evaluarea și monitorizarea adecvată a concentrațiilor serice de bicarbonat la pacienții cărora li se administrează zonisamidă și la care există situații subiacente care ar putea crește riscul acidozei, la pacienții care prezintă un risc crescut de consecințe adverse în cazul acidozei metabolice și la pacienții cu simptome sugestive de acidoză metabolică. Dacă acidoza metabolică apare și persistă, trebuie luată în considerare scăderea dozei sau întreruperea tratamentului cu Zonegran (prin întreruperea sau scăderea treptată a dozei terapeutice) deoarece poate să apară osteopenie.

Dacă se decide continuarea tratamentului cu Zonegran în prezența acidozei persistente, trebuie luată în considerare inițierea unui tratament alcalinizant.

Zonegran trebuie utilizat cu precauție la pacienții adulți tratați în mod concomitent cu inhibitorii de anhidrază carbonică precum topiramatul sau acetazolamida, întrucât datele existente sunt insuficiente pentru a exclude existența unei interacțiuni farmacodinamice (vezi și pct. 4.4 Copii și adolescenți și pct. 4.5).

Soc caloric

S-au raportat cazuri de scădere a volumului transpirației și de creștere a temperaturii corporale, în principal la pacienții copii și adolescenți (vezi pct. 4.4 Copii și adolescenți pentru atenționarea completă). Se recomandă precauție la adulți în cazul în care Zonegran este prescris împreună cu alte medicamente care predispun la tulburări legate de hipertermie; acestea includ inhibitorii de anhidrază carbonică și medicamentele cu activitate anticolinergică (vezi și pct. 4.4 Copii și adolescenți).

Pancreatită

La pacienții tratați cu Zonegran care dezvoltă semne și simptome de pancreatită, se recomandă monitorizarea nivelurilor lipazei și amilazei pancreatice. Dacă pancreatita este evidentă, în absența oricărei alte cauze evidente se recomandă să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu Zonegran și inițierea unui tratament adecvat.

Rabdomioliză

La pacienții tratați cu Zonegran la care apar durerea musculară severă și/sau starea de slăbiciune, în prezența sau în absența febrei, se recomandă evaluarea markerilor afectării musculare, inclusiv a nivelurilor de creatin-fosfokinază și aldolază. Dacă acestea sunt crescute, în absența oricărei alte cauze evidente cum ar fi traumatismele sau crizele de grand-mal, se recomandă să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu Zonegran și inițierea unui tratament adecvat.

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu ZONEGRAN și timp de o lună după oprirea acestuia (vezi pct. 4.6). ZONEGRAN nu trebuie utilizat la femeile cu potențial fertil, care nu utilizează metode contraceptive eficiente, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar și numai dacă se consideră că beneficiul potențial justifică riscul pentru făt. Femeile cu potențial fertil trebuie să primească recomandări de specialitate cu privire la posibilele efecte ale ZONEGRAN asupra fătului, iar aceste riscuri, împreună cu beneficiile, trebuie discutate cu pacienta înainte de instituirea tratamentului. Femeile care intenționează să rămână gravide trebuie să efectueze un consult la medicii specialiști curanți pentru a se reevalua tratamentul cu ZONEGRAN și a se lua în considerare alte opțiuni de tratament. Medicii care supraveghează paciente tratate cu ZONEGRAN trebuie să se asigure că acestea sunt complet informate cu privire la necesitatea de a utiliza o metodă adecvată și eficientă de contracepție, și să folosească evaluarea clinică generală pentru a vedea dacă contraceptivele orale (CO) sau dozele componentelor acestora sunt adecvate relativ la situația clinică individuală a pacientei.

Greutate corporală

ZONEGRAN poate provoca scăderea greutății corporale. În cazul în care pacientul prezintă scădere ponderală sau are o greutate scăzută în timpul tratamentului, poate fi luată în considerare administrarea unor suplimente nutritive sau o creștere a aportului alimentar. În cazul în care are loc o scădere substanțială și nedorită a greutății, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu ZONEGRAN. Scăderea în greutate este în mod potențial mai gravă la copii (vezi pct. 4.4. Copii și adolescenți).

Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile menționate mai sus se aplică și la copii și adolescenți. Atenționările și precauțiile menționate mai jos sunt mai relevante pentru copii și adolescenți.

Șoc caloric și deshidratare

Prevenirea supraîncălzirii și deshidratării la copii

ZONEGRAN poate provoca scăderea volumului transpirației și supraîncălzire la copii, iar în cazul în care copilul nu este tratat, acestea pot duce la leziuni cerebrale și deces. Copiii sunt cel mai expuși riscului în special în condiții de vreme caniculară.

Când un copil ia ZONEGRAN:

- Temperatura copilului trebuie să fie menținută normală, în special în condiții de vreme caniculară
- Copilul trebuie să evite exercițiile fizice solicitante în special când vremea este caniculară
- Copilul trebuie să bea multă apă rece
- Copilul nu trebuie să ia niciunul dintre aceste medicamente:

inhibitori de anhidrază carbonică (cum sunt topiramidă și acetazolamidă) și agenți anticolinergici (cum sunt clomipramină, hidroxizină, difenhidramină, haloperidol, imipramină, oxibutinină).

DACĂ APAR ORICARE DINTRE URMĂTOARELE, COPILUL NECESITĂ ÎNGRIJIRE MEDICALĂ DE URGENȚĂ:

Pielea pare a fi foarte caldă, cu volum de transpirație scăzut sau transpirație absentă, sau copilul devine confuz sau are crampe musculare, sau ritmul cardiac ori respirația copilului sunt rapide.

- Duceți copilul într-un loc răcoros, umbrit
- Răcoriți pielea copilului cu apă
- Dați copilului să bea apă rece

S-au raportat cazuri de scădere a volumului transpirației și de creștere a temperaturii corporale, în principal la pacienții copii și adolescenți. În unele cazuri s-a raportat șoc caloric care a necesitat

tratament intraspitalicesc. S-a raportat șoc caloric care a necesitat tratament intraspitalicesc și care a dus la deces. Majoritatea cazurilor raportate au avut loc în timpul unor perioade cu temperaturi ridicate. Medicii trebuie să discute cu pacienții și cu aparținătorii acestora despre gravitatea potențială a șocului caloric, situațiile în care acesta poate apărea, precum și măsurile care trebuie luate în cazul oricăror semne sau simptome. Pacienții sau aparținătorii trebuie să fie avertizați asupra necesității de a menține nivelul de hidratare și de a evita expunerea la temperaturi excesive și exerciții fizice extenuante, în funcție de starea pacientului. Medicii trebuie să atragă atenția pacienților copii și adolescenți și părinților/aparținătorilor acestora asupra recomandărilor din prospect referitoare la prevenirea șocului caloric și supraîncălzirii la copii așa cum sunt prezentate. În cazul semnelor sau simptomelor de deshidratare, oligohidroază sau temperatură corporală crescută, trebuie să se ia în considerare întreruperea administrării de Zonegran.

Zonegran nu trebuie utilizat ca medicație concomitentă la pacienți copii și adolescenți, împreună cu alte medicamente care predispun pacienții la tulburări legate de hipertermie; acestea includ inhibitorii de anhidrază carbonică și medicamentele cu activitate anticolinergică.

Greutate corporală

Scăderea în greutate care duce la deteriorarea stării generale și la incapacitatea de a lua medicația antiepileptică a fost corelată cu un rezultat letal (vezi pct. 4.8). Zonegran nu se recomandă pacienților copii și adolescenți care sunt subponderali (definiți în conformitate cu categoriile de IMC ajustat în funcție de vârstă ale OMS) sau care au apetit alimentar scăzut.

Incidența scăderii greutății corporale este consecventă între grupurile de vârstă (vezi pct. 4.8); cu toate acestea, dată fiind gravitatea potențială a scăderii în greutate la copii, greutatea trebuie monitorizată la această categorie de pacienți. Un supliment alimentar sau creșterea aportului de alimente trebuie luate în considerare dacă pacientul nu ia în greutate în conformitate cu graficele de creștere; în caz contrar, administrarea Zonegran trebuie întreruptă.

Datele provenite din studii clinice pe pacienți cu o greutate corporală mai mică de 20 kg sunt limitate. Prin urmare, copiii cu vârsta de 6 ani și peste care au o greutate corporală mai mică de 20 kg trebuie să fie tratați cu atenție. Efectul pe termen lung al scăderii în greutate la pacienții copii și adolescenți asupra creșterii și dezvoltării nu este cunoscut.

Acidoză metabolică

Riscul de acidoză metabolică indusă de zonisamidă pare să fie mai frecvent și sever la copii și adolescenți. La această categorie de pacienți, trebuie să se efectueze evaluarea și monitorizarea corespunzătoare a concentrațiilor serice de bicarbonat (vezi pct. 4.4 - Acidoză metabolică pentru atenționarea completă; vezi pct. 4.8 pentru incidența concentrațiilor scăzute de bicarbonat). Efectul pe termen lung al concentrațiilor scăzute de bicarbonat asupra creșterii și dezvoltării nu este cunoscut.

Zonegran nu trebuie utilizat ca medicație concomitentă la pacienți copii și adolescenți, împreună cu alți inhibitori de anhidrază carbonică, cum sunt topiramatul și acetazolamida (vezi pct. 4.5).

Litiază renală

Litiază renală s-a produs la pacienții copii și adolescenți (vezi pct. 4.4 Litiază renală pentru atenționarea completă).

Unii pacienți, în special cei cu o predispoziție la nefrolitiază, pot prezenta un risc crescut de formare a calculilor renali, cu semne și simptome asociate cum ar fi colica renală, durerea renală sau durerea în flanc. Nefrolitiază poate duce la leziuni renale cronice. Factorii de risc pentru nefrolitiază includ formarea anterioară de calculi, antecedente familiale de nefrolitiază și hiper calciurie. Niciunul dintre acești factori de risc nu pot prezice în mod sigur formarea calculilor în timpul tratamentului cu zonisamidă.

Creșterea volumului de lichide ingerate și a volumului urinar poate ajuta la scăderea riscului de formare a calculilor, în special la pacienți care prezintă factori de risc predispozanți. Trebuie să se efectueze ultrasonograma renală, la indicația medicului. În cazul în care se detectează litiază renală, administrarea Zonegran trebuie întreruptă.

Disfuncție hepatică

Creșterea valorilor parametrilor hepatobiliari, cum ar fi alaninaminotransferaza (ALT), aspartataminotransferaza (AST), gama-glutamilttransferaza (GGT) și bilirubina, s-a produs la pacienții copii și adolescenți, fără un tipar consecvent în ceea ce privește observarea valorilor aflate peste limita normală. Cu toate acestea, dacă se suspectează un eveniment hepatic, funcția hepatică trebuie evaluată și trebuie să se ia în considerare întreruperea administrării de Zonegran.

Funcție cognitivă

Deficiențele cognitive la pacienții care suferă de epilepsie au fost asociate cu o patologie subiacentă și/sau cu administrarea tratamentului antiepileptic. În cadrul unui studiu cu zonisamidă placebo controlat la copii și adolescenți, proporția de pacienți cu deficiențe cognitive a fost numeric mai mare în grupul cu zonisamidă comparativ cu grupul cu placebo.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul Zonegran asupra enzimelor citocromului P450

Studiile *in vitro* care utilizează microzomi hepatici umani arată absența inhibării sau un grad mic de inhibare (<25%) a izoenzimelor 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A4 ale citocromului P450, la niveluri ale zonisamidei aproximativ de două ori mai mari decât concentrațiile serice, relevante din punct de vedere clinic, ale substanței în stare liberă. Prin urmare, nu este de așteptat ca Zonegran să afecteze parametrii farmacocinetici ai altor medicamente prin intermediul mecanismelor mediate de citocromul P450, după cum a fost demonstrat, în condiții *in vivo*, în cazul carbamazepinei, fenitoinii, etinilestradiolului și desipraminei.

Potențialul Zonegran de a influența alte medicamente

Medicamente antiepileptice

La pacienții cu epilepsie, dozele de Zonegran administrate la starea de echilibru a concentrației plasmatice nu au condus la niciun efect relevant din punct de vedere farmacocinetic asupra carbamazepinei, lamotriginei, fenitoinii sau valproatului de sodiu.

Contraceptive orale

În cadrul studiilor clinice la pacienți sănătoși, dozele de Zonegran administrate la starea de echilibru a concentrației plasmatice nu au afectat concentrațiile serice ale etinilestradiolului sau noretisteronului din compoziția unui contraceptiv oral combinat.

Inhibitorii de anhidrază carbonică

Zonegran trebuie utilizat cu prudență la pacienții adulți cărora li se administrează concomitent inhibitori de anhidrază carbonică, cum sunt topiramatul și acetazolamidă, deoarece datele existente sunt insuficiente pentru a exclude o posibilă interacțiune farmacodinamică (vezi pct. 4.4).

Zonegran nu trebuie utilizat ca medicație concomitentă la pacienții copii și adolescenți, împreună cu alți inhibitori de anhidrază carbonică, cum sunt topiramatul și acetazolamida (vezi pct. 4.4 Copii și adolescenți).

Substraturi ale P-gp

Un studiu *in vitro* arată că zonisamida este un inhibitor slab al P-gp (MDR1), cu o valoare a concentrației inhibitorii (CI₅₀) de 267 μmol/l; în consecință, există potențialul teoretic ca zonisamida să afecteze farmacocinetica substanțelor care reprezintă substraturi ale P-gp. Se recomandă precauție la începerea sau oprirea tratamentului cu zonisamidă, precum și la modificarea dozei de zonisamidă la pacienții cărora li se administrează, de asemenea, medicamente care reprezintă substraturi ale P-gp (de exemplu, digoxină, chinidină).

Potențialul altor medicamente de a influența Zonegran

În cadrul studiilor clinice, administrarea concomitentă a lamotriginei nu a avut niciun efect evident asupra parametrilor farmacocinetici ai zonisamidei. Administrarea concomitentă a Zonegran cu alte medicamente care pot provoca litiază urinară poate crește riscul formării de calculi renali; de aceea, se recomandă evitarea administrării concomitente a unor asemenea medicamente.

Zonisamida este metabolizată parțial de către CYP3A4 (clivaj reductiv), precum și de către N-acetil-transferaze și prin conjugarea cu acidul glucuronic; de aceea, substanțele cu efect inductor sau inhibitor asupra acestor enzime pot influența parametrii farmacocinetici ai zonisamidei:

- Inducția enzimatică: Expunerea la zonisamidă este mai mică la pacienții cu epilepsie cărora li se administrează inductori ai CYP3A4 cum sunt fenitoina, carbamazepina și fenobarbitona. Este puțin probabil ca aceste efecte să fie semnificative din punct de vedere clinic atunci când Zonegran este adăugat la tratamentul existent; cu toate acestea, în cazul întreruperii, ajustării sau introducerii dozelor medicației concomitente reprezentate de antiepileptice sau alte medicamente inductoare de CYP3A4 pot apărea modificări ale concentrațiilor de zonisamidă, caz în care este posibil să apară necesitatea ajustării dozei de Zonegran. Rifampicina este un inductor potent de CYP3A4. Dacă este necesară administrarea concomitentă, pacientul trebuie monitorizat îndeaproape, iar dozele de Zonegran și alte substraturi ale CYP3A4 trebuie ajustate în funcție de necesități.
- Inhibarea CYP3A4: Conform datelor clinice, inhibitorii de CYP3A4 cunoscuți, specifici și nespecifici, par să nu aibă niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici ai expunerii la zonisamidă. Dozele de ketoconazol (400 mg/zi) sau cimetidină (1200 mg/zi), administrate la starea de echilibru, nu au avut efecte relevante din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici ai dozelor unice de zonisamidă administrate la pacienții sănătoși. Cu toate acestea, în mod normal nu este necesară modificarea dozelor de Zonegran în cazul administrării asociate cu inhibitorii de CYP3A4 cunoscuți.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Zonegran și timp de o lună după oprirea acestuia.

Zonegran nu trebuie utilizat la femeile cu potențial fertil, care nu utilizează metode contraceptive eficiente, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar și numai dacă se consideră că beneficiul potențial justifică riscul pentru făt. Femeile cu potențial fertil tratate cu zonisamidă trebuie să primească recomandări medicale de specialitate. Femeile care intenționează să rămână gravide trebuie să efectueze un consult la medicul specialist curant pentru a se reevalua tratamentul cu zonisamidă și a se lua în considerare alte opțiuni de tratament.

Ca și în cazul tuturor medicamentelor antiepileptice, întreruperea bruscă a tratamentului cu zonisamidă trebuie evitată, întrucât aceasta poate conduce la apariția crizelor de recul, care pot avea consecințe grave asupra femeii și asupra copilului nenăscut. Riscul de malformații congenitale crește de 2 până la 3 ori la copiii mamei tratate cu un medicament antiepileptic. Cele mai frecvent raportate sunt keiloschizis, malformațiile cardiovasculare și defectele de tub neural. În comparație cu monoterapia, terapia antiepileptică cu medicamente multiple se asociază cu risc mai mare de malformații congenitale.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Zonegran la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Datele provenite dintr-un studiu de registru sugerează o creștere a proporției de copii născuți cu greutate mică la naștere (GMN), prematur sau mici pentru vârsta gestațională (MVG). Aceste creșteri variază între aproximativ 5% și 8% pentru GMN, între aproximativ 8% și 10% pentru nașterile premature și între aproximativ 7% și 12% pentru MVG, toate valorile fiind în comparație cu mamele tratate prin monoterapie cu lamotrigină.

Zonegran nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar și numai dacă se consideră că beneficiul potențial justifică riscul pentru făt. Dacă se prescrie Zonegran în timpul sarcinii, pacientelor trebuie să li se ofere informații complete cu privire la vătămarea potențială a fătului și se recomandă utilizarea dozei minime eficiente, împreună cu o monitorizare atentă.

Alăptarea

Zonisamida se excretă în laptele uman; concentrația din laptele matern este egală cu cea din plasma maternă. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Zonegran. Din cauza timpului lung de persistență al zonisamidei în organism, alăptarea nu trebuie reluată decât după o lună de la finalizarea tratamentului cu Zonegran.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind efectele zonisamidei asupra fertilității umane. Studiile la animale au indicat modificări ale parametrilor de fertilitate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, având în vedere faptul că unii pacienți ar putea prezenta stări de somnolență sau dificultăți de concentrare, în special în fazele precoce ale tratamentului sau după o creștere a dozei, pacienții trebuie sfătuiți să fie precauți în cursul activităților care necesită un grad ridicat de vigilență, de exemplu conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În cadrul studiilor clinice, Zonegran s-a administrat la mai mult de 1200 de pacienți, dintre care mai mult de 400 au fost tratați cu Zonegran pe o perioadă de cel puțin 1 an. De asemenea, s-a acumulat o vastă experiență ulterioară punerii pe piață a zonisamidei, începând din 1989 în Japonia și începând din 2000 în SUA.

Trebuie reținut faptul că Zonegran este un derivat de benzisoxazol, care conține o grupare sulfonamică. Reacțiile adverse grave de tip imun asociate cu medicamentele care conțin o grupare sulfonamică includ erupții cutanate, reacții alergice și tulburări hematologice majore inclusiv anemie aplastică, care foarte rar poate fi letală (vezi pct. 4.4).

Cele mai frecvente reacții adverse constatate în cadrul studiilor controlate, cu utilizare ca terapie adjuvantă, au fost somnolența, amețea și anorexia. Cele mai frecvente reacții adverse în cadrul unui studiu clinic randomizat, controlat, cu administrare de monoterapie, în care s-a comparat zonisamida cu carbamazepina cu eliberare prelungită, au fost scăderea concentrațiilor serice ale bicarbonatului, scăderea apetitului alimentar și scăderea ponderală. Frecvența valorilor extrem de scăzute ale

concentrațiilor serice de bicarbonat (o scădere sub 17 mEq/l și cu mai mult de 5 mEq/l) a fost de 3,8%. Frecvența scăderilor ponderale semnificative, cu cel puțin 20%, a fost de 0,7%.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse asociate cu Zonegran, raportate în studiile clinice și observate ulterior punerii pe piață, sunt prezentate mai jos în formă tabelară. Frecvențele sunt prezentate după următoarea schemă:

foarte frecvente	≥ 1/10
frecvente	≥ 1/100 și < 1/10
mai puțin frecvente	≥ 1/1000 și < 1/100
rare	≥ 1/10000 și < 1/1000
foarte rare	< 1/10000
cu frecvență necunoscută	care nu poate fi estimată din datele disponibile

Tabelul 4 Reacții adverse asociate administrării de Zonegran, raportate în studiile clinice în care s-a administrat tratament adjuvant și observate ulterior punerii pe piață

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte rare
Infecții și infestări			Pneumonie Infecții de tract urinar	
Tulburări hematologice și limfatice		Echimoze		Agranulocitoză Anemie aplastică Leucocitoză Leucopenie Limfadenopatie Pancitopenie Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate		Sindrom de hipersensibilitate indus de medicamente Erupție cutanată indusă de medicamente, asociată cu eozinofilie și simptome sistemice
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie		Hipokaliemie	Acidoză metabolică Acidoză tubulară renală
Tulburări psihice	Agitație Iritabilitate Stare de confuzie Depresie	Labilitate emoțională Anxietate Insomnie Tulburări psihotice	Furie Agresivitate Ideație suicidală Tentativă de suicid	Halucinații
Tulburări ale sistemului nervos	Ataxie Amețeli Tulburări de memorie Somnolență	Bradifrenie Tulburări de atenție Nistagmus Parestezie Tulburări de vorbire Tremor	Convulsii	Amnezie Comă Crize de grand-mal Sindrom miastenic Sindrom neuroleptic malign Status epilepticus

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte rare
Tulburări oculare	Diplopie			Glaucom cu unghi închis Durere oculară Miopie Vedere încețoșată Acuitate vizuală redusă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Dispnee Pneumonie de aspirație Tulburări respiratorii Pneumonită de hipersensibilizare
Tulburări gastro-intestinale		Durere abdominală Constipație Diaree Dispepsie Greață	Vărsături	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare			Colecistită Litiază biliară	Afectare hepatocelulară
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate Prurit Alopecie		Anhidroză Eritem multiform Sindrom Stevens-Johnson Necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				Rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare		Litiază renală	Calculoză urinară	Hidronefroză Insuficiență renală Anomalii de urinare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală Boală de tip gripal Stare febrilă Edeme periferice		
Investigații diagnostice	Scăderea concentrației de bicarbonat	Scădere a greutateții		Creșterea concentrației creatin-fosfokinazei sanguine Creșterea creatininemiei Creșterea uremiei Rezultate anormale ale testelor funcției hepatice
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate				Șoc caloric

În plus, au existat cazuri izolate de moarte subită inexplicabilă la pacienții cu epilepsie (SUDEP, Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients) tratați cu Zonegran.

Tabelul 5 Reacții adverse raportate în cadrul unui studiu clinic randomizat, controlat, cu administrare de monoterapie, care a comparat zonisamida cu carbamazepină cu eliberare prelungită

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA†)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări			Infecții de tract urinar Pneumonie
Tulburări hematologice și limfatice			Leucopenie Trombocitopenie
Tulburări metabolice și de nutriție		Scăderea apetitului alimentar	Hipokaliemie
Tulburări psihice		Agitație Depresie Insomnie Modificări ale dispoziției Anxietate	Stare confuzională Psihoză acută Agresivitate Ideație suicidară Halucinații
Tulburări ale sistemului nervos		Ataxie Amețeli Tulburări de memorie Somnolență Bradifrenie Tulburări de atenție Parestezie	Nistagmus Tulburări de vorbire Tremor Convulsii
Tulburări oculare		Diplopie	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Tulburări respiratorii
Tulburări gastro-intestinale		Constipație Diaree Dispepsie Greață Vărsături	Durere abdominală
Tulburări hepatobiliare			Colecistită acută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate tranzitorii	Prurit Echimoze
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate Febră Iritabilitate	
Investigații diagnostice	Scăderea concentrației de bicarbonat	Scădere ponderală Creșterea concentrației plasmatică de creatin-fosfokinazei Creșterea concentrației de alanin aminotransferază Creșterea concentrației de aspartat aminotransferază	Rezultate anormale ale analizei urinei

† MedDRA versiunea 13.1

Informații suplimentare privind grupe speciale de pacienți

Vârstnici

O analiză globală a datelor de siguranță a 95 pacienți vârstnici a evidențiat o frecvență relativ mai mare a raportărilor privind edemele periferice și pruritul, comparativ cu populația adultă.

Analiza datelor ulterioare punerii pe piață sugerează faptul că pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mare prezintă o frecvență mai mare a următoarelor evenimente, comparativ cu populația generală: Sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și sindromul de hipersensibilitate indus de medicamente (SHIM).

Copii și adolescenți

Profilul evenimentelor adverse al zonisamidei la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani din cadrul studiilor clinice placebo controlate a fost similar celui al adulților. În rândul celor 465 de subiecți din baza de date privind siguranța la copii și adolescenți (inclusiv 67 de subiecți suplimentari din faza de prelungire a studiului clinic controlat) s-au înregistrat 7 decese (1,5%; 14,6/1000 de persoane-ani): 2 cazuri de status epilepticus, din care unul a fost legat de scăderea severă în greutate (10% în 3 luni) la un subiect subponderal și de incapacitatea ulterioară de a lua medicația; 1 caz de leziune la nivelul capului/hematom; și 4 decese la pacienții cu deficiente neurologice funcționale anterioare din diverse cauze (2 cazuri de sepsie indusă de pneumonie/insuficiență de organe, 1 caz de moarte subită inexplicabilă la subiecții cu epilepsie (SUDEP, Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients) și 1 caz de leziune la nivelul capului). În total, 70,4% dintre subiecții copii și adolescenți cărora li s-a administrat ZNS în cadrul studiului controlat sau în faza de prelungire deschisă a acestuia au înregistrat cel puțin o măsurătoare a bicarbonatului sub 22 mmol/l provocată de tratament. Durata măsurărilor scăzute ale bicarbonatului a fost, de asemenea, lungă (mediană de 188 zile).

O analiză globală a datelor privind siguranța provenite de la 420 de subiecți copii și adolescenți (183 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani și 237 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 12 și 16 ani, cu o durată de expunere medie de aproximativ 12 luni) a arătat o frecvență de raportare relativ mai ridicată a cazurilor de pneumonie, deshidratare, scădere a volumului transpirației, teste anormale ale funcției hepatice, otită medie, faringită, sinuzită și infecție a tractului respirator superior, tuse, epistaxis și rinită, durere abdominală, vărsături, erupție cutanată și eczemă, și febră, comparativ cu populația adultă (îndeosebi la subiecții cu vârsta sub 12 ani) și, cu o incidență scăzută, a cazurilor de amnezie, creștere a creatininei, limfadenopatie și trombocitopenie. Incidența scăderii greutății corporale cu peste 10% a fost de 10,7% (vezi pct. 4.4). În unele cazuri de scădere în greutate, s-a înregistrat o întârziere a trecerii la următorul stadiu Tanner și a maturizării osoase.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Au existat cazuri de supradozaj accidental sau intenționat la pacienți adulți, copii și adolescenți. În unele cazuri, supradozajul a fost asimptomatic, în special atunci când provocarea vărsăturilor și lavajul au fost efectuate cu promptitudine. În alte cazuri, supradozajul a fost urmat de simptome precum somnolență, greață, gastrită, nistagmus, mioclonie, comă, bradicardie, diminuarea funcției renale, hipotensiune și deprimare respiratorie. În cazul unui pacient care a utilizat o supradoză de Zonigran și clonazepam s-a înregistrat o valoare foarte ridicată a concentrației plasmatice de zonisamidă, de 100,1 µg/ml, la aproximativ 31 de ore după ingestie; pacientul a prezentat comă și deprimare respiratorie, dar și-a recăpătat cunoștința după cinci zile și nu a rămas cu sechele.

Tratament

Nu există antidoturi specifice pentru supradozajul cu Zonigran. Dacă se suspectează un supradozaj recent, ar putea fi indicată golirea stomacului prin lavaj gastric sau prin inducerea vărsăturilor, cu

precauțiile obișnuite privind protecția căilor aeriene. Este indicată terapia de susținere generală care să includă monitorizarea frecventă a semnelor vitale și observația atentă. Zonisamida are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mare și prin urmare efectele sale pot fi persistente. Cu toate că nu a fost studiată în mod oficial ca tratament al supradozajului, hemodializa a redus concentrațiile plasmatică de zonisamidă la un pacient cu funcție renală diminuată și poate fi luată în considerare ca tratament al supradozajului, dacă există indicație clinică în acest sens.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiepileptice, alte antiepileptice, codul ATC: N03AX15

Zonisamida este un derivat de benzisoxazol. Este un medicament antiepileptic care prezintă, *in vitro*, o slabă activitate asupra anhidrazei carbonice. Nu este înrudită chimic cu alte medicamente antiepileptice.

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al zonisamidei nu este pe deplin elucidat, dar se pare că implică acțiunea asupra canalelor de sodiu și calciu voltaj-dependente, cu întreruperea fluxului neuronal de descărcări sincronizate, reducerea propagării descărcărilor specifice crizei epileptice și întreruperea activității consecutive de tip epileptic. Zonisamida are, de asemenea, un efect modulator asupra procesului de inhibare neuronală GABA-mediat.

Efecte farmacodinamice

Activitatea anticonvulsivantă a zonisamidei s-a evaluat pe o varietate de modele, la mai multe specii și cu crize induse sau native; zonisamida pare să acționeze ca un antiepileptic cu spectru larg la aceste modele. Zonisamida previne crizele provocate la testul electroșocului maximal și limitează răspândirea crizelor, inclusiv propagarea lor de la nivelul cortexului la structurile subcorticale, inhibând totodată activitatea epileptogenă de focar. Pe de altă parte, spre deosebire de fenitoină și carbamazepină, zonisamida acționează preferențial asupra crizelor care își au originea la nivel cortical.

Eficacitate și siguranță clinică

Monoterapia în tratamentul crizelor epileptice parțiale, cu sau fără generalizare secundară

Eficacitatea zonisamidei în monoterapie a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, cu grup paralel, cu comparare de tip non-inferioritate a carbamazepinei cu eliberare prelungită (EP) la 583 subiecți adulți cu crize epileptice parțiale nou diagnosticate, cu sau fără crize epileptice tonico-clonice generalizate secundare. Subiecții au fost repartizați randomizat pentru a li se administra carbamazepină sau zonisamidă pentru o perioadă de tratament de până la 24 luni, în funcție de răspunsul terapeutic. Subiecților li s-au administrat doze care au fost crescute până la doza țintă inițială de carbamazepină 600 mg sau zonisamidă 300 mg. Subiecților care au prezentat o criză epileptică li s-au administrat doze care au fost crescute până la următoarea doză țintă de carbamazepină 800 mg sau zonisamidă 400 mg. Subiecții care au prezentat o altă criză epileptică au primit doze care au fost crescute până la doza țintă maximă de carbamazepină 1200 mg sau zonisamidă 500 mg. Subiecții care nu au prezentat crize epileptice timp de 26 săptămâni la administrarea dozei țintă au continuat cu acea doză timp de alte 26 săptămâni.

Rezultatele principale ale acestui studiu sunt prezentate în acest tabel:

Tabelul 6 Rezultatele privind eficacitatea pentru Studiul 310 privind monoterapia

	Zonisamidă	Carbamazepină		
n (Populația IDT)	281	300		
Șase luni fără crize epileptice			Dif.	$\hat{I}_{95\%}$
Populația PP*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% ; 3,1%
Populația IDT	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% ; 1,4%
≤ 4 crize epileptice pe parcursul perioadei inițiale de 3 luni	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% ; 3,7%
> 4 crize epileptice pe parcursul perioadei inițiale de 3 luni	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% ; 5,6%
Perioada de 12 luni fără crize epileptice				
Populația PP	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2% ; 1,5%
Populația IDT	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1% ; 0,7%
≤ 4 crize epileptice pe parcursul perioadei inițiale de 3 luni	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% ; 1,3%
> 4 crize epileptice pe parcursul perioadei inițiale de 3 luni	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% ; 17,4%
Subtipul crizelor epileptice (populația PP fără crize epileptice timp de 6 luni)				
Toate parțiale	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% ; 0,0%
Parțiale simple	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% ; 14,7%
Parțiale complexe	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% ; -5,9%
Toate tonico-clonice generalizate	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% ; 6,0%
Tonico-clonice secundare	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% ; 7,1%
Tonico-clonice generalizate	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% ; 10,5%

PP = Populația per protocol; IDT = Populația cu intenție de tratament

*Criteriul final principal

Tratament adjuvant pentru tratamentul pacienților adulți cu crize epileptice parțiale, cu sau fără generalizare secundară

La adulți, eficacitatea Zonegran s-a demonstrat în cadrul a 4 studii dublu-orb, placebo controlate, desfășurate pe durata a 24 de săptămâni, cu administrare o dată sau de două ori pe zi. Studiile au arătat că valoarea mediană a reducerii frecvenței crizelor parțiale este dependentă de doza de Zonegran, cu obținerea unei eficacități stabile la doze de 300-500 mg pe zi.

Copii și adolescenți

Medicație adjuvantă în tratamentul crizelor epileptice parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani și peste)

La pacienții copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani și peste), eficacitatea zonisamidei a fost demonstrată în cadrul unui studiu dublu-orb, placebo controlat care a inclus 207 subiecți și a avut o durată a tratamentului de până la 24 de săptămâni. S-a observat o scădere de minim 50% față de valoarea de referință a frecvenței crizelor epileptice în timpul perioadei de 12 săptămâni cu doză stabilă la 50% dintre subiecții tratați cu zonisamidă și la 31% dintre pacienții care primeau placebo.

Problemele de siguranță specifice care au fost întâmpinate în cadrul studiilor la copii și adolescenți au fost: scăderea apetitului alimentar și scăderea în greutate, scăderea concentrațiilor de bicarbonat, creșterea riscului de litiază renală și deshidratarea. Toate aceste efecte și, în mod specific, scăderea în greutate, pot avea implicații dăunătoare pentru creștere și dezvoltare și pot duce la deteriorarea stării generale de sănătate. În ansamblu, datele privind efectele pe termen lung asupra creșterii și dezvoltării sunt limitate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Zonisamida este absorbită aproape complet după administrarea orală, atingând, în general, concentrațiile maxime serice sau plasmatice în decurs de 2 până la 5 ore după administrare. Se consideră că metabolizarea la primul pasaj este neglijabilă. Biodisponibilitatea absolută este estimată la aproximativ 100%. Biodisponibilitatea orală nu este influențată de alimente, deși atingerea concentrațiilor maxime serice sau plasmatice ar putea fi întârziată.

Valorile ASC și C_{max} pentru zonisamidă au crescut în mod aproape liniar după administrarea unei doze unice situată în intervalul 100-800 mg, precum și după doze multiple cu administrare o dată pe zi, situate în intervalul 100-400 mg. Creșterea la starea de echilibru a fost ușor mai mare decât cea anticipată ținând cont de doză, acest lucru datorându-se probabil caracterului saturabil al legării zonisamidei de eritrocite. Starea de echilibru a concentrației plasmatice s-a atins în decurs de 13 zile. În urma administrării de doze unice intervine un grad de acumulare ușor mai mare decât cel anticipat.

Distribuție

Zonisamida se leagă de proteinele plasmaticice umane în proporție de 40 - 50 %, studiile *in vitro* indicând faptul că această cifră nu este afectată de prezența diverselor medicamente antiepileptice (mai exact, fenitoină, fenobarbitonă, carbamazepină și valproat de sodiu). Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 1,1 – 1,7 l/kg la adulți, indicând faptul că zonisamida se distribuie pe scară largă la nivelul țesuturilor. Rapoartele eritrocite/plasmă se situează la valori de aproximativ 15 pentru concentrațiile joase, și de aproximativ 3 pentru concentrațiile mai ridicate.

Metabolizare

Metabolizarea zonisamidei se face în principal prin clivajul reductiv al inelului benzisoxazolic al compusului primar, de către CYP3A4, cu formarea 2-sulfamoilacetilfenolului (SMAP) și, pe de altă parte, prin N-acetilare. În plus, compusul primar și SMAP pot fi supuse procesului de glucuronidare. Metaboliții, care nu pot fi detectați în plasmă, nu prezintă activitate anticonvulsivantă. Nu există dovezi care ar indica faptul că zonisamida și-ar induce propria metabolizare.

Eliminare

Clearance-ul aparent al zonisamidei la starea de echilibru, după administrarea orală, este de aproximativ 0,70 l/h, iar valoarea timpului de înjumătățire plasmatică terminal prin eliminare este de aproximativ 60 de ore, în absența inductorilor de CYP3A4. Timpul de înjumătățire plasmatică prin

eliminare nu a fost dependent de doză și nu a fost afectat de administrarea repetată. Fluctuațiile concentrațiilor serice sau plasmatică în cadrul intervalului de dozare sunt mici (< 30 %). Principala cale de excreție a metabolizilor zonisamidei și a medicamentului în stare nemodificată este calea renală. Clearance-ul renal al zonisamidei nemodificate este relativ scăzut (aproximativ 3,5 ml/min); o proporție de aproximativ 15 - 30 % din doză este eliminată în stare nemodificată.

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea la zonisamidă crește în timp până când starea de stabilitate este atinsă după aproximativ 8 săptămâni. Când se compară același nivel de dozare, pacienții cu o masă corporală totală mai mare par să prezinte o valoare mai scăzută a concentrațiilor serice la starea de echilibru, dar acest efect pare să fie relativ modest. După ajustarea în funcție de efectul greutății, vârsta (≥ 12 ani) și sexul nu au niciun efect evident asupra expunerii la zonisamidă a pacienților cu epilepsie, la starea de echilibru a concentrației plasmatică. Nu este necesară ajustarea dozei în cazul niciunui medicament antiepileptic, inclusiv al inductorilor CYP3A4.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Zonisamida scade frecvența medie a crizelor epileptice în decurs de 28 de zile, iar scăderea este proporțională (log-liniară) cu concentrația medie de zonisamidă.

Grupe de pacienți cu caracteristici speciale

La pacienții cu insuficiență renală, clearance-ul renal al dozelor unice de zonisamidă s-a corelat în mod pozitiv cu clearance-ul creatininei. ASC-ul plasmatic al zonisamidei a fost crescut cu 35% la pacienții cu valori ale clearance-ului creatininei < 20 ml/min (vezi și pct. 4.2.).

Pacienți cu funcție hepatică afectată: Parametrii farmacocinetici ai zonisamidei la pacienții cu funcție hepatică afectată nu au fost studiați în mod adecvat.

Vârstnici: Nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește aspectele farmacocinetice între pacienții tineri (21-40 de ani) și cei vârstnici (65-75 de ani).

Copii și adolescenți (5-18 ani): Datele limitate existente indică faptul că parametrii farmacocinetici la copii și adolescenți, determinați la starea de echilibru a concentrației plasmatică, la doze zilnice de 1 mg/kg, 7 mg/kg sau 12 mg/kg administrate în mod fracționat, sunt similare cu cele observate la adulți, după ajustarea în funcție de greutate.

5.3 Date preclinice de siguranță

La câini, la nivele de expunere similare cu cele utilizate în practica clinică, s-au observat anumite modificări hepatice (mărirea ficatului, colorarea maronie întunecată, ușoara mărire a hepatocitelor cu apariția de corpi lamelari concentrici în citoplasmă și vacuolizarea citoplasmatică) asociate cu metabolizarea crescută, cu toate că ele nu au fost observate în cadrul studiilor clinice.

Zonisamida nu s-a dovedit genotoxică și nu a prezentat potențial carcinogenic.

Zonisamida a provocat anomalii de dezvoltare la șoareci, șobolani și câini, și a avut un efect letal asupra embrionului la maimuțe, în condițiile administrării în timpul perioadei de organogeneză la doze ale zonisamidei și niveluri plasmatică ale mamei similare sau mai mici decât nivelurile utilizate în scop terapeutic la om.

În cadrul unui studiu cu doze repetate privind toxicitatea orală la șobolanii tineri, la valori ale expunerii similare celor observate la pacienții copii și adolescenți la doza maximă recomandată, s-au observat scăderi ale greutății corporale și modificări ale histopatologiei renale și ale parametrilor de patologie clinică, precum și modificări comportamentale. S-a considerat că modificările histopatologiei renale și ale parametrilor de patologie clinică au legătură cu inhibarea anhidrazei carbonice de către zonisamidă. Efectele la aceste valori ale dozei au fost reversibile în timpul perioadei

de recuperare. La o valoare mai ridicată a dozei (de 2-3 ori expunerea sistemică comparativ cu expunerea terapeutică), efectele histopatologice renale au fost mai severe și numai parțial reversibile. Majoritatea reacțiilor adverse observate la șobolanii tineri au fost similare cu cele observate în cadrul studiilor cu doze repetate la șobolani adulți privind toxicitatea zonisamidei, însă picăturile hialine din epiteliul tubilor renali și hiperplazia tranzitorie au fost observate numai în cadrul studiului la șobolani tineri. La aceste valori mai ridicate ale dozei, șobolanii tineri au manifestat o scădere a parametrilor de creștere, învățare și dezvoltare. Aceste efecte au fost considerate ca fiind probabil legate de greutatea corporală scăzută și de efectele farmacologice exagerate ale zonisamidei la doza maximă tolerată.

La șobolani, s-a observat scăderea numărului de corpi luteici și de locuri de implantare la valori ale expunerii echivalente cu doza terapeutică maximă la om; ciclurile estrale neregulate și o scădere a numărului de fete vii au fost observate la valori ale expunerii de trei ori mai mari.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină
Ulei vegetal hidrogenat (din boabe de soia)
Laurilsulfat de sodiu

Capsula

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Shellac
Propilenglicol
Hidroxid de potasiu
Oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PVDC/aluminiu, ambalaje de 14, 28, 56 și 84 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/307/010
EU/1/04/307/009
EU/1/04/307/003
EU/1/04/307/012

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 10/03/2005
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21/12/2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zonegran 100 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține zonisamidă 100 mg.

Excipienți: galben amurg FCF (E110) 0,002 mg și roșu allura AC (E129) 0,147 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține ulei vegetal hidrogenat (din boabe de soia) 3 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Corp opac de culoare albă și capac opac de culoare roșie, inscripționat cu un logo și „ZONEGRAN 100” cu caractere negre.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zonegran este indicat ca:

- monoterapie pentru tratamentul crizelor epileptice parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți cu epilepsie nou diagnosticată (vezi pct. 5.1);
- medicație adjuvantă în tratamentul crizelor epileptice parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze - Adulți

Creșterea treptată a dozelor și doze de întreținere

La pacienții adulți, Zonegran poate fi administrat în monoterapie sau adăugat la tratamentul existent. Doza trebuie crescută treptat în funcție de efectele clinice. În Tabelul 1 sunt prezentate creșterea treptată a dozelor și dozele de întreținere recomandate. Unii pacienți, în special cei care nu utilizau inductori ai CYP3A4, ar putea răspunde la doze mai scăzute.

Întreruperea tratamentului

În cazul întreruperii tratamentului cu Zonegran, este necesară scăderea treptată a dozelor (vezi pct. 4.4). În cadrul studiilor clinice la pacienți adulți, dozele au fost scăzute în trepte de 100 mg la intervale de o săptămână, cu ajustarea concomitentă a dozelor celorlalte medicamente antiepileptice (la nevoie).

Tabelul 1 Adulți – schema recomandată pentru creșterea treptată a dozelor și pentru dozele de întreținere

Schemă de tratament	Faza de creștere treptată a dozei			Doza obișnuită de întreținere
	Săptămâna 1 + 2	Săptămâna 3 + 4	Săptămâna 5 + 6	
Monoterapie – Pacienți adulți nou diagnosticați	100 mg/zi (o dată pe zi)	200 mg/zi (o dată pe zi)	300 mg/zi (o dată pe zi)	300 mg pe zi (o dată pe zi). Dacă este necesară o doză mai mare: se crește doza progresiv, în trepte de 100 mg până la maxim 500 mg la intervale de două săptămâni.
Tratament adjuvant - cu medicamente inductoare ale CYP3A4 (vezi pct. 4.5)	Săptămâna 1 50 mg/zi (divizat în două doze)	Săptămâna 2 100 mg/zi (divizat în două doze)	Săptămâna 3 - 5 Creșteri progresive în trepte de 100 mg la intervale de o săptămână	300 - 500 mg pe zi (o dată pe zi sau divizat în două doze).
- fără medicamente inductoare ale CYP3A4; sau cu insuficiență renală sau hepatică	Săptămâna 1 + 2 50 mg/zi (divizat în două doze)	Săptămâna 3 + 4 100 mg/zi (divizat în două doze)	Săptămâna 5 - 10 Creșteri progresive în trepte de maxim 100 mg la intervale de două săptămâni	300 - 500 mg pe zi (o dată pe zi sau divizat în două doze). Unii pacienți pot răspunde la doze mai mici.

Recomandări generale privind dozele de Zonegran la anumite grupe de pacienți

Copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani și peste)

Creșterea treptată a dozelor și doze de întreținere

Zonegran trebuie să fie adăugat la tratamentul existent pentru pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste. Doza trebuie crescută treptat în funcție de efectele clinice. În Tabelul 2 sunt prezentate creșterea treptată a dozelor și dozele de întreținere recomandate. Unii pacienți, în special cei cărora nu li se administrează medicamente inductoare ale CYP3A4, pot răspunde la doze mai scăzute.

Medicii trebuie să atragă atenția pacienților copii și adolescenți și părinților/apartinătorilor acestora asupra Cardului de avertizare a pacientului (în prospect) referitor la prevenirea șocului caloric (vezi pct. 4.4: Copii și adolescenți).

Tabelul 2 Copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani și peste) – schema recomandată pentru creșterea treptată a dozelor și pentru dozele de întreținere

Schemă de tratament	Faza de creștere treptată a dozei		Doza obișnuită de întreținere	
	Săptămâna 1	Săptămânile 2 până la 8	Pacienți cu greutatea între 20 și 55 kg ^a	Pacienți cu greutatea > 55 kg
Tratament adjuvant - cu medicamente inductoare ale CYP3A4 (vezi pct. 4.5)	1 mg/kg/zi (o dată pe zi)	Creștere la intervale săptămânale, în trepte de 1 mg/kg	6 până la 8 mg/kg/zi (o dată pe zi)	300 - 500 mg/zi (o dată pe zi)
- fără medicamente inductoare ale CYP3A4	Săptămâna 1 + 2	Săptămâna ≥ 3	6 până la 8 mg/kg/zi (o dată pe zi)	300 - 500 mg/zi (o dată pe zi)
	1 mg/kg/zi (o dată pe zi)	Creștere la intervale de două săptămâni, în trepte de 1 mg/kg		

Notă:

- a. Pentru a asigura menținerea dozei terapeutice, greutatea copilului trebuie monitorizată, iar doza revizuită pe măsură ce apar modificări ale greutății până la o greutate de 55 kg. Schema de dozare este de 6-8 mg/kg/zi până la o doză maximă de 500 mg/zi.

Siguranța și eficacitatea Zonegran la copiii cu vârsta sub 6 ani sau la cei care cântăresc mai puțin de 20 kg nu au fost încă stabilite.

Datele provenite din studii clinice la pacienți cu o greutate corporală mai mică de 20 kg sunt limitate. Prin urmare, copiii cu vârsta de 6 ani și peste și cu o greutate corporală mai mică de 20 kg trebuie să fie tratați cu atenție.

Nu este întotdeauna posibil să se obțină cu precizie doza calculată cu concentrațiile de capsule de Zonegran disponibile. În aceste cazuri, se recomandă, prin urmare, ca doza totală de Zonegran să fie rotunjită în sus sau în jos la cea mai apropiată doză disponibilă care poate fi obținută cu concentrațiile de capsule de Zonegran disponibile în comerț (25 mg, 50 mg și 100 mg).

Întreruperea tratamentului

În cazul întreruperii tratamentului cu Zonegran, este necesară scăderea treptată a dozelor (vezi pct. 4.4). În cadrul studiilor clinice la pacienți copii și adolescenți, modificarea în sensul scăderii a fost efectuată prin reduceri ale dozei la intervale săptămânale, în trepte de aproximativ 2 mg/kg (adică în conformitate cu programul din Tabelul 3).

Tabelul 3 Copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani și peste) – programul recomandat de scădere treptată a dozei

Greutate	Scădere la intervale săptămânale, în trepte de:
20 – 28 kg	25 până la 50 mg/zi*
29 – 41 kg	50 până la 75 mg/zi*
42 – 55 kg	100 mg/zi*
>55 kg	100 mg/zi*

Notă:

- * Toate dozele se administrează o dată pe zi.

Vârstnici

Inițierea tratamentului la pacienții vârstnici trebuie făcută cu precauție, deoarece informațiile disponibile referitoare la utilizarea Zonegran la această grupă de pacienți sunt limitate. Medicii trebuie, de asemenea, să ia în considerare profilul de siguranță al Zonegran (vezi pct. 4.8).

Pacienți cu insuficiență renală

Tratamentul pacienților cu insuficiență renală trebuie făcut cu precauție, întrucât informațiile disponibile referitoare la utilizarea la acești pacienți sunt limitate și este posibil să fie necesar un ritm mai lent de creștere a dozei de Zonegran. Întrucât zonisamida și metaboliții săi se excretă pe cale renală, tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care dezvoltă insuficiență renală acută sau la care este observată o creștere stabilă, semnificativă din punct de vedere clinic, a creatininei serice.

La pacienții cu insuficiență renală, clearance-ul renal al dozelor unice de zonisamidă s-a corelat în mod pozitiv cu clearance-ul creatininei. ASC plasmatic al zonisamidei a fost crescut cu 35% la pacienții cu valori ale clearance-ului creatininei < 20 ml/min.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică nu a fost studiată. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată trebuie făcut cu precauție și este posibil să fie necesar un ritm mai lent de creștere a dozei de Zonegran.

Mod de administrare

Zonegran capsule se administrează pe cale orală.

Efectul alimentelor

Zonegran poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la sulfonamide.

Zonegran conține ulei vegetal hidrogenat (din boabe de soia). Pacienții nu trebuie să utilizeze acest medicament dacă au alergii la arahide sau soia.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Erupții cutanate inexplicabile

În asociere cu tratamentul cu Zonegran apar erupții cutanate grave, inclusiv cazuri de sindrom Stevens-Johnson.
--

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Zonegran la pacienții care dezvoltă o erupție cutanată a cărei etiologie nu poate fi explicată altfel. Toți pacienții care dezvoltă o erupție cutanată în timpul tratamentului cu Zonegran trebuie să fie supravegheați îndeaproape, cu acordarea unei atenții speciale pacienților cărora li se administrează concomitent medicamente antiepileptice care ar putea induce în mod independent apariția erupțiilor cutanate.

Crize epileptice la întreruperea tratamentului

În conformitate cu practica clinică curentă, întreruperea tratamentului cu Zonegran la pacienții cu epilepsie trebuie realizată printr-o scădere treptată a dozei, în vederea reducerii posibilității apariției crizelor la întreruperea tratamentului. Datele referitoare la întreruperea administrării medicamentelor antiepileptice concomitente, cu scopul de a institui monoterapia cu Zonegran, după obținerea controlului crizelor prin adăugarea Zonegran în schema de tratament, sunt insuficiente. Prin urmare, întreruperea administrării medicamentelor antiepileptice concomitente trebuie efectuată cu precauție.

Reacții la sulfonamidă

Zonegran este un derivat de benzisoxazol, care conține o grupare sulfonamică. Reacțiile adverse grave de tip imun asociate cu medicamentele care conțin o grupare sulfonamică includ erupții cutanate, reacții alergice și tulburări hematologice majore, inclusiv anemie aplastică, care foarte rar poate fi letală.

S-au raportat cazuri izolate de agranulocitoză, trombocitopenie, leucopenie, anemie aplastică, pancitopenie și leucocitoză. Informațiile disponibile nu sunt adecvate pentru evaluarea relației, dacă există vreuna, între doza și durata tratamentului și aceste evenimente.

Miopie acută și glaucom secundar cu unghi închis

Un sindrom care constă în miopie acută asociată cu glaucom secundar cu unghi închis a fost raportat la pacienții adulți, copii și adolescenți cărora li s-a administrat zonisamidă. Simptomele includ debutul acut al scăderii acuității vizuale și/sau durerii oculare. La examenul oftalmologic se pot observa miopie, îngustare a camerei anterioare, precum și hiperemie (înroșire) oculară și presiune intraoculară crescută. Acest sindrom poate fi asociat cu revărsat supraciliar care determină deplasarea anterioară a cristalinului și a irisului, cu glaucom secundar cu unghi închis. Simptomele pot apărea în decurs de ore până la săptămâni de la începerea tratamentului. Tratamentul include întreruperea administrării zonisamidei cât mai rapid posibil, conform opiniei medicului curant, și măsuri adecvate pentru scăderea presiunii intraoculare. Presiunea intraoculară crescută, indiferent de etiologie, lăsată netratată, poate determina sechele grave, incluzând pierderea definitivă a vederii. Se impune precauție în tratamentul pacienților cu antecedente de tulburări oculare cu zonisamidă.

Ideație suicidară și comportament suicidar

La pacienți cărora li s-au administrat medicamente antiepileptice pentru diverse indicații, s-au raportat ideație suicidară și comportament suicidar. O meta-analiză a studiilor clinice randomizate, controlate cu placebo, privind medicamentele antiepileptice, a arătat, de asemenea, un risc ușor crescut de ideație suicidară și comportament suicidar. Mecanismul acestui risc nu este cunoscut, iar datele disponibile nu exclud posibilitatea unui risc crescut pentru Zonegran.

Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați pentru semnele de ideație suicidară și comportament suicidar și trebuie avut în vedere tratamentul corespunzător. Pacienților (și persoanelor în grija cărora se află acești pacienți) trebuie să li se recomande să se adreseze medicului, în cazul apariției semnelor de ideație suicidară sau comportament suicidar.

Litiază renală

Unii pacienți, în special cei cu o predispoziție la nefrolitiază, pot prezenta un risc crescut de formare a calculilor renali, cu semne și simptome asociate cum ar fi colica renală, durerea renală sau durerea în flanc. Nefrolitiază poate duce la leziuni renale cronice. Factorii de risc pentru nefrolitiază includ formarea anterioară de calculi, antecedente familiale de nefrolitiază și hipercalcemie. Niciunul dintre acești factori de risc nu pot prezice în mod sigur formarea calculilor în timpul tratamentului cu zonisamidă. De asemenea, pacienții care utilizează alte medicamente asociate cu litiază renală pot prezenta un risc crescut. Creșterea volumului de lichide ingerate și a volumului urinar poate ajuta la

scăderea riscului de formare a calculilor, în special la pacienți care prezintă factori de risc predispozanți.

Acidoză metabolică

Tratamentul cu Zonegran este asociat cu acidoză metabolică hipercloremică, cu deficit non-anionic (scăderea concentrației serice a bicarbonatului sub intervalul normal de referință, în absența alcalozei respiratorii cronice). Această acidoză metabolică este provocată de pierderea renală de bicarbonat, determinată de efectul inhibitor al zonisamidei asupra anhidrazei carbonice. Acest dezechilibru electrolitic a fost observat în cazul utilizării Zonegran în studii clinice controlate cu placebo și în timpul perioadei după introducerea medicamentului pe piață. În general, acidoza metabolică indusă de zonisamidă apare la începutul tratamentului, cu toate că pot apărea cazuri în orice moment în timpul tratamentului. Scăderile concentrației de bicarbonat sunt în general mici - moderate (scăderea medie este de aproximativ 3,5 mEq/l pentru doze zilnice de 300 mg la adulți); rareori, pacienții pot prezenta scăderi mai severe. Situațiile sau tratamentele care predispun la acidoză (cum sunt boală renală, tulburări respiratorii severe, stare de rău epileptic, diaree, intervenție chirurgicală, dietă cetogenă sau medicamente) se pot adăuga la efectele zonisamidei de scădere a concentrației bicarbonatului.

Riscul de apariție a acidozei metabolice induse de zonisamidă pare a fi mai frecvent și mai sever la pacienții mai tineri. Se impune evaluarea și monitorizarea adecvată a concentrațiilor serice de bicarbonat la pacienții cărora li se administrează zonisamidă și la care există situații subiacente care ar putea crește riscul acidozei, la pacienții care prezintă un risc crescut de consecințe adverse în cazul acidozei metabolice și la pacienții cu simptome sugestive de acidoză metabolică. Dacă acidoza metabolică apare și persistă, trebuie luată în considerare scăderea dozei sau întreruperea tratamentului cu Zonegran (prin întreruperea sau scăderea treptată a dozei terapeutice) deoarece poate să apară osteopenie.

Dacă se decide continuarea tratamentului cu Zonegran în prezența acidozei persistente, trebuie luată în considerare inițierea unui tratament alcalinizant.

Zonegran trebuie utilizat cu precauție la pacienții adulți tratați în mod concomitent cu inhibitorii de anhidrază carbonică precum topiramatul sau acetazolamida, întrucât datele existente sunt insuficiente pentru a exclude existența unei interacțiuni farmacodinamice (vezi și pct. 4.4 Copii și adolescenți și pct. 4.5).

Soc caloric

S-au raportat cazuri de scădere a volumului transpirației și de creștere a temperaturii corporale, în principal la pacienții copii și adolescenți (vezi pct. 4.4 Copii și adolescenți pentru atenționarea completă). Se recomandă precauție la adulți în cazul în care Zonegran este prescris împreună cu alte medicamente care predispun la tulburări legate de hipertermie; acestea includ inhibitorii de anhidrază carbonică și medicamentele cu activitate anticolinergică (vezi și pct. 4.4 Copii și adolescenți).

Pancreatită

La pacienții tratați cu Zonegran care dezvoltă semne și simptome de pancreatită, se recomandă monitorizarea nivelurilor lipazei și amilazei pancreatice. Dacă pancreatita este evidentă, în absența oricărei alte cauze evidente se recomandă să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu Zonegran și inițierea unui tratament adecvat.

Rabdomioliză

La pacienții tratați cu Zonegran la care apar durerea musculară severă și/sau starea de slăbiciune, în prezența sau în absența febrei, se recomandă evaluarea markerilor afectării musculare, inclusiv a nivelurilor de creatin-fosfokinază și aldolază. Dacă acestea sunt crescute, în absența oricărei alte cauze evidente cum ar fi traumatismele sau crizele de grand-mal, se recomandă să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu Zonegran și inițierea unui tratament adecvat.

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Zonegran și timp de o lună după oprirea acestuia (vezi pct. 4.6). Zonegran nu trebuie utilizat la femeile cu potențial fertil, care nu utilizează metode contraceptive eficiente, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar și numai dacă se consideră că beneficiul potențial justifică riscul pentru făt. Femeile cu potențial fertil trebuie să primească recomandări de specialitate cu privire la posibilele efecte ale Zonegran asupra fătului, iar aceste riscuri, împreună cu beneficiile, trebuie discutate cu pacienta înainte de instituirea tratamentului. Femeile care intenționează să rămână gravide trebuie să efectueze un consult la medicii specialiști curanți pentru a se reevalua tratamentul cu Zonegran și a se lua în considerare alte opțiuni de tratament. Medicii care supraveghează paciente tratate cu Zonegran trebuie să se asigure că acestea sunt complet informate cu privire la necesitatea de a utiliza o metodă adecvată și eficientă de contracepție, și să folosească evaluarea clinică generală pentru a vedea dacă contraceptivele orale (CO) sau dozele componentelor acestora sunt adecvate relativ la situația clinică individuală a pacientei.

Greutate corporală

Zonegran poate provoca scăderea greutății corporale. În cazul în care pacientul prezintă scădere ponderală sau are o greutate scăzută în timpul tratamentului, poate fi luată în considerare administrarea unor suplimente nutritive sau o creștere a aportului alimentar. În cazul în care are loc o scădere substanțială și nedorită a greutății, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Zonegran. Scăderea în greutate este în mod potențial mai gravă la copii (vezi pct. 4.4. Copii și adolescenți).

Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile menționate mai sus se aplică și la copii și adolescenți. Atenționările și precauțiile menționate mai jos sunt mai relevante pentru copii și adolescenți.

Șoc caloric și deshidratare

Prevenirea supraîncălzirii și deshidratării la copii

Zonegran poate provoca scăderea volumului transpirației și supraîncălzire la copii, iar în cazul în care copilul nu este tratat, acestea pot duce la leziuni cerebrale și deces. Copiii sunt cel mai expuși riscului în special în condiții de vreme caniculară.

Când un copil ia Zonegran:

- Temperatura copilului trebuie să fie menținută normală, în special în condiții de vreme caniculară
- Copilul trebuie să evite exercițiile fizice solicitante în special când vremea este caniculară
- Copilul trebuie să bea multă apă rece
- Copilul nu trebuie să ia niciunul dintre aceste medicamente:

inhibitori de anhidrază carbonică (cum sunt topiramidă și acetazolamidă) și agenți anticolinergici (cum sunt clomipramină, hidroxizină, difenhidramină, haloperidol, imipramină, oxibutinină).

DACĂ APAR ORICARE DINTRE URMĂTOARELE, COPILUL NECESITĂ ÎNGRIJIRE MEDICALĂ DE URGENȚĂ:

Pielea pare a fi foarte caldă, cu volum de transpirație scăzut sau transpirație absentă, sau copilul devine confuz sau are crampe musculare, sau ritmul cardiac ori respirația copilului sunt rapide.

- Duceți copilul într-un loc răcoros, umbrit
- Răcoriți pielea copilului cu apă
- Dați copilului să bea apă rece

S-au raportat cazuri de scădere a volumului transpirației și de creștere a temperaturii corporale, în principal la pacienții copii și adolescenți. În unele cazuri s-a raportat șoc caloric care a necesitat

tratament intraspitalicesc. S-a raportat șoc caloric care a necesitat tratament intraspitalicesc și care a dus la deces. Majoritatea cazurilor raportate au avut loc în timpul unor perioade cu temperaturi ridicate. Medicii trebuie să discute cu pacienții și cu aparținătorii acestora despre gravitatea potențială a șocului caloric, situațiile în care acesta poate apărea, precum și măsurile care trebuie luate în cazul oricăror semne sau simptome. Pacienții sau aparținătorii trebuie să fie avertizați asupra necesității de a menține nivelul de hidratare și de a evita expunerea la temperaturi excesive și exerciții fizice extenuante, în funcție de starea pacientului. Medicii trebuie să atragă atenția pacienților copii și adolescenți și părinților/aparținătorilor acestora asupra recomandărilor din prospect referitoare la prevenirea șocului caloric și supraîncălzirii la copii așa cum sunt prezentate. În cazul semnelor sau simptomelor de deshidratare, oligohidroză sau temperatură corporală crescută, trebuie să se ia în considerare întreruperea administrării de Zonegran.

Zonegran nu trebuie utilizat ca medicație concomitentă la pacienți copii și adolescenți, împreună cu alte medicamente care predispun pacienții la tulburări legate de hipertermie; acestea includ inhibitorii de anhidrază carbonică și medicamentele cu activitate anticolinergică.

Greutate corporală

Scăderea în greutate care duce la deteriorarea stării generale și la incapacitatea de a lua medicația antiepileptică a fost corelată cu un rezultat letal (vezi pct. 4.8). Zonegran nu se recomandă pacienților copii și adolescenți care sunt subponderali (definiți în conformitate cu categoriile de IMC ajustat în funcție de vârstă ale OMS) sau care au apetit alimentar scăzut.

Incidența scăderii greutății corporale este consecventă între grupurile de vârstă (vezi pct. 4.8); cu toate acestea, dată fiind gravitatea potențială a scăderii în greutate la copii, greutatea trebuie monitorizată la această categorie de pacienți. Un supliment alimentar sau creșterea aportului de alimente trebuie luate în considerare dacă pacientul nu ia în greutate în conformitate cu graficele de creștere; în caz contrar, administrarea Zonegran trebuie întreruptă.

Datele provenite din studii clinice pe pacienți cu o greutate corporală mai mică de 20 kg sunt limitate. Prin urmare, copiii cu vârsta de 6 ani și peste care au o greutate corporală mai mică de 20 kg trebuie să fie tratați cu atenție. Efectul pe termen lung al scăderii în greutate la pacienții copii și adolescenți asupra creșterii și dezvoltării nu este cunoscut.

Acidoză metabolică

Riscul de acidoză metabolică indusă de zonisamidă pare să fie mai frecvent și sever la copii și adolescenți. La această categorie de pacienți, trebuie să se efectueze evaluarea și monitorizarea corespunzătoare a concentrațiilor serice de bicarbonat (vezi pct. 4.4 - Acidoză metabolică pentru atenționarea completă; vezi pct. 4.8 pentru incidența concentrațiilor scăzute de bicarbonat). Efectul pe termen lung al concentrațiilor scăzute de bicarbonat asupra creșterii și dezvoltării nu este cunoscut.

Zonegran nu trebuie utilizat ca medicație concomitentă la pacienți copii și adolescenți, împreună cu alți inhibitori de anhidrază carbonică, cum sunt topiramatul și acetazolamida (vezi pct. 4.5).

Litiază renală

Litiază renală s-a produs la pacienții copii și adolescenți (vezi pct. 4.4 Litiază renală pentru atenționarea completă).

Unii pacienți, în special cei cu o predispoziție la nefrolitiază, pot prezenta un risc crescut de formare a calculilor renali, cu semne și simptome asociate cum ar fi colica renală, durerea renală sau durerea în flanc. Nefrolitiază poate duce la leziuni renale cronice. Factorii de risc pentru nefrolitiază includ formarea anterioară de calculi, antecedente familiale de nefrolitiază și hipercalciurie. Niciunul dintre acești factori de risc nu pot prezice în mod sigur formarea calculilor în timpul tratamentului cu zonisamidă.

Creșterea volumului de lichide ingerate și a volumului urinar poate ajuta la scăderea riscului de formare a calculilor, în special la pacienți care prezintă factori de risc predispozanți. Trebuie să se efectueze ultrasonograma renală, la indicația medicului. În cazul în care se detectează litiază renală, administrarea Zonegran trebuie întreruptă.

Disfuncție hepatică

Creșterea valorilor parametrilor hepatobiliari, cum ar fi alaninaminotransferaza (ALT), aspartataminotransferaza (AST), gama-glutamilttransferaza (GGT) și bilirubina, s-a produs la pacienții copii și adolescenți, fără un tipar consecvent în ceea ce privește observarea valorilor aflate peste limita normală. Cu toate acestea, dacă se suspectează un eveniment hepatic, funcția hepatică trebuie evaluată și trebuie să se ia în considerare întreruperea administrării de Zonegran.

Funcție cognitivă

Deficiențele cognitive la pacienții care suferă de epilepsie au fost asociate cu o patologie subiacentă și/sau cu administrarea tratamentului antiepileptic. În cadrul unui studiu cu zonisamidă placebo controlat la copii și adolescenți, proporția de pacienți cu deficiențe cognitive a fost numeric mai mare în grupul cu zonisamidă comparativ cu grupul cu placebo.

Excipienți

Zonegran 100 mg capsule conțin un colorant galben numit galben amurg FCF (E110) și un colorant roșu numit roșu allura AC (E129), ce poate provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul Zonegran asupra enzimelor citocromului P450

Studiile *in vitro* care utilizează microzomi hepatici umani arată absența inhibării sau un grad mic de inhibare (<25%) a izoenzimelor 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A4 ale citocromului P450, la niveluri ale zonisamidei aproximativ de două ori mai mari decât concentrațiile serice, relevante din punct de vedere clinic, ale substanței în stare liberă. Prin urmare, nu este de așteptat ca Zonegran să afecteze parametrii farmacocinetici ai altor medicamente prin intermediul mecanismelor mediate de citocromul P450, după cum a fost demonstrat, în condiții *in vivo*, în cazul carbamazepinei, fenitoinii, etinilestradiolului și desipraminei.

Potențialul Zonegran de a influența alte medicamente

Medicamente antiepileptice

La pacienții cu epilepsie, dozele de Zonegran administrate la starea de echilibru a concentrației plasmatică nu au condus la niciun efect relevant din punct de vedere farmacocinetic asupra carbamazepinei, lamotriginei, fenitoinii sau valproatului de sodiu.

Contraceptive orale

În cadrul studiilor clinice la pacienți sănătoși, dozele de Zonegran administrate la starea de echilibru a concentrației plasmatică nu au afectat concentrațiile serice ale etinilestradiolului sau noretisteronului din compoziția unui contraceptiv oral combinat.

Inhibitorii de anhidrază carbonică

Zonegran trebuie utilizat cu prudență la pacienții adulți cărora li se administrează concomitent inhibitori de anhidrază carbonică, cum sunt topiramatul și acetazolamidă, deoarece datele existente sunt insuficiente pentru a exclude o posibilă interacțiune farmacodinamică (vezi pct. 4.4).

Zonegran nu trebuie utilizat ca medicație concomitentă la pacienți copii și adolescenți, împreună cu alți inhibitori de anhidrază carbonică, cum sunt topiramatul și acetazolamida (vezi pct. 4.4 Copii și adolescenți).

Substraturi ale P-gp

Un studiu *in vitro* arată că zonisamida este un inhibitor slab al P-gp (MDR1), cu o valoare a concentrației inhibitorii (CI₅₀) de 267 μmol/l; în consecință, există potențialul teoretic ca zonisamida să afecteze farmacocinetica substanțelor care reprezintă substraturi ale P-gp. Se recomandă precauție la începerea sau oprirea tratamentului cu zonisamidă, precum și la modificarea dozei de zonisamidă la

pacienții cărora li se administrează, de asemenea, medicamente care reprezintă substraturi ale P-gp (de exemplu, digoxină, chinidină).

Potențialul altor medicamente de a influența Zonegran

În cadrul studiilor clinice, administrarea concomitentă a lamotriginei nu a avut niciun efect evident asupra parametrilor farmacocinetici ai zonisamidei. Administrarea concomitentă a Zonegran cu alte medicamente care pot provoca litiază urinară poate crește riscul formării de calculi renali; de aceea, se recomandă evitarea administrării concomitente a unor asemenea medicamente.

Zonisamida este metabolizată parțial de către CYP3A4 (clivaj reductiv), precum și de către N-acetil-transferaze și prin conjugarea cu acidul glucuronic; de aceea, substanțele cu efect inductor sau inhibitor asupra acestor enzime pot influența parametrii farmacocinetici ai zonisamidei:

- Inducția enzimatică: Expunerea la zonisamidă este mai mică la pacienții cu epilepsie cărora li se administrează inductori ai CYP3A4 cum sunt fenitoina, carbamazepina și fenobarbitona. Este puțin probabil ca aceste efecte să fie semnificative din punct de vedere clinic atunci când Zonegran este adăugat la tratamentul existent; cu toate acestea, în cazul întreruperii, ajustării sau introducerii dozelor medicației concomitente reprezentate de antiepileptice sau alte medicamente inductoare de CYP3A4 pot apărea modificări ale concentrațiilor de zonisamidă, caz în care este posibil să apară necesitatea ajustării dozei de Zonegran. Rifampicina este un inductor potent de CYP3A4. Dacă este necesară administrarea concomitentă, pacientul trebuie monitorizat îndeaproape, iar dozele de Zonegran și alte substraturi ale CYP3A4 trebuie ajustate în funcție de necesități.
- Inhibarea CYP3A4: Conform datelor clinice, inhibitorii de CYP3A4 cunoscuți, specifici și nespecifici, par să nu aibă niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici ai expunerii la zonisamidă. Dozele de ketoconazol (400 mg/zi) sau cimetidină (1200 mg/zi), administrate la starea de echilibru, nu au avut efecte relevante din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici ai dozelor unice de zonisamidă administrate la pacienții sănătoși. Cu toate acestea, în mod normal nu este necesară modificarea dozelor de Zonegran în cazul administrării asociate cu inhibitorii de CYP3A4 cunoscuți.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Zonegran și timp de o lună după oprirea acestuia.

Zonegran nu trebuie utilizat la femeile cu potențial fertil, care nu utilizează metode contraceptive eficiente, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar și numai dacă se consideră că beneficiul potențial justifică riscul pentru făt. Femeile cu potențial fertil tratate cu zonisamidă trebuie să primească recomandări medicale de specialitate. Femeile care intenționează să rămână gravide trebuie să efectueze un consult la medicul specialist curant pentru a se reevalua tratamentul cu zonisamidă și a se lua în considerare alte opțiuni de tratament.

Ca și în cazul tuturor medicamentelor antiepileptice, întreruperea bruscă a tratamentului cu zonisamidă trebuie evitată, întrucât aceasta poate conduce la apariția crizelor de recul, care pot avea consecințe grave asupra femeii și asupra copilului nenăscut. Riscul de malformații congenitale crește de 2 până la 3 ori la copiii mamelor tratate cu un medicament antiepileptic. Cele mai frecvent raportate sunt keiloschizis, malformațiile cardiovasculare și defectele de tub neural. În comparație cu monoterapia, terapia antiepileptică cu medicamente multiple se asociază cu risc mai mare de malformații congenitale.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Zonegran la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Datele provenite dintr-un studiu de registru sugerează o creștere a proporției de copii născuți cu greutate mică la naștere (GMN), prematur sau mici pentru vârsta gestațională (MVG). Aceste creșteri variază între aproximativ 5% și 8% pentru GMN, între aproximativ 8% și 10% pentru nașterile premature și între aproximativ 7% și 12% pentru MVG, toate valorile fiind în comparație cu mamele tratate prin monoterapie cu lamotrigină.

Zonegran nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar și numai dacă se consideră că beneficiul potențial justifică riscul pentru făt. Dacă se prescrie Zonegran în timpul sarcinii, pacientelor trebuie să li se ofere informații complete cu privire la vătămarea potențială a fătului și se recomandă utilizarea dozei minime eficiente, împreună cu o monitorizare atentă.

Alăptarea

Zonisamida se excretă în laptele uman; concentrația din laptele matern este egală cu cea din plasma maternă. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Zonegran. Din cauza timpului lung de persistență al zonisamidei în organism, alăptarea nu trebuie reluată decât după o lună de la finalizarea tratamentului cu Zonegran.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind efectele zonisamidei asupra fertilității umane. Studiile la animale au indicat modificări ale parametrilor de fertilitate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, având în vedere faptul că unii pacienți ar putea prezenta stări de somnolență sau dificultăți de concentrare, în special în fazele precoce ale tratamentului sau după o creștere a dozei, pacienții trebuie sfătuiți să fie precauți în cursul activităților care necesită un grad ridicat de vigilență, de exemplu conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În cadrul studiilor clinice, Zonegran s-a administrat la mai mult de 1200 de pacienți, dintre care mai mult de 400 au fost tratați cu Zonegran pe o perioadă de cel puțin 1 an. De asemenea, s-a acumulat o vastă experiență ulterioară punerii pe piață a zonisamidei, începând din 1989 în Japonia și începând din 2000 în SUA.

Trebuie reținut faptul că Zonegran este un derivat de benzisoxazol, care conține o grupare sulfonamidică. Reacțiile adverse grave de tip imun asociate cu medicamentele care conțin o grupare sulfonamidică includ erupții cutanate, reacții alergice și tulburări hematologice majore inclusiv anemie aplastică, care foarte rar poate fi letală (vezi pct. 4.4).

Cele mai frecvente reacții adverse constatate în cadrul studiilor controlate, cu utilizare ca terapie adjuvantă, au fost somnolența, amețea și anorexia. Cele mai frecvente reacții adverse în cadrul unui studiu clinic randomizat, controlat, cu administrare de monoterapie, în care s-a comparat zonisamida cu carbamazepina cu eliberare prelungită, au fost scăderea concentrațiilor serice ale bicarbonatului,

scăderea apetitului alimentar și scăderea ponderală. Frecvența valorilor extrem de scăzute ale concentrațiilor serice de bicarbonat (o scădere sub 17 mEq/l și cu mai mult de 5 mEq/l) a fost de 3,8%. Frecvența scăderilor ponderale semnificative, cu cel puțin 20%, a fost de 0,7%.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse asociate cu Zonegran, raportate în studiile clinice și observate ulterior punerii pe piață, sunt prezentate mai jos în formă tabelară. Frecvențele sunt prezentate după următoarea schemă:

foarte frecvente	≥ 1/10
frecvente	≥ 1/100 și < 1/10
mai puțin frecvente	≥ 1/1000 și < 1/100
rare	≥ 1/10000 și < 1/1000
foarte rare	< 1/10000
cu frecvență necunoscută	care nu poate fi estimată din datele disponibile

Tabelul 4 Reacții adverse asociate administrării de Zonegran, raportate în studiile clinice în care s-a administrat tratament adjuvant și observate ulterior punerii pe piață

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte rare
Infecții și infestări			Pneumonie Infecții de tract urinar	
Tulburări hematologice și limfatice		Echimoze		Agranulocitoză Anemie aplastică Leucocitoză Leucopenie Limfadenopatie Pancitopenie Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate		Sindrom de hipersensibilitate indus de medicamente Erupție cutanată indusă de medicamente, asociată cu eozinofilie și simptome sistemice
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie		Hipokaliemie	Acidoză metabolică Acidoză tubulară renală
Tulburări psihice	Agitație Iritabilitate Stare de confuzie Depresie	Labilitate emoțională Anxietate Insomnie Tulburări psihotice	Furie Agresivitate Ideație suicidală Tentativă de suicid	Halucinații

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte rare
Tulburări ale sistemului nervos	Ataxie Amețeli Tulburări de memorie Somnolență	Bradifrenie Tulburări de atenție Nistagmus Parestezie Tulburări de vorbire Tremor	Convulsii	Amnezie Comă Crize de grand-mal Sindrom miastenic Sindrom neuroleptic malign Status epilepticus
Tulburări oculare	Diplopie			Glaucom cu unghi închis Durere oculară Miopie Vedere încețoșată Acuitate vizuală redusă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Dispnee Pneumonie de aspirație Tulburări respiratorii Pneumonită de hipersensibilizare
Tulburări gastro-intestinale		Durere abdominală Constipație Diaree Dispepsie Greață	Vărsături	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare			Colecistită Litiază biliară	Afectare hepatocelulară
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate Prurit Alopecie		Anhidroză Eritem multiform Sindrom Stevens-Johnson Necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				Rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare		Litiază renală	Calculoză urinară	Hidronefroza Insuficiență renală Anomalii de urinare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală Boală de tip gripal Stare febrilă Edeme periferice		
Investigații diagnostice	Scăderea concentrației de bicarbonat	Scădere a greutateii		Creșterea concentrației creatin-fosfokinazei sanguine Creșterea creatininemiei Creșterea uremiei Rezultate anormale ale testelor funcției hepatice

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte rare
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate				Șoc caloric

În plus, au existat cazuri izolate de moarte subită inexplicabilă la pacienții cu epilepsie (SUDEP, Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients) tratați cu Zonegran.

Tabelul 5 Reacții adverse raportate în cadrul unui studiu clinic randomizat, controlat, cu administrare de monoterapie, care a comparat zonisamida cu carbamazepină cu eliberare prelungită

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA†)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări			Infecții de tract urinar Pneumonie
Tulburări hematologice și limfatice			Leucopenie Trombocitopenie
Tulburări metabolice și de nutriție		Scăderea apetitului alimentar	Hipokaliemie
Tulburări psihice		Agitație Depresie Insomnie Modificări ale dispoziției Anxietate	Stare confuzională Psihoză acută Agresivitate Ideație suicidară Halucinații
Tulburări ale sistemului nervos		Ataxie Amețeli Tulburări de memorie Somnolență Bradifrenie Tulburări de atenție Parestezie	Nistagmus Tulburări de vorbire Tremor Convulsii
Tulburări oculare		Diplopie	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Tulburări respiratorii
Tulburări gastro-intestinale		Constipație Diaree Dispepsie Greață Vărsături	Durere abdominală
Tulburări hepatobiliare			Colecistită acută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate tranzitorii	Prurit Echimoze

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA†)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate Febră Iritabilitate	
Investigații diagnostice	Scăderea concentrației de bicarbonat	Scădere ponderală Creșterea concentrației plasmatică de creatin-fosfokinazei Creșterea concentrației de alanin aminotransferază Creșterea concentrației de aspartat aminotransferază	Rezultate anormale ale analizei urinei

† MedDRA versiunea 13.1

Informații suplimentare privind grupe speciale de pacienți

Vârstnici

O analiză globală a datelor de siguranță a 95 pacienți vârstnici a evidențiat o frecvență relativ mai mare a raportărilor privind edemele periferice și pruritul, comparativ cu populația adultă.

Analiza datelor ulterioare punerii pe piață sugerează faptul că pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mare prezintă o frecvență mai mare a următoarelor evenimente, comparativ cu populația generală: Sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și sindromul de hipersensibilitate indus de medicamente (SHIM).

Copii și adolescenți

Profilul evenimentelor adverse al zonisamidei la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani din cadrul studiilor clinice placebo controlate a fost similar celui al adulților. În rândul celor 465 de subiecți din baza de date privind siguranța la copii și adolescenți (inclusiv 67 de subiecți suplimentari din faza de prelungire a studiului clinic controlat) s-au înregistrat 7 decese (1,5%; 14,6/1000 de persoane-ani): 2 cazuri de status epilepticus, din care unul a fost legat de scăderea severă în greutate (10% în 3 luni) la un subiect subponderal și de incapacitatea ulterioară de a lua medicația; 1 caz de leziune la nivelul capului/hematom; și 4 decese la pacienții cu deficite neurologice funcționale anterioare din diverse cauze (2 cazuri de sepsie indusă de pneumonie/insuficiență de organe, 1 caz de moarte subită inexplicabilă la subiecții cu epilepsie (SUDEP, Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients) și 1 caz de leziune la nivelul capului). În total, 70,4% dintre subiecții copii și adolescenți cărora li s-a administrat ZNS în cadrul studiului controlat sau în faza de prelungire deschisă a acestuia au înregistrat cel puțin o măsurătoare a bicarbonatului sub 22 mmol/l provocată de tratament. Durata măsurătorilor scăzute ale bicarbonatului a fost, de asemenea, lungă (mediană de 188 zile).

O analiză globală a datelor privind siguranța provenite de la 420 de subiecți copii și adolescenți (183 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani și 237 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 12 și 16 ani, cu o durată de expunere medie de aproximativ 12 luni) a arătat o frecvență de raportare relativ mai ridicată a cazurilor de pneumonie, deshidratare, scădere a volumului transpirației, teste anormale ale funcției hepatice, otită medie, faringită, sinuzită și infecție a tractului respirator superior, tuse, epistaxis și rinită, durere abdominală, vărsături, erupție cutanată și eczemă, și febră, comparativ cu populația adultă (îndeosebi la subiecții cu vârsta sub 12 ani) și, cu o incidență scăzută, a cazurilor de amnezie, creștere a creatininei, limfadenopatie și trombocitopenie. Incidența scăderii greutății corporale cu peste 10% a fost de 10,7% (vezi pct. 4.4). În unele cazuri de scădere în greutate, s-a înregistrat o întârziere a trecerii la următorul stadiu Tanner și a maturizării osoase.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Au existat cazuri de supradozaj accidental sau intenționat la pacienți adulți, copii și adolescenți. În unele cazuri, supradozajul a fost asimptomatic, în special atunci când provocarea vărsăturilor și lavajul au fost efectuate cu promptitudine. În alte cazuri, supradozajul a fost urmat de simptome precum somnolență, greață, gastrită, nistagmus, mioclonie, comă, bradicardie, diminuarea funcției renale, hipotensiune și deprimare respiratorie. În cazul unui pacient care a utilizat o supradoză de Zonegran și clonazepam s-a înregistrat o valoare foarte ridicată a concentrației plasmatice de zonisamidă, de 100,1 μg/ml, la aproximativ 31 de ore după ingestie; pacientul a prezentat comă și deprimare respiratorie, dar și-a recăpătat cunoștința după cinci zile și nu a rămas cu sechele.

Tratament

Nu există antidoturi specifice pentru supradozajul cu Zonegran. Dacă se suspectează un supradozaj recent, ar putea fi indicată golirea stomacului prin lavaj gastric sau prin inducerea vărsăturilor, cu precauțiile obișnuite privind protecția căilor aeriene. Este indicată terapia de susținere generală care să includă monitorizarea frecventă a semnelor vitale și observația atentă. Zonisamida are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mare și prin urmare efectele sale pot fi persistente. Cu toate că nu a fost studiată în mod oficial ca tratament al supradozajului, hemodializa a redus concentrațiile plasmatice de zonisamidă la un pacient cu funcție renală diminuată și poate fi luată în considerare ca tratament al supradozajului, dacă există indicație clinică în acest sens.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiepileptice, alte antiepileptice, codul ATC: N03AX15

Zonisamida este un derivat de benzisoxazol. Este un medicament antiepileptic care prezintă, *in vitro*, o slabă activitate asupra anhidrazei carbonice. Nu este înrudită chimic cu alte medicamente antiepileptice.

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al zonisamidei nu este pe deplin elucidat, dar se pare că implică acțiunea asupra canalelor de sodiu și calciu voltaj-dependente, cu întreruperea fluxului neuronal de descărcări sincronizate, reducerea propagării descărcărilor specifice crizei epileptice și întreruperea activității consecutive de tip epileptic. Zonisamida are, de asemenea, un efect modulator asupra procesului de inhibare neuronală GABA-mediat.

Efecte farmacodinamice

Activitatea anticonvulsivantă a zonisamidei s-a evaluat pe o varietate de modele, la mai multe specii și cu crize induse sau native; zonisamida pare să acționeze ca un antiepileptic cu spectru larg la aceste modele. Zonisamida previne crizele provocate la testul electroșocului maximal și limitează răspândirea crizelor, inclusiv propagarea lor de la nivelul cortexului la structurile subcorticale, inhibând totodată activitatea epileptogenă de focar. Pe de altă parte, spre deosebire de fenitoină și carbamazepină, zonisamida acționează preferențial asupra crizelor care își au originea la nivel cortical.

Eficacitate și siguranță clinică

Monoterapia în tratamentul crizelor epileptice parțiale, cu sau fără generalizare secundară

Eficacitatea zonisamidei în monoterapie a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, cu grup paralel, cu comparare de tip non-inferioritate a carbamazepinei cu eliberare prelungită (EP) la 583 subiecți adulți cu crize epileptice parțiale nou diagnosticate, cu sau fără crize epileptice tonico-clonice generalizate secundare. Subiecții au fost repartizați randomizat pentru a li se administra carbamazepină sau zonisamidă pentru o perioadă de tratament de până la 24 luni, în funcție de răspunsul terapeutic. Subiecților li s-au administrat doze care au fost crescute până la doza țintă inițială de carbamazepină 600 mg sau zonisamidă 300 mg. Subiecților care au prezentat o criză epileptică li s-au administrat doze care au fost crescute până la următoarea doză țintă de carbamazepină 800 mg sau zonisamidă 400 mg. Subiecții care au prezentat o altă criză epileptică au primit doze care au fost crescute până la doza țintă maximă de carbamazepină 1200 mg sau zonisamidă 500 mg. Subiecții care nu au prezentat crize epileptice timp de 26 săptămâni la administrarea dozei țintă au continuat cu acea doză timp de alte 26 săptămâni.

Rezultatele principale ale acestui studiu sunt prezentate în acest tabel:

Tabelul 6 Rezultatele privind eficacitatea pentru Studiul 310 privind monoterapia

	Zonisamidă	Carbamazepină		
n (Populația IDT)	281	300		
Șase luni fără crize epileptice			Dif.	$\hat{I}\hat{I}_{95\%}$
Populația PP*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% ; 3,1%
Populația IDT	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% ; 1,4%
≤ 4 crize epileptice pe parcursul perioadei inițiale de 3 luni	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% ; 3,7%
> 4 crize epileptice pe parcursul perioadei inițiale de 3 luni	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% ; 5,6%
Perioada de 12 luni fără crize epileptice				
Populația PP	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2% ; 1,5%
Populația IDT	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1% ; 0,7%
≤ 4 crize epileptice pe parcursul perioadei inițiale de 3 luni	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% ; 1,3%
> 4 crize epileptice pe parcursul perioadei inițiale de 3 luni	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% ; 17,4%

	Zonisamidă	Carbamazepină		
n (Populația IDT)	281	300		
Subtipul crizelor epileptice (populația PP fără crize epileptice timp de 6 luni)				
Toate parțiale	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% ; 0,0%
Parțiale simple	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% ; 14,7%
Parțiale complexe	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% ; -5,9%
Toate tonico-clonice generalizate	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% ; 6,0%
Tonico-clonice secundare	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% ; 7,1%
Tonico-clonice generalizate	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% ; 10,5%

PP = Populația per protocol; IDT = Populația cu intenție de tratament

*Criteriul final principal

Tratament adjuvant pentru tratamentul pacienților adulți cu crize epileptice parțiale, cu sau fără generalizare secundară

La adulți, eficacitatea Zonegran s-a demonstrat în cadrul a 4 studii dublu-orb, placebo controlate, desfășurate pe durata a 24 de săptămâni, cu administrare o dată sau de două ori pe zi. Studiile au arătat că valoarea mediană a reducerii frecvenței crizelor parțiale este dependentă de doza de Zonegran, cu obținerea unei eficacități stabile la doze de 300-500 mg pe zi.

Copii și adolescenți

Medicație adjuvantă în tratamentul crizelor epileptice parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani și peste)

La pacienții copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani și peste), eficacitatea zonisamidei a fost demonstrată în cadrul unui studiu dublu-orb, placebo controlat care a inclus 207 subiecți și a avut o durată a tratamentului de până la 24 de săptămâni. S-a observat o scădere de minim 50% față de valoarea de referință a frecvenței crizelor epileptice în timpul perioadei de 12 săptămâni cu doză stabilă la 50% dintre subiecții tratați cu zonisamidă și la 31% dintre pacienții care primeau placebo.

Problemele de siguranță specifice care au fost întâmpinate în cadrul studiilor la copii și adolescenți au fost: scăderea apetitului alimentar și scăderea în greutate, scăderea concentrațiilor de bicarbonat, creșterea riscului de litiază renală și deshidratarea. Toate aceste efecte și, în mod specific, scăderea în greutate, pot avea implicații dăunătoare pentru creștere și dezvoltare și pot duce la deteriorarea stării generale de sănătate. În ansamblu, datele privind efectele pe termen lung asupra creșterii și dezvoltării sunt limitate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Zonisamida este absorbită aproape complet după administrarea orală, atingând, în general, concentrațiile maxime serice sau plasmatică în decurs de 2 până la 5 ore după administrare. Se consideră că metabolizarea la primul pasaj este neglijabilă. Biodisponibilitatea absolută este estimată la aproximativ 100%. Biodisponibilitatea orală nu este influențată de alimente, deși atingerea concentrațiilor maxime serice sau plasmatică ar putea fi întârziată.

Valorile ASC și C_{\max} pentru zonisamidă au crescut în mod aproape liniar după administrarea unei doze unice situată în intervalul 100-800 mg, precum și după doze multiple cu administrare o dată pe zi, situate în intervalul 100-400 mg. Creșterea la starea de echilibru a fost ușor mai mare decât cea anticipată ținând cont de doză, acest lucru datorându-se probabil caracterului saturabil al legării zonisamidei de eritrocite. Starea de echilibru a concentrației plasmatice s-a atins în decurs de 13 zile. În urma administrării de doze unice intervine un grad de acumulare ușor mai mare decât cel anticipat.

Distribuție

Zonisamida se leagă de proteinele plasmatice umane în proporție de 40 - 50 %, studiile *in vitro* indicând faptul că această cifră nu este afectată de prezența diverselor medicamente antiepileptice (mai exact, fenitoină, fenobarbitonă, carbamazepină și valproat de sodiu). Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 1,1 – 1,7 l/kg la adulți, indicând faptul că zonisamida se distribuie pe scară largă la nivelul țesuturilor. Rapoartele eritrocite/plasmă se situează la valori de aproximativ 15 pentru concentrațiile joase, și de aproximativ 3 pentru concentrațiile mai ridicate.

Metabolizare

Metabolizarea zonisamidei se face în principal prin clivajul reductiv al inelului benzisoxazolic al compusului primar, de către CYP3A4, cu formarea 2-sulfamoilacetilfenolului (SMAP) și, pe de altă parte, prin N-acetilare. În plus, compusul primar și SMAP pot fi supuse procesului de glucuronidare. Metaboliții, care nu pot fi detectați în plasmă, nu prezintă activitate anticonvulsivantă. Nu există dovezi care ar indica faptul că zonisamida și-ar induce propria metabolizare.

Eliminare

Clearance-ul aparent al zonisamidei la starea de echilibru, după administrarea orală, este de aproximativ 0,70 l/h, iar valoarea timpului de înjumătățire plasmatică terminal prin eliminare este de aproximativ 60 de ore, în absența inductorilor de CYP3A4. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu a fost dependent de doză și nu a fost afectat de administrarea repetată. Fluctuațiile concentrațiilor serice sau plasmatice în cadrul intervalului de dozare sunt mici (< 30 %). Principala cale de excreție a metaboliților zonisamidei și a medicamentului în stare nemodificată este calea renală. Clearance-ul renal al zonisamidei nemodificate este relativ scăzut (aproximativ 3,5 ml/min); o porție de aproximativ 15 - 30 % din doză este eliminată în stare nemodificată.

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea la zonisamidă crește în timp până când starea de stabilitate este atinsă după aproximativ 8 săptămâni. Când se compară același nivel de dozare, pacienții cu o masă corporală totală mai mare par să prezinte o valoare mai scăzută a concentrațiilor serice la starea de echilibru, dar acest efect pare să fie relativ modest. După ajustarea în funcție de efectul greutateii, vârsta (≥ 12 ani) și sexul nu au niciun efect evident asupra expunerii la zonisamidă a pacienților cu epilepsie, la starea de echilibru a concentrației plasmatice. Nu este necesară ajustarea dozei în cazul niciunui medicament antiepileptic, inclusiv al inductorilor CYP3A4.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Zonisamida scade frecvența medie a crizelor epileptice în decurs de 28 de zile, iar scăderea este proporțională (log-liniară) cu concentrația medie de zonisamidă.

Grupe de pacienți cu caracteristici speciale

La pacienții cu insuficiență renală, clearance-ul renal al dozelor unice de zonisamidă s-a corelat în mod pozitiv cu clearance-ul creatininei. ASC-ul plasmatic al zonisamidei a fost crescut cu 35% la pacienții cu valori ale clearance-ului creatininei < 20 ml/min (vezi și pct. 4.2.).

Pacienți cu funcție hepatică afectată: Parametrii farmacocinetici ai zonisamidei la pacienții cu funcție hepatică afectată nu au fost studiați în mod adecvat.

Vârstnici: Nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește aspectele farmacocinetice între pacienții tineri (21-40 de ani) și cei vârstnici (65-75 de ani).

Copii și adolescenți (5-18 ani): Datele limitate existente indică faptul că parametrii farmacocinetici la copii și adolescenți, determinați la starea de echilibru a concentrației plasmatice, la doze zilnice de 1 mg/kg, 7 mg/kg sau 12 mg/kg administrate în mod fracționat, sunt similare cu cele observate la adulți, după ajustarea în funcție de greutate.

5.3 Date preclinice de siguranță

La câini, la nivele de expunere similare cu cele utilizate în practica clinică, s-au observat anumite modificări hepatice (mărirea ficatului, colorarea maronie întunecată, ușoara mărire a hepatocitelor cu apariția de corpi lamelari concentrici în citoplasmă și vacuolizarea citoplasmatică) asociate cu metabolizarea crescută, cu toate că ele nu au fost observate în cadrul studiilor clinice.

Zonisamida nu s-a dovedit genotoxică și nu a prezentat potențial carcinogenic.

Zonisamida a provocat anomalii de dezvoltare la șoareci, șobolani și câini, și a avut un efect letal asupra embrionului la maimuțe, în condițiile administrării în timpul perioadei de organogeneză la doze ale zonisamidei și niveluri plasmatice ale mamei similare sau mai mici decât nivelurile utilizate în scop terapeutic la om.

În cadrul unui studiu cu doze repetate privind toxicitatea orală la șobolanii tineri, la valori ale expunerii similare celor observate la pacienții copii și adolescenți la doza maximă recomandată, s-au observat scăderi ale greutateii corporale și modificări ale histopatologiei renale și ale parametrilor de patologie clinică, precum și modificări comportamentale. S-a considerat că modificările histopatologiei renale și ale parametrilor de patologie clinică au legătură cu inhibarea anhidrazei carbonice de către zonisamidă. Efectele la aceste valori ale dozei au fost reversibile în timpul perioadei de recuperare. La o valoare mai ridicată a dozei (de 2-3 ori expunerea sistemică comparativ cu expunerea terapeutică), efectele histopatologice renale au fost mai severe și numai parțial reversibile. Majoritatea reacțiilor adverse observate la șobolanii tineri au fost similare cu cele observate în cadrul studiilor cu doze repetate la șobolani adulți privind toxicitatea zonisamidei, însă picăturile hialine din epiteliul tubilor renali și hiperplazia tranzitorie au fost observate numai în cadrul studiului la șobolani tineri. La aceste valori mai ridicate ale dozei, șobolanii tineri au manifestat o scădere a parametrilor de creștere, învățare și dezvoltare. Aceste efecte au fost considerate ca fiind probabil legate de greutatea corporală scăzută și de efectele farmacologice exagerate ale zonisamidei la doza maximă tolerată.

La șobolani, s-a observat scăderea numărului de corpi luteici și de locuri de implantare la valori ale expunerii echivalente cu doza terapeutică maximă la om; ciclurile estrale neregulate și o scădere a numărului de fete vii au fost observate la valori ale expunerii de trei ori mai mari.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină
Ulei vegetal hidrogenat (din boabe de soia)
Laurilsulfat de sodiu

Capsula

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Roșu Allura (E129)
Galben amurg FCF (E110)

Shellac
Propilenglicol
Hidroxid de potasiu
Oxid negru de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PVDC/aluminiu, ambalaje de 28, 56, 84, 98 și 196 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/307/006
EU/1/04/307/004
EU/1/04/307/011
EU/1/04/307/007
EU/1/04/307/008

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 10/03/2005
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21/12/2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Zonegran capsule:

Eisai Manufacturing Ltd
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN
Marea Britanie

Sau

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zonegran 25 mg capsule
zonisamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare capsulă conține zonisamidă 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Ulei vegetal hidrogenat (din boabe de soia)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 capsule
28 capsule
56 capsule
84 capsule

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eisai GmbH, Lyoner Straße 36, 60528 Frankfurt am Main, Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/307/001 14 capsule

EU/1/04/307/005 28 capsule

EU/1/04/307/002 56 capsule

EU/1/04/307/013 84 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Zonegran 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zonegran 25 mg capsule
zonisamidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eisai

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zonegran 50 mg capsule
zonisamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare capsulă conține zonisamidă 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Ulei vegetal hidrogenat (din boabe de soia)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 capsule
28 capsule
56 capsule
84 capsule

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eisai GmbH, Lyoner Straße 36, 60528 Frankfurt am Main, Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/307/010 14 capsule

EU/1/04/307/009 28 capsule

EU/1/04/307/003 56 capsule

EU/1/04/307/012 84 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Zonegran 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zonegran 50 mg capsule
zonisamidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eisai

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zonegran 100 mg capsule
zonisamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare capsulă conține zonisamidă 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea, ulei vegetal hidrogenat (din boabe de soia), galben amurg FCF (E110) și roșu allura AC (E129). Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 capsule
56 capsule
84 capsule
98 capsule
196 capsule

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eisai GmbH, Lyoner Straße 36, 60528 Frankfurt am Main, Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/307/006 28 capsule
EU/1/04/307/004 56 capsule
EU/1/04/307/011 84 capsule
EU/1/04/307/007 98 capsule
EU/1/04/307/008 196 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Zonegran 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zonegran 100 mg capsule
zonisamidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eisai

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Zonegran 25 mg, 50 mg și 100 mg capsule zonisamidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Zonegran și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zonegran
3. Cum să luați Zonegran
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zonegran
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zonegran și pentru ce se utilizează

Zonegran conține substanța activă zonisamidă și se utilizează drept un medicament antiepileptic.

Zonegran este utilizat pentru tratamentul crizelor epileptice care afectează o parte a creierului (crize epileptice parțiale), care pot fi urmate sau nu de crize epileptice care afectează întreg creierul (generalizare secundară).

Zonegran poate fi utilizat:

- ca singur medicament, pentru tratamentul crizelor epileptice la adulți.
- împreună cu alte medicamente antiepileptice, pentru tratamentul crizelor epileptice la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zonegran

Nu luați Zonegran:

- dacă sunteți alergic la zonisamidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6),
- dacă sunteți alergic la alte medicamente sulfonamidice. Exemplele includ: antibiotice sulfonamide, diuretice tiazidice și medicamente antidiabetice sulfonilureice,
- dacă sunteți alergic la arahide sau soia nu utilizați acest medicament.

Atenționări și precauții:

Zonegran aparține unui grup de medicamente (sulfonamide) care poate provoca reacții alergice severe, erupții severe pe piele și boli de sânge, care, foarte rar, pot determina deces (vezi pct. 4, Reacții adverse posibile).

În asociere cu tratamentul cu Zonegran apar erupții cutanate grave, inclusiv cazuri de sindrom Stevens-Johnson.
--

Înainte să luați Zonegran, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- aveți vârsta sub 12 ani, deoarece puteți fi expus unui risc mai ridicat de *scădere a volumului transpirației, șoc caloric, pneumonie și probleme hepatice*. Dacă aveți vârsta sub 6 ani, Zonegran nu este recomandat pentru dumneavoastră.
- sunteți vârstnic, deoarece s-ar putea să aveți nevoie de o ajustare a dozei de Zonegran și puteți avea o probabilitate mai mare de a dezvolta o reacție alergică, o erupție severă pe piele, umflarea picioarelor și gambelor, și mâncărimi atunci când luați Zonegran (vezi pct. 4, Reacții adverse posibile).
- aveți probleme cu ficatul, deoarece s-ar putea să aveți nevoie de o ajustare a dozei de Zonegran.
- aveți probleme cu ochii, de exemplu glaucom.
- aveți probleme cu rinichii, deoarece s-ar putea să aveți nevoie de o ajustare a dozei de Zonegran.
- ați suferit în trecut de pietre la rinichi, deoarece s-ar putea să prezentați un risc crescut de formare a pietrelor la rinichi. **Beți apă suficientă pentru a reduce riscul formării de pietre la rinichi.**
- locuiți într-un loc sau sunteți în vacanță într-un loc în care vremea este caldă. Zonegran vă poate face să transpirați mai puțin, ceea ce poate provoca creșterea temperaturii corpului dumneavoastră. **Beți suficientă apă și stați în locuri răcoroase pentru a reduce riscul de supraîncălzire.**
- sunteți subponderal sau ați scăzut mult în greutate, deoarece Zonegran vă poate provoca o scădere mai accentuată în greutate. Spuneți medicului dumneavoastră, deoarece s-ar putea să fie nevoie de monitorizare.
- sunteți gravidă sau puteți rămâne gravidă (vezi pct. „Sarcina, alăptarea și fertilitatea” pentru informații suplimentare).

Dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Zonegran.

Copii și adolescenți

Discutați cu medicul dumneavoastră despre următoarele riscuri:

Prevenirea supraîncălzirii și deshidratării la copii

Zonegran poate provoca scăderea volumului transpirației și supraîncălzirea copilului dumneavoastră, iar în cazul în care copilul dumneavoastră nu este tratat, acestea pot duce la leziuni cerebrale și deces. Copiii sunt cel mai expuși riscului în special în condiții de vreme caniculară.

Când copilul dumneavoastră ia Zonegran:

- Temperatura copilului dumneavoastră trebuie să fie menținută normală, în special în condiții de vreme caniculară
- Copilul dumneavoastră trebuie să evite exercițiile fizice solicitante în special când vremea este caniculară
- Dați copilului dumneavoastră să bea multă apă rece
- Copilul dumneavoastră nu trebuie să ia aceste medicamente: inhibitori de anhidrază carbonică (cum sunt topiramă și acetazolamidă) și agenți anticolinergici (cum sunt clomipramină, hidroxizină, difenhidramină, haloperidol, imipramină, oxibutinină).

Dacă pielea copilului dumneavoastră pare a fi foarte caldă, cu volum de transpirație scăzut sau transpirație absentă, acesta devine confuz, are crampe musculare, sau ritmul cardiac ori respirația copilului dumneavoastră sunt rapide:

- Duceți-l pe copilul dumneavoastră într-un loc răcoros, umbrat
- Aplicați pe pielea copilului dumneavoastră apă potrivit de rece (nu foarte rece)
- Dați copilului să bea apă rece
- Solicitați asistență medicală de urgență.

- Greutatea corporală: Trebuie să monitorizați în fiecare lună greutatea copilului dumneavoastră și să consultați medicul cât mai curând posibil în cazul în care copilul dumneavoastră nu ia suficient

în greutate. Zonegran nu este recomandat copiilor care sunt subponderali sau au un apetit alimentar scăzut și trebuie utilizat cu atenție la copii cu greutatea sub 20 kg.

- Concentrații crescute de acid în sânge și litiaza renală: Reduceți aceste riscuri asigurându-vă că copilul dumneavoastră consumă suficientă apă și nu ia niciun alt medicament care ar putea provoca litiază renală (vezi Alte medicamente). Medicul dumneavoastră va monitoriza concentrațiile sanguine de bicarbonat și rinichii copilului dumneavoastră (vezi și pct. 4).

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta sub 6 ani deoarece nu se cunoaște dacă pentru acest grup de vârstă beneficiile potențiale sunt mai mari decât riscurile.

Zonegran împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

- Zonegran trebuie utilizat cu atenție la adulți când se administrează cu medicamente care pot provoca pietre la rinichi, cum este topiramatul sau acetazolamida. La copii, această combinație nu este recomandată.
- Este posibil ca Zonegran să crească concentrațiile unor medicamente în sânge, cum sunt digoxina și chinidina și, ca urmare, poate fi necesară scăderea dozelor acestor medicamente.
- De asemenea, alte medicamente, cum sunt fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul și rifampicina pot scădea concentrațiile de Zonegran din sângele dumneavoastră, ceea ce poate necesita o modificare a dozei dumneavoastră de Zonegran.

Zonegran împreună cu alimente și băuturi

Zonegran poate fi luat cu sau fără alimente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți femeie de vârstă fertilă, trebuie să utilizați metode adecvate de contracepție atunci când luați Zonegran și timp de o lună după încetarea administrării Zonegran.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu trebuie să opriți tratamentul fără să discutați mai întâi despre acest lucru cu medicul dumneavoastră.

Trebuie să luați Zonegran în timpul sarcinii numai dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru. Cercetările au evidențiat un risc mai mare de malformații congenitale la copiii femeilor tratate cu medicamente antiepileptice. Un studiu a demonstrat că copiii născuți de către mamele care au utilizat zonisamidă în timpul sarcinii au fost mai mici decât se aștepta pentru vârsta lor la naștere, comparativ cu copiii născuți ai mamelor tratate cu lamotrigină administrată ca medicament unic. Asigurați-vă că sunteți complet informată cu privire la riscurile și beneficiile utilizării zonisamidei pentru tratamentul epilepsiei în timpul sarcinii.

Nu alăptați în timp ce luați Zonegran sau timp de o lună după ce ați încetat să luați Zonegran.

Nu sunt disponibile date clinice privind efectele zonisamidei asupra fertilității umane. Studiile la animale au indicat modificări ale parametrilor de fertilitate.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Zonegran vă poate afecta capacitatea de concentrare, capacitatea de reacție/răspuns și vă poate face să vă simțiți somnolent, în special la începutul tratamentului sau după o creștere a dozei. Fiți deosebit de atent în timp ce conduceți vehicule sau folosiți utilaje, dacă Zonegran vă creează probleme în acest sens.

Informații importante privind unele componente ale Zonegran

Zonegran conține galben amurg FCF (E110) și roșu allura AC (E129)

Capsulele Zonegran 100 mg conțin un colorant galben denumit galben amurg FCF (E110) și un colorant roșu numit roșu allura AC (E129), care pot determina reacții alergice.

Zonegran conține ulei de soia. Dacă aveți alergii la arahide sau soia nu utilizați acest medicament.

3. Cum să luați Zonegran

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată la adult

Când luați Zonegran ca singur medicament:

- Doza inițială recomandată este de 100 mg o dată pe zi.
- Aceasta poate fi crescută în trepte de maxim 100 mg, la intervale de două săptămâni.
- Doza recomandată este de 300 mg o dată pe zi.

Când luați Zonegran împreună cu alte medicamente antiepileptice:

- Doza inițială recomandată este de 50 mg pe zi, împărțită în două doze egale de 25 mg.
- Aceasta poate fi crescută cu până la 100 mg, la intervale de una până la două săptămâni.
- Doza zilnică recomandată este situată între 300 mg și 500 mg.
- Unele persoane pot răspunde la doze mai mici. Creșterea dozei se poate face mai încet dacă aveți reacții adverse, sunteți vârstnic sau dacă suferiți de probleme cu rinichii sau ficatul.

Utilizarea la copii (cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani) și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani), care cântăresc cel puțin 20 kg:

- Doza inițială este de 1 mg per kg greutate corporală, administrată o dată pe zi.
- Aceasta poate fi crescută cu 1 mg per kg greutate corporală la intervale de una până la două săptămâni.
- Doza zilnică recomandată este de 6 până la 8 mg per kg pentru un copil cu o greutate corporală de până la 55 kg sau de 300 până la 500 mg pentru un copil cu o greutate corporală mai mare de 55 kg (oricare doză este mai scăzută), administrată o dată pe zi.

Exemplu: Un copil care cântărește 25 kg trebuie să ia 25 mg o dată pe zi în prima săptămână, apoi să crească doza zilnică cu 25 mg la începutul fiecărei săptămâni până când se atinge o doză zilnică între 150 și 200 mg.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă simțiți că efectul Zonegran este prea puternic sau prea slab.

- Capsulele de Zonegran trebuie înghițite întregi, cu apă.
- Nu mestecați capsulele.
- Zonegran poate fi luat o dată sau de două ori pe zi, așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră.
- Dacă luați Zonegran de două ori pe zi, luați jumătate din doza zilnică, dimineața, iar cealaltă jumătate, seara.

Dacă luați mai mult Zonegran decât trebuie

În cazul în care ați luat o cantitate mai mare de Zonegran decât ar fi trebuit, spuneți imediat unei persoane care are grijă de dumneavoastră (o rudă sau un prieten), medicului dumneavoastră sau farmacistului, sau mergeți imediat la serviciul de urgențe al celui mai apropiat spital, luând medicamentul cu dumneavoastră. S-ar putea să deveniți somnolent și să vă pierdeți cunoștința. S-ar putea de asemenea să prezentați greață, dureri de stomac, contracții musculare, mișcări anormale ale ochilor, senzație de leșin, bătăi lente ale inimii și reducere a funcției respiratorii și a rinichilor. Nu încercați să conduceți vehicule.

Dacă uitați să luați Zonegran

- Dacă ați uitat să luați o doză, nu vă îngrijorați: luați doza următoare când este necesar.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Zonegran:

- Zonegran este un medicament care trebuie administrat pe termen lung. Nu reduceți doza sau nu încetați să luați medicamentul cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru.
- Dacă medicul vă recomandă să nu mai luați Zonegran, doza dumneavoastră trebuie redusă treptat, pentru a scădea riscul apariției mai multor crize.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Zonegran aparține unui grup de medicamente (sulfonamide) care poate provoca reacții alergice severe, erupții severe pe piele și boli de sânge, care foarte rar se pot finaliza cu deces.

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă:

- aveți respirație dificilă, fața, buzele sau limba umflate sau o erupție severă pe piele, deoarece aceste simptome pot să indice că aveți o reacție alergică severă.
- aveți semne de supraîncălzire - temperatură corporală ridicată, dar volum de transpirație scăzut sau transpirație absentă, ritm cardiac și respirație rapide, crampe musculare și confuzie.
- aveți gânduri de autovătămare sau sinucidere. Un număr mic de persoane cărora li s-au administrat antiepileptice cum este Zonegran au avut gânduri de autovătămare sau sinucidere.
- prezentați durere în mușchi sau senzație de slăbiciune, deoarece aceasta poate fi un semn de distrugere musculară anormală care poate provoca probleme cu rinichii.
- prezentați o durere bruscă de spate sau de stomac, aveți dureri când urinați sau observați sânge în urină, deoarece acesta poate fi un semn de pietre la rinichi.
- dezvoltați probleme de vedere cum sunt durerea oculară sau vederea încețoșată în timp ce luați Zonegran.

Luați legătura cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil dacă:

- aveți o erupție inexplicabilă pe piele, deoarece aceasta poate să evolueze într-o erupție mai severă pe piele sau descumarea (exfolierea) pielii.
- vă simțiți neobișnuit de obosit sau sunteți febril, aveți o durere în gât, ganglioni limfatici umflați, sau dacă observați că faceți mai ușor vânătași, deoarece acesta poate fi un semn de boală de sânge.
- aveți semne de creștere a concentrațiilor acidului în sânge - dureri de cap, somnolență, respirație dificilă și pierderea poftei de mâncare. Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să le monitorizeze sau să le trateze.

Medicul dumneavoastră poate decide că trebuie să încetați utilizarea Zonegran.

Cele mai frecvente reacții adverse la Zonegran sunt de intensitate ușoară. Ele apar în prima lună de tratament și scad, de obicei, pe parcursul tratamentului. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, reacțiile adverse au fost consecvente cu cele descrise mai jos, cu următoarele excepții: pneumonie, deshidratare, scădere a volumului transpirației (frecvente) și enzime hepatice anormale (mai puțin frecvente).

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- agitație, iritabilitate, confuzie, depresie.
- slabă coordonare a mușchilor, amețeli, scădere a memoriei, somnolență, vedere dublă.
- pierdere a poftei de mâncare, valori scăzute ale bicarbonatului în sânge (o substanță care împiedică sângele dumneavoastră să devină acid).

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- dificultăți de somn, gânduri ciudate sau neobișnuite, senzație de teamă sau emoție.
- gândire încetinită, pierdere a puterii de concentrare, vorbire anormală, senzații anormale pe piele (senzație de înțepături), tremor, mișcări involuntare ale ochilor.
- pietre la rinichi.
- erupții trecătoare pe piele, mâncărime, reacții alergice, febră, oboseală, simptome asemănătoare gripei, căderea părului.
- echimoze (mici vânătăi determinate de scurgerea sângelui din vasele de sânge sparte în piele).
- scădere în greutate, greață, indigestie, dureri de stomac, diaree (scaune moi), constipație.
- umflarea picioarelor și a gambelor.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100):

- furie, agresivitate, idei de sinucidere, tentativă de sinucidere.
- vărsături.
- inflamația vezicii biliare, pietre la vezica biliară.
- pietre în căile urinare.
- infecție sau inflamație a plămânilor, infecții de tract urinar.
- valori scăzute ale concentrației de potasiu în sânge, convulsii/crize.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 persoană din 10 000):

- halucinații, pierderi de memorie, comă, sindrom neuroleptic malign (incapacitate de a se mișca, transpirații, febră, incontinență), status epilepticus (crize de epilepsie prelungite sau repetate).
- tulburări de respirație, scurtarea respirației, inflamația plămânilor.
- inflamația pancreasului (durere severă de stomac sau de spate).
- probleme cu ficatul, insuficiență renală, concentrații sanguine crescute ale creatininei (un produs de degradare pe care, în mod normal, rinichii dumneavoastră îl înlătură).
- erupții severe pe piele sau exfolierea pielii (în același timp vă puteți simți rău sau să faceți febră).
- distrugere anormală a mușchilor (puteți simți durere sau slăbiciune în mușchi) care poate provoca probleme cu rinichii.
- umflarea ganglionilor limfatici, tulburări sanguine (scăderea numărului de celule sanguine, care poate favoriza apariția infecțiilor și vă poate face să fiți palid, să vă simțiți obosit sau febril și să faceți mai ușor vânătăi).
- scăderea volumului transpirației, supraîncălzire.
- glaucom, care este un blocaj de lichid în interiorul ochiului ce cauzează o presiune crescută în ochi. Pot apărea durere oculară, vedere încețoșată sau vedere scăzută, și acestea pot fi semne ale unui glaucom.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zonegran

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu utilizați acest medicament dacă observați deteriorări ale capsulei, blisterului sau cutiei sau orice semne vizibile de deteriorare a medicamentului. Înapoiți cutia la farmacie.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zonegran

Substanța activă din Zonegran este zonisamida.

Capsulele Zonegran 25 mg conțin zonisamidă 25 mg. Capsulele Zonegran 50 mg conțin zonisamidă 50 mg. Capsulele Zonegran 100 mg conțin zonisamidă 100 mg.

- Celelalte componente prezente în conținutul capsulei sunt: celuloză microcristalină, ulei vegetal hidrogenat (din boabe de soia) și laurilsulfat de sodiu.
- Capsula conține: gelatină, dioxid de titan (E171), shellac, propilen glicol, hidroxid de potasiu, oxid negru de fer (E172). În plus, capsula de 100 mg conține galben amurg FCF (E110) și roșu allura (E129).

Vezi pct. 2 pentru informații importante cu privire la componentele galben amurg FCF (E110) și roșu allura AC (E129) și ulei vegetal hidrogenat (din boabe de soia).

Cum arată Zonegran și conținutul ambalajului

- Capsulele Zonegran 25 mg au un corp opac alb și capac opac alb, și sunt inscripționate cu un logo și „ZONEGRAN 25” cu caractere negre.
- Capsulele Zonegran 50 mg au un corp opac alb și capac opac gri, și sunt inscripționate cu un logo și „ZONEGRAN 50” cu caractere negre.
- Capsulele Zonegran 100 mg au un corp opac alb și capac opac roșu, și sunt inscripționate cu un logo și „ZONEGRAN 100” cu caractere negre.

Capsulele Zonegran sunt disponibile în blistere ambalate în cutii cu următorul conținut:

- 25 mg: 14, 28, 56 și 84 capsule
- 50 mg: 14, 28, 56 și 84 capsule
- 100 mg: 28, 56, 84, 98 și 196 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie disponibile.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Eisai GmbH, Lyoner Straße 36, 60528 Frankfurt am Main, Germania

e-mail: medinfo_de@eisai.net

Fabricantul

Eisai Manufacturing Ltd, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Marea Britanie.

Sau

Eisai GmbH, Lyoner Straße 36, 60528 Frankfurt am Main, Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Eisai SA/NV

Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

България

Eisai GmbH

Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50

(Германия)

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka

Tel: + 420 242 485 839

Danmark

Eisai AB

Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600

(Sverige)

Deutschland

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Eesti

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Saksamaa)

Ελλάδα

Arriani Pharmaceutical S.A.

Τηλ: + 30 210 668 3000

España

Eisai Farmacéutica, S.A.

Tel: + (34) 91 455 94 55

France

Eisai SAS

Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Njemačka)

Ireland

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Germany)

Ísland

Eisai AB

Sími: + 46 (0)8 501 01 600

(Svíþjóð)

Lietuva

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Vokietija)

Luxembourg/Luxemburg

Eisai SA/NV

Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Ewopharma Hungary Ltd.

Tel: +36 1 200 46 50

Malta

Associated Drug Co. Ltd

Tel: + 356 2277 8000

Nederland

Eisai B.V.

Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Norge

Eisai AB

Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600

(Sverige)

Österreich

Eisai GesmbH

Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

Polska

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Niemcy)

Portugal

Eisai Farmacêtica, Unipessoal Lda

Tel: + 351 214 875 540

România

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Germania)

Slovenija

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Nemčija)

Slovenská republika

Eisai GesmbH organizační složka

Tel.: + 420 242 485 839

(Česká republika)

Italia

Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 5181401

Suomi/Finland

Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi)

Κύπρος

Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000
(Ελλάδα)

Sverige

Eisai AB
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

Latvija

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Vācija)

United Kingdom

Eisai Europe Ltd.
Tel: +44 (0)208 600 1400

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.