

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zonegran 25 mg capsule rigide

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni capsula rigida contiene 25 mg di zonisamide.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni capsula rigida contiene 0,75 mg di olio vegetale idrogenato (di semi di soia)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula rigida.

Corpo opaco bianco e testa opaca bianca, con impresso "ZONEGRAN 25" in nero.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Zonegran è indicato come:

- monoterapia nel trattamento di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, negli adulti con epilessia di nuova diagnosi (vedere paragrafo 5.1);
- terapia aggiuntiva nel trattamento di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, negli adulti, negli adolescenti e nei bambini a partire da 6 anni di età.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia - Adulti

##### *Incremento della dose e dose di mantenimento*

Zonegran può essere assunto in monoterapia o essere aggiunto alla terapia esistente negli adulti. La dose deve essere titolata in base all'effetto clinico. Gli incrementi della dose e le dosi di mantenimento raccomandati sono riportati nella Tabella 1. Alcuni pazienti, soprattutto quelli che non assumono agenti induttori del CYP3A4, possono rispondere a dosi inferiori.

##### *Sospensione*

Nel caso in cui sia necessario interrompere il trattamento con Zonegran, la sospensione deve essere effettuata gradualmente (vedere paragrafo 4.4). Negli studi clinici in pazienti adulti, è stata applicata una riduzione delle dosi di 100 mg a intervalli settimanali, con contemporaneo aggiustamento delle dosi degli altri farmaci antiepilettici (ove necessario).

**Tabella 1 Adulti - Incremento della dose e regime di mantenimento raccomandati**

<b>Regime di trattamento</b>	<b>Fase di titolazione</b>			<b>Dose di mantenimento abituale</b>
<b>Monoterapia –</b> Pazienti adulti di nuova diagnosi	<b>Settimana 1 + 2</b>	<b>Settimana 3 + 4</b>	<b>Settimana 5 + 6</b>	300 mg al giorno (una volta al giorno). Se è necessaria una dose più elevata: aumentare a intervalli di due settimane, con incrementi di 100 mg, fino a un massimo di 500 mg.
	100 mg/die (una volta al giorno)	200 mg/die (una volta al giorno)	300 mg/die (una volta al giorno)	
<b>Terapia aggiuntiva –</b> con agenti induttori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5)	<b>Settimana 1</b>	<b>Settimana 2</b>	<b>Settimana da 3 a 5</b>	da 300 a 500 mg al giorno (una volta al giorno o divisi in due dosi).
	50 mg/die (divisi in due dosi)	100 mg/die (divisi in due dosi)	Aumentare a intervalli settimanali con incrementi di 100 mg	
- senza agenti induttori del CYP3A4; o con insufficienza renale o epatica	<b>Settimana 1 + 2</b>	<b>Settimana 3 + 4</b>	<b>Settimana da 5 a 10</b>	da 300 a 500 mg al giorno (una volta al giorno o divisi in due dosi). Alcuni pazienti possono rispondere a dosi più basse.
	50 mg/die (divisi in due dosi)	100 mg/die (divisi in due dosi)	Aumentare a intervalli di due settimane con incrementi fino a 100 mg	

Raccomandazioni posologiche generali per ZONEGRAN in popolazioni di pazienti specialiPopolazione pediatrica (a partire da 6 anni di età)*Incremento della dose e dose di mantenimento*

Zonegran deve essere aggiunto alla terapia esistente nei pazienti pediatrici a partire da 6 anni di età. La dose deve essere titolata in base all'effetto clinico. Gli incrementi della dose e le dosi di mantenimento raccomandati sono riportati nella Tabella 2. Alcuni pazienti, soprattutto quelli che non assumono agenti induttori del CYP3A4, possono rispondere a dosi inferiori.

I medici devono portare all'attenzione dei pazienti pediatrici e dei loro genitori/delle persone che si prendono cura di loro la Sezione di avvertimento per i pazienti (nel foglio illustrativo) relativamente alla prevenzione dei colpi di calore (vedere paragrafo 4.4: Popolazione pediatrica).

**Tabella 2 Popolazione pediatrica (a partire da 6 anni di età) – Incremento della dose e regime di mantenimento raccomandati**

Regime di trattamento	Fase di titolazione		Dose di mantenimento abituale	
	Settimana 1	Settimane da 2 a 8	Pazienti di peso da 20 a 55 kg <sup>a</sup>	Pazienti di peso > 55 kg
Terapia aggiuntiva- con agenti induttori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5)	1 mg/kg/die (una volta al giorno)	Aumentare a <b>intervalli settimanali</b> con incrementi di 1 mg/kg	da 6 a 8 mg/kg/die (una volta al giorno)	300-500 mg/die (una volta al giorno)
	- senza agenti induttori del CYP3A4	Settimane $\geq 3$	da 6 a 8 mg/kg/die (una volta al giorno)	300-500 mg/die (una volta al giorno)
	Settimana 1 + 2	Aumentare a <b>intervalli di due settimane</b> con incrementi di 1 mg/kg		

**Nota:**

- a. Per assicurare il mantenimento di una adeguata dose terapeutica, è necessario monitorare il peso corporeo del bambino ed aggiustare la dose ad ogni variazione, fino a un peso corporeo di 55 kg. La posologia è 6-8 mg/kg/die fino a una dose massima di 500 mg/die.

La sicurezza e l'efficacia di Zonegran nei bambini di età inferiore a 6 anni, o di peso corporeo inferiore a 20 kg, non sono state ancora stabilite.

Esistono dati limitati in studi clinici in pazienti di peso corporeo inferiore a 20 kg. Pertanto, i bambini a partire da 6 anni di età e con peso corporeo inferiore a 20 kg devono essere trattati con cautela.

Con i dosaggi delle capsule di Zonegran disponibili in commercio non è sempre possibile ottenere con precisione la dose calcolata. In questi casi, si raccomanda perciò di arrotondare la dose totale di Zonegran per eccesso o per difetto alla dose più vicina a quella ottenibile con i dosaggi delle capsule di Zonegran disponibili in commercio (25 mg, 50 mg e 100 mg).

*Sospensione*

Nel caso in cui sia necessario interrompere il trattamento con Zonegran, la sospensione deve essere effettuata gradualmente (vedere paragrafo 4.4). Negli studi clinici in pazienti pediatriche, la riduzione graduale della dose è stata completata riducendo la posologia a intervalli settimanali con decrementi di circa 2 mg/kg (ossia coerentemente con il programma illustrato nella Tabella 3).

**Tabella 3 Popolazione pediatrica (a partire da 6 anni di età) – Programma di riduzione graduale della dose raccomandato**

Peso	Riduzione a intervalli settimanali con decrementi di:
20-28 kg	da 25 a 50 mg / die*
29-41 kg	da 50 a 75 mg / die*
42-55 kg	100 mg / die*
>55 kg	100 mg / die*

Nota:

- \* Tutte le dosi sono da intendersi una volta al giorno.

Anziani

Si deve usare cautela all'inizio del trattamento con Zonegran in pazienti anziani, in quanto esistono informazioni limitate sull'uso di Zonegran in questi pazienti. I medici che prescrivono il farmaco devono tenere conto anche del profilo di sicurezza di Zonegran (vedere paragrafo 4.8).

### Pazienti con compromissione della funzione renale

Occorre prestare cautela nel trattamento con Zonegran di pazienti con una ridotta funzionalità renale, in quanto per tali pazienti esistono informazioni limitate, per cui potrebbe essere necessaria una più lenta titolazione. Dato che zonisamide e i suoi metaboliti vengono escreti per via renale, il trattamento deve essere interrotto in pazienti che sviluppano insufficienza renale acuta o laddove si osservi un aumento sostenuto, clinicamente significativo, della creatinina sierica.

Nei soggetti con funzione renale compromessa, la clearance renale delle singole dosi di zonisamide era positivamente correlata alla clearance della creatinina. L'AUC plasmatica di zonisamide risultava aumentata del 35% nei soggetti con clearance della creatinina < 20 ml/min.

### Pazienti con compromissione della funzione epatica

L'uso nei pazienti con compromissione della funzione epatica non è stato studiato. L'uso nei pazienti con grave insufficienza epatica non è pertanto raccomandato. Occorre avere cautela nel trattamento di pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata, nei quali potrebbe essere necessaria una più lenta titolazione di Zonegran.

### Modo di somministrazione

Zonegran capsule rigide è per uso orale.

### Effetto del cibo

Zonegran può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ai sulfamidici.

Zonegran contiene olio vegetale idrogenato (di semi di soia). I pazienti non devono assumere questo medicinale se sono allergici alle arachidi o alla soia.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Rash di natura inspiegabile

**In associazione alla terapia con Zonegran possono verificarsi rash gravi, inclusi casi di sindrome di Stevens-Johnson.**

Deve essere presa in considerazione la possibilità di interrompere la somministrazione di Zonegran in pazienti che sviluppano rash di natura inspiegabile. Tutti i pazienti che sviluppano rash durante l'assunzione di Zonegran devono essere sottoposti ad attenta osservazione, con particolare attenzione ai pazienti a cui vengono somministrati farmaci antiepilettici concomitanti che potrebbero indipendentemente indurre rash cutanei.

### Crisi epilettiche al momento della sospensione

In accordo con la pratica clinica attuale, l'interruzione di Zonegran nei pazienti con epilessia deve essere effettuata attraverso un graduale decremento della dose, al fine di ridurre la possibilità di comparsa di crisi epilettiche al momento della sospensione. Vi sono dati insufficienti circa la sospensione degli altri farmaci antiepilettici concomitanti, una volta ottenuto il controllo delle crisi con Zonegran somministrato come farmaco in aggiunta, al fine di realizzare la monoterapia con Zonegran. La sospensione di medicinali antiepilettici concomitanti pertanto deve essere effettuata con cautela.

### Reazioni ai sulfamidici

Zonegran è un derivato benzisossazolico, che contiene un gruppo sulfamidico. Le reazioni avverse gravi su base immunitaria, associate a medicinali contenenti un gruppo sulfamidico, comprendono rash, reazione allergica e importanti alterazioni ematologiche, tra cui anemia aplastica, molto raramente fatali.

Sono stati segnalati casi di agranulocitosi, trombocitopenia, leucopenia, anemia aplastica, pancitopenia e leucocitosi. Vi sono informazioni insufficienti per valutare l'eventuale relazione tra dose /durata del trattamento e questi eventi.

### Miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario

Una sindrome costituita da miopia acuta associata a glaucoma ad angolo chiuso secondario è stata segnalata in pazienti adulti e pediatrici trattati con zonisamide. I sintomi comprendono insorgenza acuta di riduzione dell'acuità visiva e/o dolore oculare. I reperti oftalmologici possono includere miopia, appiattimento della camera anteriore, iperemia oculare (arrossamento) e aumento della pressione intraoculare. Questa sindrome può essere associata a versamento sopraciliare, che provoca dislocazione anteriore del cristallino e dell'iride, con glaucoma ad angolo chiuso secondario. I sintomi possono insorgere nel giro di ore o settimane dall'inizio della terapia. Il trattamento prevede l'interruzione di zonisamide, con la massima rapidità possibile a giudizio del medico curante, e misure idonee per ridurre la pressione intraoculare. La pressione intraoculare elevata di qualsiasi eziologia, in assenza di trattamento, può causare sequele gravi, compresa la perdita permanente della visione. Il trattamento con zonisamide in pazienti con anamnesi positiva per patologie dell'occhio richiede cautela.

### Ideazione e comportamento suicidari

Ideazione e comportamento suicidari sono stati segnalati in pazienti trattati con agenti antiepilettici in diverse indicazioni. Anche una meta-analisi di studi clinici randomizzati controllati verso placebo, condotti su medicinali antiepilettici, ha dimostrato un lieve aumento del rischio di comparsa di ideazione e comportamento suicidari. Non è noto il meccanismo di questo rischio e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumentato rischio per Zonegran.

I pazienti devono essere pertanto monitorati per rilevare segni di ideazione e comportamento suicidari ed eventualmente deve considerarsi un trattamento appropriato. I pazienti (e le persone che se ne prendono cura) devono essere informati della necessità di consultare il medico qualora emergano segni di ideazione o comportamento suicidari.

### Calcoli renali

In alcuni pazienti, particolarmente quelli con predisposizione allo sviluppo di nefrolitiasi, può esservi un rischio maggiore di calcoli renali e di segni e sintomi correlati, quali colica renale, dolore renale o dolore al fianco. La nefrolitiasi può causare danni renali cronici. I fattori di rischio di nefrolitiasi includono pregressa formazione di calcoli, storia familiare di nefrolitiasi e ipercalciuria. Nessuno di tali fattori di rischio può essere un predittore affidabile dell'esordio di calcoli durante il trattamento con zonisamide. I pazienti che assumono altre terapie associate a nefrolitiasi possono presentare un rischio maggiore. Un aumento dell'assunzione di liquidi e della diuresi può contribuire a ridurre il rischio di formazione di calcoli renali, in particolar modo nei soggetti con fattori di rischio predisponenti.

### Acidosi metabolica

Il trattamento con Zonegran è associato ad acidosi metabolica ipercloremica senza gap anionico (ossia una riduzione del bicarbonato sierico al di sotto del range di normalità, in assenza di alcalosi respiratoria cronica). Tale acidosi metabolica è causata da perdita di bicarbonato a livello renale, dovuta all'effetto inibitorio di zonisamide sull'anidrasi carbonica. Questo squilibrio elettrolitico è stato

osservato con l'uso di Zonegran in studi clinici controllati verso placebo e nel periodo post-marketing. Generalmente l'acidosi metabolica indotta da zonisamide si verifica all'inizio del trattamento, sebbene possano manifestarsi casi in qualsiasi momento durante il trattamento. La riduzione dei livelli di bicarbonato è solitamente lieve-moderata (riduzione media di circa 3,5 mEq/l a dosi giornaliere di 300 mg negli adulti); raramente nei pazienti possono manifestarsi riduzioni più gravi. Le condizioni mediche o le terapie che predispongono ad acidosi (quali malattia renale, gravi disturbi respiratori, stato di male epilettico, diarrea, intervento chirurgico, dieta chetogenica o medicinali) possono potenziare gli effetti di riduzione del bicarbonato di zonisamide.

Il rischio di acidosi metabolica indotta da zonisamide sembra essere più frequente e grave nei pazienti più giovani. I livelli sierici di bicarbonato devono essere opportunamente valutati e monitorati nei pazienti trattati con zonisamide che hanno condizioni cliniche che predispongono ad un aumento del rischio di acidosi, nei pazienti che presentano un maggiore rischio di sviluppare reazioni avverse dell'acidosi metabolica e nei pazienti con sintomi indicativi di acidosi metabolica. In caso di sviluppo e di persistenza di acidosi metabolica, occorre considerare la possibilità di ridurre la dose o di sospendere Zonegran (con una graduale sospensione del farmaco o una riduzione della dose terapeutica), perché tale condizione può comportare lo sviluppo di osteopenia. Se si decide di continuare la somministrazione di Zonegran nonostante la persistenza di acidosi, deve essere considerato un trattamento con alcali.

L'acidosi metabolica può portare a iperammoniemia, che è stata riportata con o senza encefalopatia durante il trattamento con zonisamide. Il rischio di iperammoniemia può essere aumentato nei pazienti che assumono contemporaneamente altri farmaci che possono causare iperammoniemia (ad esempio, valproato) o che presentano un disturbo del ciclo dell'urea sottostante o una ridotta attività mitocondriale epatica. Nei pazienti che sviluppano letargia inspiegabile o cambiamenti dello stato mentale durante il trattamento con zonisamide, si raccomanda di considerare l'encefalopatia iperammoniemica e di misurare i livelli di ammoniaca.

Zonegran deve essere utilizzato con cautela nei pazienti adulti sottoposti a trattamento concomitante con inibitori dell'anidrasi carbonica, quali topiramato o acetazolamide, in quanto non vi sono dati sufficienti per escludere un'interazione farmacodinamica (vedere anche paragrafo 4.4 Popolazione pediatrica e paragrafo 4.5).

### Colpo di calore

Casi di riduzione della sudorazione e innalzamento della temperatura corporea sono stati segnalati principalmente nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.4 Popolazione pediatrica per l'avvertenza completa). Occorre avere cautela negli adulti, nel prescrivere Zonegran in concomitanza ad altri medicinali che predispongono i pazienti a disturbi legati al caldo; questi comprendono inibitori dell'anidrasi carbonica e medicinali con attività anticolinergica (vedere anche paragrafo 4.4 Popolazione pediatrica).

### Pancreatite

Nei pazienti che assumono Zonegran e che sviluppano segni e sintomi clinici di pancreatite, si raccomanda di tenere sotto osservazione i livelli di lipasi e amilasi pancreatiche. Se c'è evidenza di pancreatite, in assenza di un'altra causa ovvia, si raccomanda di considerare l'interruzione di Zonegran e istituire un trattamento appropriato.

### Rabdomiolisi

Nei pazienti che assumono Zonegran nei quali si sviluppano grave dolore e/o debolezza muscolare, in presenza o assenza di febbre, si raccomanda una valutazione dei marker di danno muscolare, inclusi i livelli sierici di creatinfosfochinasi e aldolasi. In caso di aumento di tali parametri, in assenza di un'altra causa ovvia, quale trauma o crisi di grande male, si raccomanda di considerare l'interruzione di Zonegran e istituire un trattamento appropriato.

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Zonegran e per un mese dopo la sua interruzione (vedere paragrafo 4.6). Zonegran non deve essere utilizzato nelle donne in età fertile che non utilizzino metodi contraccettivi efficaci, tranne in casi di evidente necessità e solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio per il feto. Il medico specialista deve informare le donne in età fertile trattate con zonisamide. La donna deve essere pienamente informata e comprendere i possibili effetti di Zonegran sul feto e tali rischi devono essere discussi con la paziente in relazione ai benefici prima di iniziare il trattamento. Prima dell'inizio del trattamento con Zonegran nelle donne in età fertile, si deve considerare un test di gravidanza. Le donne che stanno pianificando una gravidanza devono discutere con il proprio specialista la rivalutazione del trattamento con Zonegran e prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche prima del concepimento e prima di interrompere la contraccezione. Alle donne in età fertile si deve consigliare di contattare immediatamente il proprio medico se iniziano la gravidanza o se pensano di essere in gravidanza e stanno assumendo Zonegran. I medici che sottopongono i pazienti a trattamento con Zonegran devono accertarsi che i pazienti siano pienamente consapevoli della necessità di utilizzare misure contraccettive efficaci e appropriate e di valutare, sulla base del giudizio clinico, se i contraccettivi orali, o i dosaggi dei componenti dei contraccettivi orali, siano adeguati rispetto alla condizione clinica del singolo paziente.

### Peso corporeo

Zonegran può causare dimagrimento. Può essere considerata l'assunzione di un integratore alimentare o un maggiore apporto alimentare, se il paziente mostra calo ponderale o se è sottopeso nel corso della terapia. Se si verifica un dimagrimento indesiderato cospicuo, deve essere considerata l'interruzione di Zonegran. La perdita di peso è potenzialmente più grave nei bambini (vedere paragrafo 4.4 Popolazione pediatrica).

### Popolazione pediatrica

Le suddette avvertenze e precauzioni sono valide anche per i pazienti adolescenti e pediatrici. Le avvertenze e precauzioni che seguono concernono maggiormente i pazienti pediatrici e adolescenti.

### *Colpo di calore e disidratazione*

#### Prevenzione dell'ipertermia e della disidratazione nei bambini

Zonegran può ridurre i livelli di sudorazione nei bambini e portare ad ipertermia e se il bambino non viene opportunamente trattato, può causare danno cerebrale e morte. I bambini sono maggiormente a rischio, soprattutto quando la temperatura esterna è elevata.

Mentre un bambino assume Zonegran:

- Il bambino deve mantenersi fresco, specialmente in presenza di temperature molto alte
- Il bambino deve evitare qualsiasi attività fisica intensa, specialmente in caso di temperature elevate
- Il bambino deve bere abbondante acqua fredda
- Il bambino non deve assumere questi medicinali:

inibitori dell'anidraasi carbonica (come topiramato e acetazolamide) e farmaci anticolinergici (come clomipramina, idrossizina, difenidramina, aloperidolo, imipramina e ossibutinina).

#### **IN PRESENZA DI UNA DELLA SITUAZIONI SEGUENTI, IL BAMBINO RICHIEDE URGENTE ATTENZIONE MEDICA:**

La pelle è molto calda ma la sudorazione è scarsa o assente, oppure il bambino avverte confusione, oppure crampi muscolari o i suoi battiti del cuore o la sua respirazione risultano accelerati.

- Portare il bambino in un luogo fresco e all'ombra
- Tenere la pelle del bambino fresca con dell'acqua
- Dare da bere acqua fredda al bambino

Casi di riduzione della sudorazione e innalzamento della temperatura corporea sono stati segnalati principalmente nei pazienti pediatrici. In alcuni casi è stato diagnosticato colpo di calore che ha richiesto il trattamento ospedaliero. È stato riferito colpo di calore che ha richiesto trattamento ospedaliero e ha portato al decesso. La maggior parte delle segnalazioni si è verificata durante periodi di caldo. I medici devono discutere con i pazienti e con coloro che se ne prendono cura della potenziale gravità dei colpi di calore, delle situazioni in cui essi possono verificarsi, nonché delle iniziative da prendere nell'eventualità della comparsa di segni o sintomi. I pazienti, o coloro che se ne prendono cura, devono essere avvertiti della necessità di mantenere l'idratazione ed evitare l'esposizione a temperature eccessive e sforzi fisici intensi, a seconda delle condizioni del paziente. I prescrittori devono portare all'attenzione dei pazienti pediatrici e dei loro genitori/delle persone che si prendono cura di loro i consigli forniti nel Foglio illustrativo relativamente alla prevenzione dei colpi di calore e dell'ipertermia nei bambini. Nell'eventualità di segni o sintomi di disidratazione, oligoidrosi o temperatura corporea elevata, si deve considerare l'interruzione di Zonegran.

Zonegran non deve essere usato nei pazienti pediatrici come farmaco concomitante con altri medicinali che predispongono i pazienti a disturbi legati al caldo; questi comprendono inibitori dell'anidraasi carbonica e medicinali con attività anticolinergica.

#### *Peso corporeo*

Il calo ponderale, con conseguente deterioramento delle condizioni generali e la mancata assunzione dei farmaci antiepilettici, è stata correlata a un esito letale (vedere paragrafo 4.8). Zonegran non è raccomandato nei pazienti pediatrici sottopeso (definizione in conformità con le categorie OMS per l'IMC regolato in base all'età) o inappetenti.

L'incidenza della riduzione ponderale è coerente nelle varie fasce di età (vedere paragrafo 4.8). Tuttavia, considerata la potenziale gravità della perdita di peso corporeo nei bambini, è necessario il monitoraggio ponderale in questa popolazione. Considerare la somministrazione di integratori alimentari o l'aumento dell'assunzione di cibo se il peso del paziente non aumenta in modo congruo con le tabelle di crescita, altrimenti Zonegran deve essere interrotto.

Vi sono dati limitati da studi clinici in pazienti con peso corporeo inferiore a 20 kg. Pertanto, è necessario trattare con cautela i bambini a partire da 6 anni di età con peso corporeo al di sotto di 20 kg. Non è noto l'effetto a lungo termine del calo ponderale sulla crescita e lo sviluppo nella popolazione pediatrica.

#### *Acidosi metabolica*

Il rischio di acidosi metabolica indotta da zonisamide sembra essere più frequente e grave nei pazienti pediatrici e adolescenti. È necessario procedere a una valutazione e a un monitoraggio opportuni dei livelli sierici di bicarbonato in questa popolazione (vedere paragrafo 4.4 – Acidosi metabolica per l'avvertenza completa; vedere paragrafo 4.8 per l'incidenza dei bassi livelli di bicarbonato). Non è noto l'effetto a lungo termine di bassi livelli di bicarbonato sulla crescita e lo sviluppo.

Zonegran non deve essere usato nei pazienti pediatrici come farmaco concomitante con altri inibitori dell'anidrasi carbonica quali topiramato e acetazolamide (vedere paragrafo 4.5).

#### *Calcoli renali*

Si è verificata calcolosi nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.4 Calcoli renali per l'avvertenza completa). Alcuni pazienti, particolarmente quelli con predisposizione a nefrolitiasi, possono presentare un rischio maggiore di calcolosi renale e di segni e sintomi correlati, quali colica renale, dolore renale o dolore al fianco. La nefrolitiasi può causare danni renali cronici. I fattori di rischio di nefrolitiasi includono pregressa formazione di calcoli, storia familiare di nefrolitiasi e ipercalciuria. Nessuno di tali fattori di rischio può essere un predittore affidabile dell'esordio di calcolosi durante il trattamento con zonisamide.

L'aumento dell'assunzione di liquidi e dell'escrezione urinaria può aiutare a ridurre il rischio di calcolosi, particolarmente nei pazienti con fattori di rischio predisponenti. L'ecografia renale deve essere eseguita a discrezione del medico. Se si rileva la presenza di calcoli renali, interrompere il trattamento con Zonegran.

#### *Disfunzione epatica*

Livelli elevati di parametri epatobiliari quali alanina aminotransferasi (ALT), aspartato amino transferasi (AST), gamma-glutamilttransferasi (GGT) e bilirubina sono stati osservati in pazienti pediatrici e adolescenti, senza alcun andamento coerente nelle osservazioni di valori oltre il limite superiore della norma. Tuttavia, se si sospetta un evento epatico, valutare la funzionalità epatica e considerare l'interruzione di Zonegran.

#### *Cognizione*

La compromissione cognitiva nei pazienti epilettici è stata associata alla patologia di fondo e/o alla somministrazione delle terapie antiepilettiche. In uno studio controllato verso placebo sulla somministrazione di zonisamide a pazienti pediatrici e adolescenti, la percentuale di pazienti con compromissione cognitiva è stata numericamente maggiore nel gruppo zonisamide, rispetto al gruppo placebo.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Effetto di Zonegran sugli enzimi del citocromo P450

Gli studi *in vitro* con utilizzo di microsomi epatici umani dimostrano assente o scarsa (<25%) inibizione degli isoenzimi 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4 del citocromo P450, a livelli di zonisamide circa raddoppiati o superiori alle concentrazioni sieriche non legate clinicamente rilevanti. Pertanto, non si prevede che Zonegran influisca sulla farmacocinetica di altri medicinali attraverso meccanismi mediati dal citocromo P450, come dimostrato *in vivo* per carbamazepina, fenitoina, etinilestradiolo e desipramina.

## Potenziale influenza di ZONEGRAN su altri medicinali

### *Medicinali antiepilettici*

In pazienti epilettici, la somministrazione allo *steady-state* di ZONEGRAN non ha prodotto effetti farmacocinetici clinicamente rilevanti su carbamazepina, lamotrigina, fenitoina o valproato di sodio.

### *Contraccettivi orali*

Negli studi clinici su soggetti sani, la somministrazione allo *steady-state* di ZONEGRAN non ha influito sulle concentrazioni sieriche di etinilestradiolo o noretisterone in un contraccettivo orale combinato.

### *Inibitori dell'anidasi carbonica*

ZONEGRAN deve essere utilizzato con cautela nei pazienti adulti sottoposti a trattamento concomitante con inibitori dell'anidasi carbonica, quali topiramato e acetazolamide, in quanto non vi sono dati sufficienti per escludere una possibile interazione farmacodinamica (vedere paragrafo 4.4).

ZONEGRAN non deve essere usato nei pazienti pediatrici come farmaco concomitante con altri inibitori dell'anidasi carbonica, quali topiramato e acetazolamide (vedere paragrafo 4.4 Popolazione pediatrica).

### *Substrati della P-gp*

Uno studio *in vitro* dimostra che zonisamide è un debole inibitore della P-gp (MDR1) con una  $CI_{50}$  di 267  $\mu\text{mol/l}$  ed esiste il potenziale teorico che zonisamide influisca sulla farmacocinetica delle sostanze che sono substrati della P-gp. Si consiglia cautela quando si inizia o si interrompe il trattamento con zonisamide o quando si modifica la dose di zonisamide nei pazienti che assumono anche medicinali substrati della P-gp (ad es. digossina, chinidina).

## Potenziamenti interazioni di medicinali che influiscono su ZONEGRAN

Negli studi clinici, la somministrazione concomitante di lamotrigina non ha avuto effetti evidenti sulla farmacocinetica di zonisamide. L'associazione di ZONEGRAN con altri medicinali che presentano già un rischio di urolitiasi può potenziare il rischio di sviluppo di calcoli renali; pertanto, la somministrazione concomitante di tali medicinali deve essere evitata.

Zonisamide viene metabolizzata in parte dal CYP3A4 (scissione riduttiva) e anche da N-acetil-transferasi e coniugazione con acido glucuronico; pertanto, le sostanze che possono indurre o inibire questi enzimi possono influire sulla farmacocinetica di zonisamide:

- Induzione enzimatica: l'esposizione a zonisamide è inferiore nei pazienti epilettici che ricevono agenti induttori del CYP3A4, quali fenitoina, carbamazepina e fenobarbital. È improbabile che questi effetti siano clinicamente significativi se ZONEGRAN è aggiunto alla terapia esistente; tuttavia, possono verificarsi variazioni nelle concentrazioni di zonisamide se, in concomitanza, vengono sospesi o introdotti antiepilettici o altri medicinali induttori del CYP3A4, o se ne viene aggiustato il dosaggio; in tal caso potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di ZONEGRAN. La rifampicina è un potente induttore del CYP3A4. Se è necessaria la co-somministrazione, il paziente deve essere sottoposto a stretta osservazione e la dose di ZONEGRAN e degli altri substrati del CYP3A4 aggiustata secondo necessità.
- Inibizione del CYP3A4: sulla base dei dati clinici, sembra che gli inibitori noti del CYP3A4, specifici e non specifici, non abbiano effetti clinicamente rilevanti sui parametri di esposizione farmacocinetica di zonisamide. La somministrazione allo *steady-state* di ketoconazolo (400 mg/die) o cimetidina (1200 mg/die) non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica dopo dose singola di zonisamide somministrata a soggetti sani. Pertanto, non dovrebbe essere necessaria una modificazione del dosaggio di ZONEGRAN in caso di co-somministrazione con noti inibitori del CYP3A4.

## Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Zonegran e per un mese dopo la sua interruzione.

Zonegran non deve essere utilizzato in donne in età fertile che non utilizzino metodi contraccettivi efficaci, tranne in casi di evidente necessità e solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio per il feto. Il medico specialista deve informare le donne in età fertile trattate con Zonegran. La donna deve essere pienamente informata e comprendere i possibili effetti di Zonegran sul feto e tali rischi devono essere discussi con la paziente in relazione ai benefici prima di iniziare il trattamento. Prima dell'inizio del trattamento con Zonegran si deve considerare un test di gravidanza nelle donne in età fertile. Le donne che stanno pianificando una gravidanza devono discutere con il proprio specialista la rivalutazione del trattamento con zonisamide e prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche prima del concepimento e prima di interrompere la contraccezione.

Come tutti i medicinali antiepilettici, l'interruzione improvvisa di zonisamide deve essere evitata poiché può scatenare crisi convulsive improvvise con gravi conseguenze per la donna e per il nascituro. Il rischio di difetti alla nascita è aumentato di un fattore 2-3 nella progenie di madri trattate con medicinali antiepilettici. I difetti più frequentemente riportati sono labbro leporino, malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neuronale. La terapia con medicinali antiepilettici multipli può essere associata a un rischio più elevato di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia.

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di zonisamide in donne in gravidanza sono limitati. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Nella donna, il rischio potenziale di malformazioni congenite maggiori e disturbi del neurosviluppo non è noto.

I dati provenienti da uno studio di registro suggeriscono un aumento della percentuale di bambini nati con basso peso alla nascita (LBW), nati pre-termine oppure piccoli per l'età gestazionale (SGA). Tali aumenti variano dal 5% all'8% per LBW, dall'8% al 10% per i nati pre-termine e dal 7% al 12% per SGA, tutti in confronto a madri trattate con lamotrigina in monoterapia.

Zonegran non deve essere utilizzato durante la gravidanza, tranne in casi di evidente necessità e solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio per il feto. Se Zonegran viene prescritto durante la gravidanza, le pazienti devono essere pienamente consapevoli del potenziale pericolo per il feto ed è consigliabile utilizzare la dose minima efficace associata a un attento monitoraggio.

### Allattamento

Zonisamide è escreta nel latte materno; la concentrazione nel latte materno è simile a quella del plasma materno. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Zonegran. A causa del lungo tempo di ritenzione di zonisamide nell'organismo, l'allattamento non deve essere ripreso fino a un mese dopo il completamento della terapia con Zonegran.

### Fertilità

Non vi sono dati clinici disponibili sugli effetti di zonisamide sulla fertilità nell'uomo. Gli studi sugli animali hanno mostrato cambiamenti nei parametri della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, poiché alcuni pazienti possono manifestare sonnolenza o difficoltà di concentrazione, in particolare nella prima fase del trattamento o dopo un aumento della dose, i pazienti devono essere informati della necessità di avere cautela durante attività che richiedono un elevato grado di vigilanza, ad es. la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riepilogo del profilo di sicurezza

Zonegran è stato somministrato a oltre 1.200 pazienti in studi clinici, più di 400 dei quali hanno assunto Zonegran per almeno 1 anno. Inoltre, vi è un'ampia esperienza post-marketing con zonisamide in Giappone dal 1989 e negli Stati Uniti dal 2000.

Va notato che Zonegran è un derivato benzisossazolico, che contiene un gruppo sulfamidico. Le reazioni avverse gravi su base immunitaria, associate a medicinali contenenti un gruppo sulfamidico, comprendono rash, reazione allergica e importanti alterazioni ematologiche, tra cui anemia aplastica, che molto raramente possono essere fatali (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse più comuni, negli studi controllati di terapia aggiuntiva, sono state sonnolenza, capogiri e anoressia. Le reazioni avverse più comuni, osservate in uno studio clinico in monoterapia randomizzato e controllato, che ha confrontato zonisamide con carbamazepina a rilascio prolungato, sono state riduzione dei livelli di bicarbonato, riduzione dell'appetito e calo ponderale. L'incidenza di riduzione anomala marcata dei livelli sierici di bicarbonato (una riduzione a un valore inferiore a 17 mEq/l e di più di 5 mEq/l) è stata del 3,8%. L'incidenza di un marcato calo ponderale del 20% o più è stata dello 0,7%.

##### Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse associate a Zonegran, ottenute da studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing, sono riassunte nelle tabelle seguenti. La frequenza è riportata secondo lo schema seguente:

molto comune	$\geq 1/10$
comune	$\geq 1/100, < 1/10$
non comune	$\geq 1/1.000, < 1/100$
raro	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
molto raro	$< 1/10.000$
non nota	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

**Tabella 4 Reazioni avverse associate a Zonegran, ottenute da studi clinici di terapia aggiuntiva e dalla sorveglianza post-marketing**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b> (terminologia MedDRA)	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Molto raro</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>			Polmonite Infezione del tratto urinario	
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		Ecchimosi		Agranulocitosi Anemia aplastica Leucocitosi Leucopenia Linfoadenopatia Pancitopenia Trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>		Ipersensibilità		Sindrome di ipersensibilità da farmaci Rash da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Anoressia		Ipokaliemia	Acidosi metabolica Acidosi renale tubulare
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Agitazione Irritabilità Stato confusional e Depression e	Labilità affettiva Ansia Insonnia Disturbo psicotico	Rabbia Aggressività Ideazione suicidaria Tentativo di suicidio	Allucinazioni
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Atassia Capogiri Deficit della memoria Sonnolenza	Bradifrenia Disturbo dell'attenzione Nistagmo Parestesia Disturbo del linguaggio Tremore	Convulsioni	Amnesia Coma Crisi di grande male Sindrome miastenica Sindrome Neurolettica Maligna Stato di male epilettico
<b>Patologie dell'occhio</b>	Diplopia			Glaucoma ad angolo chiuso Dolore oculare Miopia Visione offuscata Riduzione dell'acuità visiva
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>				Dispnea Polmonite da aspirazione Disturbo respiratorio Polmonite da ipersensibilità
<b>Patologie gastrointestinali</b>		Dolori addominali Costipazione Diarrea Dispepsia Nausea	Vomito	Pancreatite
<b>Patologie epatobiliari</b>			Colecistite Colelitiasi	Danno epatocellulare

<b>Classificazione per sistemi e organi</b> (terminologia MedDRA)	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Molto raro</b>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Rash Prurito Alopecia		Anidrosi Eritema multiforme Sindrome di Stevens-Johnson Necrolisi epidermica tossica
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>				Rabdomiolisi
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Nefrolitiasi	Calcoli urinari	Idronefrosi Insufficienza renale Anomalia nelle urine
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Affaticamento Sindrome influenzale Piressia Edema periferico		
<b>Esami diagnostici</b>	Riduzione dei bicarbonati	Calo ponderale		Aumento della creatinfosfochinasi ematica Aumento della creatininemia Aumento dell'azotemia Anomalie nei test di funzionalità epatica
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>				Colpo di calore

Inoltre, vi sono stati casi isolati di morte improvvisa inspiegata nei pazienti epilettici (SUDEP) che assumevano Zonegran.

**Tabella 5 Reazioni avverse in uno studio clinico in monoterapia randomizzato e controllato, che ha confrontato zonisamide con carbamazepina a rilascio prolungato**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b> (terminologia MedDRA†)	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>			Infezione del tratto urinario Polmonite
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			Leucopenia Trombocitopenia
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Diminuzione dell'appetito	Ipokaliemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Agitazione Depressione Insonnia Sbalzi di umore Ansia	Stato confusionale Psicosi acuta Aggressività Ideazione suicidaria Allucinazioni

<b>Classificazione per sistemi e organi</b> (terminologia MedDRA†)	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Atassia Capogiri Deficit della memoria Sonnolenza Bradifrenia Disturbo dell'attenzione Parestesia	Nistagmo Disturbo del linguaggio Tremore Convulsioni
<b>Patologie dell'occhio</b>		Diplopia	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			Disturbo respiratorio
<b>Patologie gastrointestinali</b>		Costipazione Diarrea Dispepsia Nausea Vomito	Dolore addominale
<b>Patologie epatobiliari</b>			Colecistite acuta
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Rash	Prurito Ecchimosi
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Affaticamento Piressia Irritabilità	
<b>Esami diagnostici</b>	Riduzione dei bicarbonati	Calo ponderale Aumento della creatinfosfochinasi ematica Aumento dell'alanina aminotransferasi Aumento dell'aspartato aminotransferasi	Esame delle urine anormale

† MedDRA versione 13.1

#### Informazioni supplementari su popolazioni speciali:

##### *Anziani*

Un'analisi combinata dei dati di sicurezza su 95 soggetti anziani ha evidenziato una frequenza di segnalazione di edema periferico e prurito relativamente più elevata rispetto alla popolazione adulta.

Il riesame dei dati post-marketing indica che, rispetto alla popolazione generale, i pazienti di 65 anni di età e oltre segnalano con una maggiore frequenza gli eventi seguenti: sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e sindrome di ipersensibilità da farmaci (DIHS).

##### *Popolazione pediatrica*

Il profilo degli eventi avversi di zonisamide nei pazienti pediatrici di età compresa fra 6 e 17 anni, in studi clinici controllati verso placebo, è stato coerente con quello degli adulti. Fra 465 soggetti nel database di sicurezza pediatrica (compresi altri 67 soggetti dalla fase di estensione dello studio clinico controllato), vi sono stati 7 decessi (1,5%; 14,6/1000 anni-persona): 2 casi di stato epilettico, di cui uno correlato con grave calo ponderale (10% entro 3 mesi) in un soggetto sottopeso, e successiva mancata assunzione della terapia farmacologica; 1 caso di trauma cranico/ematoma e 4 decessi in soggetti con deficit neurologici funzionali pregressi, per varie cause (2 casi di sepsi indotta da polmonite/insufficienza d'organo, 1 SUDEP e 1 trauma cranico). In totale il 70,4% dei pazienti pediatrici che hanno ricevuto ZNS nello studio controllato, o nella sua estensione in aperto, ha

evidenziato almeno una misurazione di bicarbonato emergente dal trattamento inferiore a 22 mmol/l. Anche la persistenza di livelli ridotti di bicarbonato è stata lunga (mediana 188 giorni). Un'analisi in pool dei dati di sicurezza su 420 soggetti pediatrici (183 soggetti di età compresa fra 6 e 11 anni e 237 soggetti di età compresa fra 12 e 16 anni, con una durata media di esposizione pari a 12 mesi circa), ha mostrato una frequenza di segnalazione relativamente maggiore di polmonite, disidratazione, ridotta sudorazione, anomalie nei test di funzionalità epatica, otite media, faringite, sinusite e infezione delle vie respiratorie superiori, tosse, epistassi e rinite, dolore addominale, vomito, rash, eczema e febbre, rispetto alla popolazione adulta (in particolare nei soggetti di età inferiore a 12 anni) e inoltre, con bassa incidenza, amnesia, aumento della creatinina, linfadenopatia e trombocitopenia. L'incidenza di un calo ponderale pari a 10% o più è stata del 10,7% (vedere paragrafo 4.4). In alcuni casi di riduzione del peso corporeo, vi è stato un ritardo nel passaggio allo stadio di Tanner successivo e nella maturazione ossea.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Vi sono stati casi di sovradosaggio accidentale e intenzionale in pazienti adulti e pediatrici. In alcuni casi, il sovradosaggio è stato asintomatico, in particolare laddove emesi o lavanda gastrica erano stati tempestivi. In altri casi, il sovradosaggio è stato seguito da sintomi quali sonnolenza, nausea, gastrite, nistagmo, mioclono, coma, bradicardia, ridotta funzione renale, ipotensione e depressione respiratoria. Una concentrazione plasmatica molto elevata di 100,1 µg/ml di zonisamide è stata registrata circa 31 ore dopo l'assunzione di Zonegran e clonazepam da parte di un paziente; il paziente è entrato in coma e ha presentato depressione respiratoria, ma ha ripreso conoscenza cinque giorni dopo e non ha avuto sequele.

#### Trattamento

Non sono disponibili antidoti specifici per il sovradosaggio di Zonegran. A seguito di sospetto recente sovradosaggio, può essere indicato lo svuotamento dello stomaco tramite lavanda gastrica o induzione di emesi, con le abituali precauzioni per proteggere le vie respiratorie. È indicata una terapia di supporto generale, incluso il monitoraggio frequente delle funzioni vitali e l'attenta osservazione. Zonisamide ha una lunga emivita di eliminazione, quindi i suoi effetti possono persistere nel tempo. Sebbene non sia stata formalmente studiata per il trattamento del sovradosaggio, l'emodialisi ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di zonisamide in un paziente con ridotta funzione renale e può essere considerata come trattamento del sovradosaggio, se clinicamente indicata.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antiepilettici, altri antiepilettici, codice ATC: N03AX15

Zonisamide è un derivato benzisossazolico. È un farmaco antiepilettico con debole attività sull'anidrasi carbonica *in vitro*. È chimicamente non relazionata ad altri agenti antiepilettici.

#### Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione di zonisamide non è pienamente chiarito, ma questa sembra agire sui canali del sodio e del calcio voltaggio-dipendenti, ostacolando quindi il firing neuronale sincronizzato,

riducendo la diffusione delle scariche epilettiche e ostacolando la successiva attività epilettica. Zonisamide ha inoltre un effetto modulatore sull'inibizione neuronale GABA-mediata.

### Effetti farmacodinamici

L'attività anticonvulsivante di zonisamide è stata valutata in svariati modelli, in diverse specie con crisi epilettiche indotte o spontanee, e zonisamide sembra agire come antiepilettico ad ampio spettro in questi modelli. Zonisamide previene le convulsioni massimali da elettroshock e limita la diffusione delle crisi, inclusa la propagazione delle crisi dalla corteccia alle strutture sottocorticali e sopprime l'attività del focus epilettogeno. A differenza di fenitoina e carbamazepina, tuttavia, zonisamide agisce preferibilmente sulle crisi aventi origine dalla corteccia.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### Monoterapia nelle crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria

L'efficacia di zonisamide in monoterapia è stata stabilita in un confronto di non inferiorità, in doppio cieco e a gruppi paralleli, con carbamazepina a rilascio prolungato (RP) in 583 soggetti adulti con crisi epilettiche parziali di nuova diagnosi, con o senza crisi tonico-cloniche generalizzate secondarie. I soggetti sono stati randomizzati al trattamento con carbamazepina e zonisamide, per una durata fino a 24 mesi, a seconda della risposta. I soggetti sono stati titolati alla dose target iniziale di 600 mg di carbamazepina o 300 mg di zonisamide. I soggetti in cui è comparsa una crisi epilettica sono stati titolati alla dose target successiva, ossia 800 mg di carbamazepina o 400 mg di zonisamide. I soggetti in cui è comparsa un'ulteriore crisi epilettica sono stati titolati alla dose target massima di 1200 mg di carbamazepina o 500 mg di zonisamide. I soggetti liberi da crisi per 26 settimane al livello di dose target hanno continuato con questa dose per altre 26 settimane.

Gli esiti principali di questo studio sono presentati nella tabella seguente:

**Tabella 6 Risultati di efficacia per lo studio in monoterapia 310**

	<b>Zonisamide</b>	<b>Carbamazepina</b>		
n (popolazione ITT)	281	300		
<b>Libertà dalle crisi per sei mesi</b>			Diff	IC <sub>95%</sub>
Popolazione PP*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2%; 3,1%
Popolazione ITT	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6%; 1,4%
≤ 4 crisi durante il periodo basale di 3 mesi	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7%; 3,7%
> 4 crisi durante il periodo basale di 3 mesi	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5%; 5,6%
<b>Libertà dalle crisi per dodici mesi</b>				
Popolazione PP	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2%; 1,5%
Popolazione ITT	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1%; 0,7%
≤ 4 crisi durante il periodo basale di 3 mesi	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7%; 1,3%
> 4 crisi durante il periodo basale di 3 mesi	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9%; 17,4%

	<b>Zonisamide</b>	<b>Carbamazepina</b>		
n (popolazione ITT)	281	300		
<b>Sottotipo di crisi (libertà da crisi per 6 mesi-popolazione PP)</b>				
Tutte parziali	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2%; 0,0%
Parziali semplici	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0%; 14,7%
Parziali complesse	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3%; -5,9%
Tutte tonico-cloniche generalizzate	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5%; 6,0%
Tonico-cloniche secondarie	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4%; 7,1%
Tonico-cloniche generalizzate	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1%; 10,5%

PP = Popolazione Per Protocollo; ITT = Popolazione Intent To Treat

\*Endpoint primario

Terapia aggiuntiva nel trattamento di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, negli adulti

Negli adulti, l'efficacia è stata dimostrata con Zonegran in 4 studi in doppio cieco, controllati con placebo, della durata di fino a 24 settimane, con somministrazione una o due volte al giorno. Questi studi dimostrano che la riduzione mediana della frequenza delle crisi parziali è legata alla dose di Zonegran, con efficacia sostenuta a dosaggi di 300-500 mg al giorno.

Popolazione pediatrica

Terapia aggiuntiva nel trattamento di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, nei pazienti adolescenti e pediatrici (a partire da 6 anni di età)

Nei pazienti pediatrici (a partire da 6 anni di età), l'efficacia di zonisamide è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 24 settimane, che ha incluso 207 soggetti. Una riduzione del 50% o più, rispetto al basale, della frequenza delle crisi epilettiche nell'arco del periodo di 12 settimane con dose stabile, è stata riscontrata nel 50% dei soggetti trattati con zonisamide e nel 31% di quelli trattati con placebo.

Le specifiche problematiche di sicurezza emerse negli studi pediatrici sono state: diminuzione dell'appetito e calo ponderale, ridotti livelli di bicarbonato, maggiore rischio di calcoli renali e disidratazione. Tutti questi effetti, e più specificatamente il calo ponderale, possono avere implicazioni deleterie per la crescita e lo sviluppo corporeo e possono causare un deterioramento generale delle condizioni di salute. Nel complesso, i dati a lungo termine relativi a crescita e sviluppo sono limitati.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Zonisamide viene assorbita quasi completamente dopo la somministrazione orale, raggiungendo in genere i picchi di concentrazione sierica o plasmatica entro 2-5 ore dalla somministrazione. Si ritiene che il metabolismo di primo passaggio sia trascurabile. La biodisponibilità assoluta è stimata pari a circa il 100%. La biodisponibilità orale non è influenzata dal cibo, sebbene i picchi di concentrazione plasmatica e sierica possano essere ritardati.

I valori di AUC e C<sub>max</sub> di zonisamide sono aumentati in modo quasi lineare dopo una dose singola, nel range di dosaggio di 100-800 mg, e dopo dosi multiple nel range di dosaggio di 100-400 mg una volta

al giorno. L'aumento allo *steady state* era leggermente superiore a quanto previsto in base alla dose, probabilmente a causa del legame saturabile di zonisamide agli eritrociti. Lo *steady state* è stato raggiunto entro 13 giorni. Un accumulo leggermente superiore al previsto si verifica rispetto alla somministrazione singola.

### Distribuzione

Zonisamide è legata per il 40-50% alle proteine plasmatiche umane, mentre gli studi *in vitro* hanno evidenziato che la presenza di vari medicinali antiepilettici (quali fenitoina, fenobarbital, carbamazepina e valproato di sodio) non esercita su questo alcuna influenza. Il volume apparente di distribuzione è di circa 1,1 – 1,7 l/kg negli adulti, indicando che zonisamide viene ampiamente distribuita nei tessuti. Il rapporto tra eritrociti e plasma è circa 15 a basse concentrazioni e circa 3 a concentrazioni più elevate.

### Biotrasformazione

Zonisamide è metabolizzata principalmente tramite scissione riduttiva dell'anello benzisossazolico del farmaco progenitore da parte del CYP3A4 per formare 2-sulfamoiacetilfenolo (SMAP) e anche tramite N-acetilazione. Farmaco progenitore e SMAP possono essere inoltre glucuronidati. I metaboliti, che non sono stati rilevati nel plasma, sono privi di attività anticonvulsivante. Non vi è evidenza che zonisamide induca il proprio metabolismo.

### Eliminazione

La clearance apparente di zonisamide allo *steady state*, dopo somministrazione orale, è circa 0,70 l/h e l'emivita terminale di eliminazione è di circa 60 ore, in assenza di induttori del CYP3A4. L'emivita di eliminazione è indipendente dalla dose e non influenzata dalla somministrazione ripetuta. L'oscillazione nelle concentrazioni sieriche o plasmatiche nell'arco di un intervallo fra dosi è bassa (< 30%). La principale via di escrezione dei metaboliti di zonisamide e del farmaco immodificato è attraverso le urine. La clearance renale di zonisamide immodificata è relativamente bassa (circa 3,5 ml/min); circa il 15-30% della dose è eliminata immodificata.

### Linearità/Non linearità

L'esposizione a zonisamide aumenta nel tempo, fino al raggiungimento dello *steady state* entro 8 settimane circa. Se si confronta lo stesso livello di dosaggio, i soggetti di peso corporeo superiore sembrano avere concentrazioni sieriche allo *steady state* inferiori, ma questo effetto sembra essere relativamente modesto. L'età ( $\geq 12$  anni) e il sesso, dopo l'aggiustamento per gli effetti del peso corporeo, non hanno effetti apparenti sull'esposizione a zonisamide nei pazienti epilettici, durante il dosaggio allo *steady state*. Non è necessario aggiustare la dose per alcun antiepilettico, compresi gli induttori del CYP3A4.

### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Zonisamide riduce la frequenza convulsiva media nell'arco di 28 giorni, e tale riduzione è proporzionale (log-lineare) rispetto alla concentrazione media di zonisamide.

#### *Gruppi speciali di pazienti*

*Nei soggetti con funzione renale compromessa*, la clearance renale delle singole dosi di zonisamide era positivamente correlata alla clearance della creatinina. L'AUC plasmatica di zonisamide risultava aumentata del 35% nei soggetti con clearance della creatinina < 20 ml/min (vedere anche paragrafo 4.2).

*Pazienti con funzione epatica compromessa*: la farmacocinetica di zonisamide in pazienti con funzione epatica compromessa non è stata adeguatamente studiata.

*Anziani*: non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica tra soggetti giovani (di età compresa tra 21 e 40 anni) e anziani (65-75 anni).

*Bambini e adolescenti (5-18 anni)*: dati limitati indicano che la farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti, con dosaggio allo *steady state* di 1, 7 o 12 mg/kg al giorno, in somministrazioni divise, è simile a quella osservata negli adulti, dopo l'aggiustamento per peso corporeo.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Risultati non osservati negli studi clinici, ma evidenziati nel cane a livelli di esposizione simili all'uso clinico, sono stati modificazioni epatiche (ingrossamento, colorazione marrone scuro, lieve aumento di volume degli epatociti con corpi lamellari concentrici nel citoplasma e vacuolizzazione citoplasmatica) associate ad un aumento del metabolismo.

Zonisamide non è risultata genotossica e non ha potenziale cancerogeno.

Zonisamide ha causato anomalie dello sviluppo in topi, ratti e cani ed è risultata embriofetale nelle scimmie, se somministrata durante il periodo dell'organogenesi a dosaggio di zonisamide e livelli plasmatici materni simili o inferiori ai livelli terapeutici negli esseri umani.

In uno studio di tossicità a dosi ripetute in ratti giovani, con livelli di esposizione analoghi a quelli osservati nei pazienti pediatrici con la dose massima raccomandata, sono state osservate riduzioni ponderali e alterazioni nei parametri di istopatologia e patologia clinica a carico del rene, oltre ad alterazioni del comportamento. Alterazioni dei parametri di istopatologia e patologia clinica a carico dei reni sono state reputate correlate all'inibizione dell'anidrasi carbonica da parte di zonisamide. Gli effetti in corrispondenza di tale posologia sono stati reversibili durante il periodo di recupero. Con dosi superiori (2-3 volte l'esposizione sistemica, rispetto all'esposizione terapeutica), gli effetti sull'istopatologia renale sono stati più gravi e solo parzialmente reversibili. Gran parte degli effetti avversi osservati nei ratti giovani era simile a quanto riscontrato negli studi di tossicità con dosi ripetute per zonisamide nei ratti adulti, tuttavia genesi di gocce ialine nei tubuli renali e iperplasia transizionale sono state osservate solo nello studio sui ratti giovani. In corrispondenza di questa dose più elevata, i ratti giovani hanno evidenziato riduzione dei parametri relativi a crescita, apprendimento e sviluppo. Tali effetti sono stati reputati verosimilmente correlati al calo ponderale ed ai potenti effetti farmacologici di zonisamide alla dose massima tollerata.

Nei ratti, riduzioni del numero di corpi lutei e di siti di impianto sono state osservate a livelli di esposizione equivalenti alla dose terapeutica massima negli esseri umani; cicli estrali irregolari e una riduzione del numero di feti vivi sono stati osservati con livelli di esposizione di tre volte maggiori.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina  
Olio vegetale idrogenato (di semi di soia)  
Sodio laurilsolfato

#### Involucro della capsula

Gelatina  
Titanio biossido (E171)  
Gomma lacca  
Glicole propilenico  
Potassio idrossido  
Ossido di ferro nero (E172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PVDC/alluminio, confezioni da 14, 28, 56 e 84 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Amdipharm Limited  
3 Burlington Road,  
Dublin 4, D04 RD68,  
Irlanda

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 10/03/2005  
Data del rinnovo più recente: 21/12/2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zonegran 50 mg capsule rigide

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni capsula rigida contiene 50 mg di zonisamide.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni capsula rigida contiene 1,5 mg di olio vegetale idrogenato (di semi di soia)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula rigida.

Corpo opaco bianco e testa opaca grigia, con impresso "ZONEGRAN 50" in nero.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Zonegran è indicato come:

- monoterapia nel trattamento di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, negli adulti con epilessia di nuova diagnosi (vedere paragrafo 5.1);
- terapia aggiuntiva nel trattamento di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, negli adulti, negli adolescenti e nei bambini a partire da 6 anni di età.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia - Adulti

##### *Incremento della dose e dose di mantenimento*

Zonegran può essere assunto in monoterapia o essere aggiunto alla terapia esistente negli adulti. La dose deve essere titolata in base all'effetto clinico. Gli incrementi della dose e le dosi di mantenimento raccomandati sono riportati nella Tabella 1. Alcuni pazienti, soprattutto quelli che non assumono agenti induttori del CYP3A4, possono rispondere a dosi inferiori.

##### *Sospensione*

Nel caso in cui sia necessario interrompere il trattamento con Zonegran, la sospensione deve essere effettuata gradualmente (vedere paragrafo 4.4). Negli studi clinici in pazienti adulti, è stata applicata una riduzione delle dosi di 100 mg a intervalli settimanali, con contemporaneo aggiustamento delle dosi degli altri farmaci antiepilettici (ove necessario).

**Tabella 1 Adulti - Incremento della dose e regime di mantenimento raccomandati**

<b>Regime di trattamento</b>	<b>Fase di titolazione</b>			<b>Dose di mantenimento abituale</b>
<b>Monoterapia –</b> Pazienti adulti di nuova diagnosi	<b>Settimana 1 + 2</b>	<b>Settimana 3 + 4</b>	<b>Settimana 5 + 6</b>	300 mg al giorno (una volta al giorno). Se è necessaria una dose più elevata: aumentare a intervalli di due settimane, con incrementi di 100 mg, fino a un massimo di 500 mg.
	100 mg/die (una volta al giorno)	200 mg/die (una volta al giorno)	300 mg/die (una volta al giorno)	
<b>Terapia aggiuntiva –</b> con agenti induttori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5)	<b>Settimana 1</b>	<b>Settimana 2</b>	<b>Settimana da 3 a 5</b>	da 300 a 500 mg al giorno (una volta al giorno o divisi in due dosi).
	50 mg/die (divisi in due dosi)	100 mg/die (divisi in due dosi)	Aumentare a intervalli settimanali con incrementi di 100 mg	
- senza agenti induttori del CYP3A4; o con insufficienza renale o epatica	<b>Settimana 1 + 2</b>	<b>Settimana 3 + 4</b>	<b>Settimana da 5 a 10</b>	da 300 a 500 mg al giorno (una volta al giorno o divisi in due dosi). Alcuni pazienti possono rispondere a dosi più basse.
	50 mg/die (divisi in due dosi)	100 mg/die (divisi in due dosi)	Aumentare a intervalli di due settimane con incrementi fino a 100 mg	

Raccomandazioni posologiche generali per ZONEGRAN in popolazioni di pazienti specialiPopolazione pediatrica (a partire da 6 anni di età)*Incremento della dose e dose di mantenimento*

Zonegran deve essere aggiunto alla terapia esistente nei pazienti pediatrici a partire da 6 anni di età. La dose deve essere titolata in base all'effetto clinico. Gli incrementi della dose e le dosi di mantenimento raccomandati sono riportati nella Tabella 2. Alcuni pazienti, soprattutto quelli che non assumono agenti induttori del CYP3A4, possono rispondere a dosi inferiori.

I medici devono portare all'attenzione dei pazienti pediatrici e dei loro genitori/delle persone che si prendono cura di loro la Sezione di avvertimento per i pazienti (nel foglio illustrativo) relativamente alla prevenzione dei colpi di calore (vedere paragrafo 4.4: Popolazione pediatrica).

**Tabella 2 Popolazione pediatrica (a partire da 6 anni di età) – Incremento della dose e regime di mantenimento raccomandati**

Regime di trattamento	Fase di titolazione		Dose di mantenimento abituale	
	Settimana 1	Settimane da 2 a 8	Pazienti di peso da 20 a 55 kg <sup>a</sup>	Pazienti di peso > 55 kg
Terapia aggiuntiva- con agenti induttori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5)	1 mg/kg/die (una volta al giorno)	Aumentare a <b>intervalli settimanali</b> con incrementi di 1 mg/kg	da 6 a 8 mg/kg/die (una volta al giorno)	300-500 mg/die (una volta al giorno)
	- senza agenti induttori del CYP3A4	Settimane $\geq 3$	da 6 a 8 mg/kg/die (una volta al giorno)	300-500 mg/die (una volta al giorno)
	Settimana 1 + 2	Aumentare a <b>intervalli di due settimane</b> con incrementi di 1 mg/kg		

**Nota:**

- a. Per assicurare il mantenimento di una adeguata dose terapeutica, è necessario monitorare il peso corporeo del bambino ed aggiustare la dose ad ogni variazione, fino a un peso corporeo di 55 kg. La posologia è 6-8 mg/kg/die fino a una dose massima di 500 mg/die.

La sicurezza e l'efficacia di Zonegran nei bambini di età inferiore a 6 anni, o di peso corporeo inferiore a 20 kg, non sono state ancora stabilite.

Esistono dati limitati in studi clinici in pazienti di peso corporeo inferiore a 20 kg. Pertanto, i bambini a partire da 6 anni di età e con peso corporeo inferiore a 20 kg devono essere trattati con cautela.

Con i dosaggi delle capsule di Zonegran disponibili in commercio non è sempre possibile ottenere con precisione la dose calcolata. In questi casi, si raccomanda perciò di arrotondare la dose totale di Zonegran per eccesso o per difetto alla dose più vicina a quella ottenibile con i dosaggi delle capsule di Zonegran disponibili in commercio (25 mg, 50 mg e 100 mg).

*Sospensione*

Nel caso in cui sia necessario interrompere il trattamento con Zonegran, la sospensione deve essere effettuata gradualmente (vedere paragrafo 4.4). Negli studi clinici in pazienti pediatrici, la riduzione graduale della dose è stata completata riducendo la posologia a intervalli settimanali con decrementi di circa 2 mg/kg (ossia coerentemente con il programma illustrato nella Tabella 3).

**Tabella 3 Popolazione pediatrica (a partire da 6 anni di età) – Programma di riduzione graduale della dose raccomandato**

Peso	Riduzione a intervalli settimanali con decrementi di:
20-28 kg	da 25 a 50 mg / die*
29-41 kg	da 50 a 75 mg / die*
42-55 kg	100 mg / die*
>55 kg	100 mg / die*

Nota:

- \* Tutte le dosi sono da intendersi una volta al giorno.

Anziani

Si deve usare cautela all'inizio del trattamento con Zonegran in pazienti anziani, in quanto esistono informazioni limitate sull'uso di Zonegran in questi pazienti. I medici che prescrivono il farmaco devono tenere conto anche del profilo di sicurezza di Zonegran (vedere paragrafo 4.8).

### Pazienti con compromissione della funzione renale

Occorre prestare cautela nel trattamento con Zonegran di pazienti con una ridotta funzionalità renale, in quanto per tali pazienti esistono informazioni limitate, per cui potrebbe essere necessaria una più lenta titolazione. Dato che zonisamide e i suoi metaboliti vengono escreti per via renale, il trattamento deve essere interrotto in pazienti che sviluppano insufficienza renale acuta o laddove si osservi un aumento sostenuto, clinicamente significativo, della creatinina sierica.

Nei soggetti con funzione renale compromessa, la clearance renale delle singole dosi di zonisamide era positivamente correlata alla clearance della creatinina. L'AUC plasmatica di zonisamide risultava aumentata del 35% nei soggetti con clearance della creatinina < 20 ml/min.

### Pazienti con compromissione della funzione epatica

L'uso nei pazienti con compromissione della funzione epatica non è stato studiato. L'uso nei pazienti con grave insufficienza epatica non è pertanto raccomandato. Occorre avere cautela nel trattamento di pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata, nei quali potrebbe essere necessaria una più lenta titolazione di Zonegran.

### Modo di somministrazione

Zonegran capsule rigide è per uso orale.

### Effetto del cibo

Zonegran può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ai sulfamidici.

Zonegran contiene olio vegetale idrogenato (di semi di soia). I pazienti non devono assumere questo medicinale se sono allergici alle arachidi o alla soia.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Rash di natura inspiegabile

**In associazione alla terapia con Zonegran possono verificarsi rash gravi, inclusi casi di sindrome di Stevens-Johnson.**

Deve essere presa in considerazione la possibilità di interrompere la somministrazione di Zonegran in pazienti che sviluppano rash di natura inspiegabile. Tutti i pazienti che sviluppano rash durante l'assunzione di Zonegran devono essere sottoposti ad attenta osservazione, con particolare attenzione ai pazienti a cui vengono somministrati farmaci antiepilettici concomitanti che potrebbero indipendentemente indurre rash cutanei.

### Crisi epilettiche al momento della sospensione

In accordo con la pratica clinica attuale, l'interruzione di Zonegran nei pazienti con epilessia deve essere effettuata attraverso un graduale decremento della dose, al fine di ridurre la possibilità di comparsa di crisi epilettiche al momento della sospensione. Vi sono dati insufficienti circa la sospensione degli altri farmaci antiepilettici concomitanti, una volta ottenuto il controllo delle crisi con Zonegran somministrato come farmaco in aggiunta, al fine di realizzare la monoterapia con Zonegran. La sospensione di medicinali antiepilettici concomitanti pertanto deve essere effettuata con cautela.

### Reazioni ai sulfamidici

Zonegran è un derivato benzisossazolico, che contiene un gruppo sulfamidico. Le reazioni avverse gravi su base immunitaria, associate a medicinali contenenti un gruppo sulfamidico, comprendono rash, reazione allergica e importanti alterazioni ematologiche, tra cui anemia aplastica, molto raramente fatali.

Sono stati segnalati casi di agranulocitosi, trombocitopenia, leucopenia, anemia aplastica, pancitopenia e leucocitosi. Vi sono informazioni insufficienti per valutare l'eventuale relazione tra dose /durata del trattamento e questi eventi.

### Miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario

Una sindrome costituita da miopia acuta associata a glaucoma ad angolo chiuso secondario è stata segnalata in pazienti adulti e pediatrici trattati con zonisamide. I sintomi comprendono insorgenza acuta di riduzione dell'acuità visiva e/o dolore oculare. I reperti oftalmologici possono includere miopia, appiattimento della camera anteriore, iperemia oculare (arrossamento) e aumento della pressione intraoculare. Questa sindrome può essere associata a versamento sopraciliare, che provoca dislocazione anteriore del cristallino e dell'iride, con glaucoma ad angolo chiuso secondario. I sintomi possono insorgere nel giro di ore o settimane dall'inizio della terapia. Il trattamento prevede l'interruzione di zonisamide, con la massima rapidità possibile a giudizio del medico curante, e misure idonee per ridurre la pressione intraoculare. La pressione intraoculare elevata di qualsiasi eziologia, in assenza di trattamento, può causare sequele gravi, compresa la perdita permanente della visione. Il trattamento con zonisamide in pazienti con anamnesi positiva per patologie dell'occhio richiede cautela.

### Ideazione e comportamento suicidari

Ideazione e comportamento suicidari sono stati segnalati in pazienti trattati con agenti antiepilettici in diverse indicazioni. Anche una meta-analisi di studi clinici randomizzati controllati verso placebo, condotti su medicinali antiepilettici, ha dimostrato un lieve aumento del rischio di comparsa di ideazione e comportamento suicidari. Non è noto il meccanismo di questo rischio e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumentato rischio per Zonegran.

I pazienti devono essere pertanto monitorati per rilevare segni di ideazione e comportamento suicidari ed eventualmente deve considerarsi un trattamento appropriato. I pazienti (e le persone che se ne prendono cura) devono essere informati della necessità di consultare il medico qualora emergano segni di ideazione o comportamento suicidari.

### Calcoli renali

In alcuni pazienti, particolarmente quelli con predisposizione allo sviluppo di nefrolitiasi, può esservi un rischio maggiore di calcoli renali e di segni e sintomi correlati, quali colica renale, dolore renale o dolore al fianco. La nefrolitiasi può causare danni renali cronici. I fattori di rischio di nefrolitiasi includono pregressa formazione di calcoli, storia familiare di nefrolitiasi e ipercalciuria. Nessuno di tali fattori di rischio può essere un predittore affidabile dell'esordio di calcoli durante il trattamento con zonisamide. I pazienti che assumono altre terapie associate a nefrolitiasi possono presentare un rischio maggiore. Un aumento dell'assunzione di liquidi e della diuresi può contribuire a ridurre il rischio di formazione di calcoli renali, in particolar modo nei soggetti con fattori di rischio predisponenti.

### Acidosi metabolica

Il trattamento con Zonegran è associato ad acidosi metabolica ipercloremica senza gap anionico (ossia una riduzione del bicarbonato sierico al di sotto del range di normalità, in assenza di alcalosi respiratoria cronica). Tale acidosi metabolica è causata da perdita di bicarbonato a livello renale, dovuta all'effetto inibitorio di zonisamide sull'anidrasi carbonica. Questo squilibrio elettrolitico è stato

osservato con l'uso di Zonegran in studi clinici controllati verso placebo e nel periodo post-marketing. Generalmente l'acidosi metabolica indotta da zonisamide si verifica all'inizio del trattamento, sebbene possano manifestarsi casi in qualsiasi momento durante il trattamento. La riduzione dei livelli di bicarbonato è solitamente lieve-moderata (riduzione media di circa 3,5 mEq/l a dosi giornaliere di 300 mg negli adulti); raramente nei pazienti possono manifestarsi riduzioni più gravi. Le condizioni mediche o le terapie che predispongono ad acidosi (quali malattia renale, gravi disturbi respiratori, stato di male epilettico, diarrea, intervento chirurgico, dieta chetogenica o medicinali) possono potenziare gli effetti di riduzione del bicarbonato di zonisamide.

Il rischio di acidosi metabolica indotta da zonisamide sembra essere più frequente e grave nei pazienti più giovani. I livelli sierici di bicarbonato devono essere opportunamente valutati e monitorati nei pazienti trattati con zonisamide che hanno condizioni cliniche che predispongono ad un aumento del rischio di acidosi, nei pazienti che presentano un maggiore rischio di sviluppare reazioni avverse dell'acidosi metabolica e nei pazienti con sintomi indicativi di acidosi metabolica. In caso di sviluppo e di persistenza di acidosi metabolica, occorre considerare la possibilità di ridurre la dose o di sospendere Zonegran (con una graduale sospensione del farmaco o una riduzione della dose terapeutica), perché tale condizione può comportare lo sviluppo di osteopenia. Se si decide di continuare la somministrazione di Zonegran nonostante la persistenza di acidosi, deve essere considerato un trattamento con alcali.

L'acidosi metabolica può portare a iperammoniemia, che è stata riportata con o senza encefalopatia durante il trattamento con zonisamide. Il rischio di iperammoniemia può essere aumentato nei pazienti che assumono contemporaneamente altri farmaci che possono causare iperammoniemia (ad esempio, valproato) o che presentano un disturbo del ciclo dell'urea sottostante o una ridotta attività mitocondriale epatica. Nei pazienti che sviluppano letargia inspiegabile o cambiamenti dello stato mentale durante il trattamento con zonisamide, si raccomanda di considerare l'encefalopatia iperammoniemica e di misurare i livelli di ammoniaca.

Zonegran deve essere utilizzato con cautela nei pazienti adulti sottoposti a trattamento concomitante con inibitori dell'anidrasi carbonica, quali topiramato o acetazolamide, in quanto non vi sono dati sufficienti per escludere un'interazione farmacodinamica (vedere anche paragrafo 4.4 Popolazione pediatrica e paragrafo 4.5).

### Colpo di calore

Casi di riduzione della sudorazione e innalzamento della temperatura corporea sono stati segnalati principalmente nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.4 Popolazione pediatrica per l'avvertenza completa). Occorre avere cautela negli adulti, nel prescrivere Zonegran in concomitanza ad altri medicinali che predispongono i pazienti a disturbi legati al caldo; questi comprendono inibitori dell'anidrasi carbonica e medicinali con attività anticolinergica (vedere anche paragrafo 4.4 Popolazione pediatrica).

### Pancreatite

Nei pazienti che assumono Zonegran e che sviluppano segni e sintomi clinici di pancreatite, si raccomanda di tenere sotto osservazione i livelli di lipasi e amilasi pancreatiche. Se c'è evidenza di pancreatite, in assenza di un'altra causa ovvia, si raccomanda di considerare l'interruzione di Zonegran e istituire un trattamento appropriato.

### Rabdomiolisi

Nei pazienti che assumono Zonegran nei quali si sviluppano grave dolore e/o debolezza muscolare, in presenza o assenza di febbre, si raccomanda una valutazione dei marker di danno muscolare, inclusi i livelli sierici di creatinfosfochinasi e aldolasi. In caso di aumento di tali parametri, in assenza di un'altra causa ovvia, quale trauma o crisi di grande male, si raccomanda di considerare l'interruzione di Zonegran e istituire un trattamento appropriato.

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Zonegran e per un mese dopo la sua interruzione (vedere paragrafo 4.6). Zonegran non deve essere utilizzato nelle donne in età fertile che non utilizzino metodi contraccettivi efficaci, tranne in casi di evidente necessità e solo se il potenziale beneficio che giustifica il rischio per il feto. Il medico specialista deve informare le donne in età fertile trattate con zonisamide. La donna deve essere pienamente informata e comprendere i possibili effetti di Zonegran sul feto e tali rischi devono essere discussi con la paziente in relazione ai benefici prima di iniziare il trattamento. Prima dell'inizio del trattamento con Zonegran nelle donne in età fertile, si deve considerare un test di gravidanza. Le donne che stanno pianificando una gravidanza devono discutere con il proprio specialista la rivalutazione del trattamento con Zonegran e prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche prima del concepimento e prima di interrompere la contraccezione. Alle donne in età fertile si deve consigliare di contattare immediatamente il proprio medico se iniziano la gravidanza o se pensano di essere in gravidanza e stanno assumendo Zonegran. I medici che sottopongono i pazienti a trattamento con Zonegran devono accertarsi che i pazienti siano pienamente consapevoli della necessità di utilizzare misure contraccettive efficaci e appropriate e di valutare, sulla base del giudizio clinico, se i contraccettivi orali, o i dosaggi dei componenti dei contraccettivi orali, siano adeguati rispetto alla condizione clinica del singolo paziente.

### Peso corporeo

Zonegran può causare dimagrimento. Può essere considerata l'assunzione di un integratore alimentare o un maggiore apporto alimentare, se il paziente mostra calo ponderale o se è sottopeso nel corso della terapia. Se si verifica un dimagrimento indesiderato cospicuo, deve essere considerata l'interruzione di Zonegran. La perdita di peso è potenzialmente più grave nei bambini (vedere paragrafo 4.4 Popolazione pediatrica).

### Popolazione pediatrica

Le suddette avvertenze e precauzioni sono valide anche per i pazienti adolescenti e pediatrici. Le avvertenze e precauzioni che seguono concernono maggiormente i pazienti pediatrici e adolescenti.

### *Colpo di calore e disidratazione*

#### Prevenzione dell'ipertermia e della disidratazione nei bambini

Zonegran può ridurre i livelli di sudorazione nei bambini e portare ad ipertermia e se il bambino non viene opportunamente trattato, può causare danno cerebrale e morte. I bambini sono maggiormente a rischio, soprattutto quando la temperatura esterna è elevata.

Mentre un bambino assume Zonegran:

- Il bambino deve mantenersi fresco, specialmente in presenza di temperature molto alte
- Il bambino deve evitare qualsiasi attività fisica intensa, specialmente in caso di temperature elevate
- Il bambino deve bere abbondante acqua fredda
- Il bambino non deve assumere questi medicinali:

inibitori dell'anidasi carbonica (come topiramato e acetazolamide) e farmaci anticolinergici (come clomipramina, idrossizina, difenidramina, aloperidolo, imipramina e ossibutinina).

#### **IN PRESENZA DI UNA DELLA SITUAZIONI SEGUENTI, IL BAMBINO RICHIEDE URGENTE ATTENZIONE MEDICA:**

La pelle è molto calda ma la sudorazione è scarsa o assente, oppure il bambino avverte confusione, oppure crampi muscolari o i suoi battiti del cuore o la sua respirazione risultano accelerati.

- Portare il bambino in un luogo fresco e all'ombra
- Tenere la pelle del bambino fresca con dell'acqua
- Dare da bere acqua fredda al bambino

Casi di riduzione della sudorazione e innalzamento della temperatura corporea sono stati segnalati principalmente nei pazienti pediatrici. In alcuni casi è stato diagnosticato colpo di calore che ha richiesto il trattamento ospedaliero. È stato riferito colpo di calore che ha richiesto trattamento ospedaliero e ha portato al decesso. La maggior parte delle segnalazioni si è verificata durante periodi di caldo. I medici devono discutere con i pazienti e con coloro che se ne prendono cura della potenziale gravità dei colpi di calore, delle situazioni in cui essi possono verificarsi, nonché delle iniziative da prendere nell'eventualità della comparsa di segni o sintomi. I pazienti, o coloro che se ne prendono cura, devono essere avvertiti della necessità di mantenere l'idratazione ed evitare l'esposizione a temperature eccessive e sforzi fisici intensi, a seconda delle condizioni del paziente. I prescrittori devono portare all'attenzione dei pazienti pediatrici e dei loro genitori/delle persone che si prendono cura di loro i consigli forniti nel Foglio illustrativo relativamente alla prevenzione dei colpi di calore e dell'ipertermia nei bambini. Nell'eventualità di segni o sintomi di disidratazione, oligoidrosi o temperatura corporea elevata, si deve considerare l'interruzione di Zonegran.

Zonegran non deve essere usato nei pazienti pediatrici come farmaco concomitante con altri medicinali che predispongono i pazienti a disturbi legati al caldo; questi comprendono inibitori dell'anidasi carbonica e medicinali con attività anticolinergica.

#### *Peso corporeo*

Il calo ponderale, con conseguente deterioramento delle condizioni generali e la mancata assunzione dei farmaci antiepilettici, è stata correlata a un esito letale (vedere paragrafo 4.8). Zonegran non è raccomandato nei pazienti pediatrici sottopeso (definizione in conformità con le categorie OMS per l'IMC regolato in base all'età) o inappetenti.

L'incidenza della riduzione ponderale è coerente nelle varie fasce di età (vedere paragrafo 4.8). Tuttavia, considerata la potenziale gravità della perdita di peso corporeo nei bambini, è necessario il monitoraggio ponderale in questa popolazione. Considerare la somministrazione di integratori alimentari o l'aumento dell'assunzione di cibo se il peso del paziente non aumenta in modo congruo con le tabelle di crescita, altrimenti Zonegran deve essere interrotto.

Vi sono dati limitati da studi clinici in pazienti con peso corporeo inferiore a 20 kg. Pertanto, è necessario trattare con cautela i bambini a partire da 6 anni di età con peso corporeo al di sotto di 20 kg. Non è noto l'effetto a lungo termine del calo ponderale sulla crescita e lo sviluppo nella popolazione pediatrica.

#### *Acidosi metabolica*

Il rischio di acidosi metabolica indotta da zonisamide sembra essere più frequente e grave nei pazienti pediatrici e adolescenti. È necessario procedere a una valutazione e a un monitoraggio opportuni dei livelli sierici di bicarbonato in questa popolazione (vedere paragrafo 4.4 – Acidosi metabolica per l'avvertenza completa; vedere paragrafo 4.8 per l'incidenza dei bassi livelli di bicarbonato). Non è noto l'effetto a lungo termine di bassi livelli di bicarbonato sulla crescita e lo sviluppo.

Zonegran non deve essere usato nei pazienti pediatrici come farmaco concomitante con altri inibitori dell'anidrasi carbonica quali topiramato e acetazolamide (vedere paragrafo 4.5).

#### *Calcoli renali*

Si è verificata calcolosi nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.4 Calcoli renali per l'avvertenza completa). Alcuni pazienti, particolarmente quelli con predisposizione a nefrolitiasi, possono presentare un rischio maggiore di calcolosi renale e di segni e sintomi correlati, quali colica renale, dolore renale o dolore al fianco. La nefrolitiasi può causare danni renali cronici. I fattori di rischio di nefrolitiasi includono pregressa formazione di calcoli, storia familiare di nefrolitiasi e ipercalciuria. Nessuno di tali fattori di rischio può essere un predittore affidabile dell'esordio di calcolosi durante il trattamento con zonisamide.

L'aumento dell'assunzione di liquidi e dell'escrezione urinaria può aiutare a ridurre il rischio di calcolosi, particolarmente nei pazienti con fattori di rischio predisponenti. L'ecografia renale deve essere eseguita a discrezione del medico. Se si rileva la presenza di calcoli renali, interrompere il trattamento con Zonegran.

#### *Disfunzione epatica*

Livelli elevati di parametri epatobiliari quali alanina aminotransferasi (ALT), aspartato amino transferasi (AST), gamma-glutamilttransferasi (GGT) e bilirubina sono stati osservati in pazienti pediatrici e adolescenti, senza alcun andamento coerente nelle osservazioni di valori oltre il limite superiore della norma. Tuttavia, se si sospetta un evento epatico, valutare la funzionalità epatica e considerare l'interruzione di Zonegran.

#### *Cognizione*

La compromissione cognitiva nei pazienti epilettici è stata associata alla patologia di fondo e/o alla somministrazione delle terapie antiepilettiche. In uno studio controllato verso placebo sulla somministrazione di zonisamide a pazienti pediatrici e adolescenti, la percentuale di pazienti con compromissione cognitiva è stata numericamente maggiore nel gruppo zonisamide, rispetto al gruppo placebo.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### *Effetto di Zonegran sugli enzimi del citocromo P450*

Gli studi *in vitro* con utilizzo di microsomi epatici umani dimostrano assente o scarsa (<25%) inibizione degli isoenzimi 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4 del citocromo P450, a livelli di zonisamide circa raddoppiati o superiori alle concentrazioni sieriche non legate clinicamente rilevanti. Pertanto, non si prevede che Zonegran influisca sulla farmacocinetica di altri medicinali attraverso meccanismi mediati dal citocromo P450, come dimostrato *in vivo* per carbamazepina, fenitoina, etinilestradiolo e desipramina.

### Potenziale influenza di Zonegran su altri medicinali

#### *Medicinali antiepilettici*

In pazienti epilettici, la somministrazione allo *steady-state* di Zonegran non ha prodotto effetti farmacocinetici clinicamente rilevanti su carbamazepina, lamotrigina, fenitoina o valproato di sodio.

#### *Contraccettivi orali*

Negli studi clinici su soggetti sani, la somministrazione allo *steady-state* di Zonegran non ha influito sulle concentrazioni sieriche di etinilestradiolo o noretisterone in un contraccettivo orale combinato.

#### *Inibitori dell'anidraasi carbonica*

Zonegran deve essere utilizzato con cautela nei pazienti adulti sottoposti a trattamento concomitante con inibitori dell'anidraasi carbonica, quali topiramato e acetazolamide, in quanto non vi sono dati sufficienti per escludere una possibile interazione farmacodinamica (vedere paragrafo 4.4).

Zonegran non deve essere usato nei pazienti pediatrici come farmaco concomitante con altri inibitori dell'anidraasi carbonica, quali topiramato e acetazolamide (vedere paragrafo 4.4 Popolazione pediatrica).

#### *Substrati della P-gp*

Uno studio *in vitro* dimostra che zonisamide è un debole inibitore della P-gp (MDR1) con una  $CI_{50}$  di 267  $\mu\text{mol/l}$  ed esiste il potenziale teorico che zonisamide influisca sulla farmacocinetica delle sostanze che sono substrati della P-gp. Si consiglia cautela quando si inizia o si interrompe il trattamento con zonisamide o quando si modifica la dose di zonisamide nei pazienti che assumono anche medicinali substrati della P-gp (ad es. digossina, chinidina).

### Potenziati interazioni di medicinali che influiscono su Zonegran

Negli studi clinici, la somministrazione concomitante di lamotrigina non ha avuto effetti evidenti sulla farmacocinetica di zonisamide. L'associazione di Zonegran con altri medicinali che presentano già un rischio di urolitiasi può potenziare il rischio di sviluppo di calcolosi renale; pertanto, la somministrazione concomitante di tali medicinali deve essere evitata.

Zonisamide viene metabolizzata in parte dal CYP3A4 (scissione riduttiva) e anche da N-acetil-transferasi e coniugazione con acido glucuronico; pertanto, le sostanze che possono indurre o inibire questi enzimi possono influire sulla farmacocinetica di zonisamide:

- Induzione enzimatica: l'esposizione a zonisamide è inferiore nei pazienti epilettici che ricevono agenti induttori del CYP3A4, quali fenitoina, carbamazepina e fenobarbital. È improbabile che questi effetti siano clinicamente significativi se Zonegran è aggiunto alla terapia esistente; tuttavia, possono verificarsi variazioni nelle concentrazioni di zonisamide se, in concomitanza, vengono sospesi o introdotti antiepilettici o altri medicinali induttori del CYP3A4, o se ne viene aggiustato il dosaggio; in tal caso potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di Zonegran. La rifampicina è un potente induttore del CYP3A4. Se è necessaria la co-somministrazione, il paziente deve essere sottoposto a stretta osservazione e la dose di Zonegran e degli altri substrati del CYP3A4 aggiustata secondo necessità.
- Inibizione del CYP3A4: sulla base dei dati clinici, sembra che gli inibitori noti del CYP3A4, specifici e non specifici, non abbiano effetti clinicamente rilevanti sui parametri di esposizione farmacocinetica di zonisamide. La somministrazione allo *steady-state* di ketoconazolo (400 mg/die) o cimetidina (1200 mg/die) non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica dopo dose singola di zonisamide somministrata a soggetti sani. Pertanto, non dovrebbe essere necessaria una modificazione del dosaggio di Zonegran in caso di co-somministrazione con noti inibitori del CYP3A4.

### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Zonegran e per un mese dopo la sua interruzione.

Zonegran non deve essere utilizzato in donne in età fertile che non utilizzino metodi contraccettivi efficaci, tranne in casi di evidente necessità e solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio per il feto. Il medico specialista deve informare le donne in età fertile trattate con Zonegran. La donna deve essere pienamente informata e comprendere i possibili effetti di Zonegran sul feto e tali rischi devono essere discussi con la paziente in relazione ai benefici prima di iniziare il trattamento. Prima dell'inizio del trattamento con Zonegran si deve considerare un test di gravidanza nelle donne in età fertile. Le donne che stanno pianificando una gravidanza devono discutere con il proprio specialista la rivalutazione del trattamento con zonisamide e prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche prima del concepimento e prima di interrompere la contraccezione.

Come tutti i medicinali antiepilettici, l'interruzione improvvisa di zonisamide deve essere evitata poiché può scatenare crisi convulsive improvvise con gravi conseguenze per la donna e per il nascituro. Il rischio di difetti alla nascita è aumentato di un fattore 2-3 nella progenie di madri trattate con medicinali antiepilettici. I difetti più frequentemente riportati sono labbro leporino, malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neuronale. La terapia con medicinali antiepilettici multipli può essere associata a un rischio più elevato di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia.

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di zonisamide in donne in gravidanza sono limitati. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Nella donna, il rischio potenziale di malformazioni congenite maggiori e disturbi del neurosviluppo non è noto.

I dati provenienti da uno studio di registro suggeriscono un aumento della percentuale di bambini nati con basso peso alla nascita (LBW), nati pre-termine oppure piccoli per l'età gestazionale (SGA). Tali aumenti variano dal 5% all'8% per LBW, dall'8% al 10% per i nati pre-termine e dal 7% al 12% per SGA, tutti in confronto a madri trattate con lamotrigina in monoterapia.

Zonegran non deve essere utilizzato durante la gravidanza, tranne in casi di evidente necessità e solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio per il feto. Se Zonegran viene prescritto durante la gravidanza, le pazienti devono essere pienamente consapevoli del potenziale pericolo per il feto ed è consigliabile utilizzare la dose minima efficace associata a un attento monitoraggio.

### Allattamento

Zonisamide è escreta nel latte materno; la concentrazione nel latte materno è simile a quella del plasma materno. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Zonegran. A causa del lungo tempo di ritenzione di zonisamide nell'organismo, l'allattamento non deve essere ripreso fino a un mese dopo il completamento della terapia con Zonegran.

### Fertilità

Non vi sono dati clinici disponibili sugli effetti di zonisamide sulla fertilità nell'uomo. Gli studi sugli animali hanno mostrato cambiamenti nei parametri della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, poiché alcuni pazienti possono manifestare sonnolenza o difficoltà di concentrazione, in particolare nella prima fase del trattamento o dopo un aumento della dose, i pazienti devono essere informati della necessità di avere cautela durante attività che richiedono un elevato grado di vigilanza, ad es. la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riepilogo del profilo di sicurezza

Zonegran è stato somministrato a oltre 1.200 pazienti in studi clinici, più di 400 dei quali hanno assunto Zonegran per almeno 1 anno. Inoltre, vi è un'ampia esperienza post-marketing con zonisamide in Giappone dal 1989 e negli Stati Uniti dal 2000.

Va notato che Zonegran è un derivato benzisossazolico, che contiene un gruppo sulfamidico. Le reazioni avverse gravi su base immunitaria, associate a medicinali contenenti un gruppo sulfamidico, comprendono rash, reazione allergica e importanti alterazioni ematologiche, tra cui anemia aplastica, che molto raramente possono essere fatali (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse più comuni, negli studi controllati di terapia aggiuntiva, sono state sonnolenza, capogiri e anoressia. Le reazioni avverse più comuni, osservate in uno studio clinico in monoterapia randomizzato e controllato, che ha confrontato zonisamide con carbamazepina a rilascio prolungato, sono state riduzione dei livelli di bicarbonato, riduzione dell'appetito e calo ponderale. L'incidenza di riduzione anomala marcata dei livelli sierici di bicarbonato (una riduzione a un valore inferiore a 17 mEq/l e di più di 5 mEq/l) è stata del 3,8%. L'incidenza di un marcato calo ponderale del 20% o più è stata dello 0,7%.

##### Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse associate a Zonegran, ottenute da studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing, sono riassunte nelle tabelle seguenti. La frequenza è riportata secondo lo schema seguente:

molto comune	≥1/10
comune	≥1/100, <1/10
non comune	≥1/1.000, <1/100
raro	≥1/10.000, <1/1.000
molto raro	<1/10.000
non nota	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

**Tabella 4 Reazioni avverse associate a Zonegran, ottenute da studi clinici di terapia aggiuntiva e dalla sorveglianza post-marketing**

Classificazione per sistemi e organi (terminologia MedDRA)	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro
<b>Infezioni ed infestazioni</b>			Polmonite Infezione del tratto urinario	
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		Ecchimosi		Agranulocitosi Anemia aplastica Leucocitosi Leucopenia Linfoadenopatia Pancitopenia Trombocitopenia

<b>Classificazione per sistemi e organi</b> (terminologia MedDRA)	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Molto raro</b>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>		Ipersensibilità		Sindrome di ipersensibilità da farmaci Rash da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Anoressia		Ipokaliemia	Acidosi metabolica Acidosi renale tubulare
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Agitazione Irritabilità Stato confusional e Depression e	Labilità affettiva Ansia Insonnia Disturbo psicotico	Rabbia Aggressività Ideazione suicidaria Tentativo di suicidio	Allucinazioni
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Atassia Capogiri Deficit della memoria Sonnolenza	Bradifrenia Disturbo dell'attenzione Nistagmo Parestesia Disturbo del linguaggio Tremore	Convulsioni	Amnesia Coma Crisi di grande male Sindrome miastenica Sindrome Neurolettica Maligna Stato di male epilettico
<b>Patologie dell'occhio</b>	Diplopia			Glaucoma ad angolo chiuso Dolore oculare Miopia Visione offuscata Riduzione dell'acuità visiva
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>				Dispnea Polmonite da aspirazione Disturbo respiratorio Polmonite da ipersensibilità
<b>Patologie gastrointestinali</b>		Dolori addominali Costipazione Diarrea Dispepsia Nausea	Vomito	Pancreatite
<b>Patologie epatobiliari</b>			Colecistite Colelitiasi	Danno epatocellulare
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Rash Prurito Alopecia		Anidrosi Eritema multiforme Sindrome di Stevens-Johnson Necrolisi epidermica tossica
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>				Rabdomiolisi
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Nefrolitiasi	Calcoli urinari	Idronefrosi Insufficienza renale Anomalia nelle urine

<b>Classificazione per sistemi e organi</b> (terminologia MedDRA)	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Molto raro</b>
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Affaticamento Sindrome influenzale Piressia Edema periferico		
<b>Esami diagnostici</b>	Riduzione dei bicarbonati	Calo ponderale		Aumento della creatinfosfochinasi ematica Aumento della creatininemia Aumento dell'azotemia Anomalie nei test di funzionalità epatica
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>				Colpo di calore

Inoltre, vi sono stati casi isolati di morte improvvisa inspiegata nei pazienti epilettici (SUDEP) che assumevano Zonegran.

**Tabella 5** **Reazioni avverse in uno studio clinico in monoterapia randomizzato e controllato, che ha confrontato zonisamide con carbamazepina a rilascio prolungato**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b> (terminologia MedDRA†)	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>			Infezione del tratto urinario Polmonite
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			Leucopenia Trombocitopenia
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Diminuzione dell'appetito	Ipokaliemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Agitazione Depressione Insonnia Sbalzi di umore Ansia	Stato confusionale Psicosi acuta Aggressività Ideazione suicidaria Allucinazioni
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Atassia Capogiri Deficit della memoria Sonnolenza Bradifrenia Disturbo dell'attenzione Parestesia	Nistagmo Disturbo del linguaggio Tremore Convulsioni
<b>Patologie dell'occhio</b>		Diplopia	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			Disturbo respiratorio

<b>Classificazione per sistemi e organi</b> (terminologia MedDRA†)	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
<b>Patologie gastrointestinali</b>		Costipazione Diarrea Dispepsia Nausea Vomito	Dolore addominale
<b>Patologie epatobiliari</b>			Colecistite acuta
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Rash	Prurito Ecchimosi
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Affaticamento Piressia Irritabilità	
<b>Esami diagnostici</b>	Riduzione dei bicarbonati	Calo ponderale Aumento della creatinfosfochinasi ematica Aumento dell'alanina aminotransferasi Aumento dell'aspartato aminotransferasi	Esame delle urine anormale

† MedDRA versione 13.1

#### Informazioni supplementari su popolazioni speciali:

##### *Anziani*

Un'analisi combinata dei dati di sicurezza su 95 soggetti anziani ha evidenziato una frequenza di segnalazione di edema periferico e prurito relativamente più elevata rispetto alla popolazione adulta.

Il riesame dei dati post-marketing indica che, rispetto alla popolazione generale, i pazienti di 65 anni di età e oltre segnalano con una maggiore frequenza gli eventi seguenti: sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e sindrome diipersensibilità da farmaci (DIHS).

##### *Popolazione pediatrica*

Il profilo degli eventi avversi di zonisamide nei pazienti pediatrici di età compresa fra 6 e 17 anni, in studi clinici controllati verso placebo, è stato coerente con quello degli adulti. Fra 465 soggetti nel database di sicurezza pediatrica (compresi altri 67 soggetti dalla fase di estensione dello studio clinico controllato), vi sono stati 7 decessi (1,5%; 14,6/1000 anni-persona): 2 casi di stato epilettico, di cui uno correlato con grave calo ponderale (10% entro 3 mesi) in un soggetto sottopeso, e successiva mancata assunzione della terapia farmacologica; 1 caso di trauma cranico/ematoma e 4 decessi in soggetti con deficit neurologici funzionali progressivi, per varie cause (2 casi di sepsi indotta da polmonite/insufficienza d'organo, 1 SUDEP e 1 trauma cranico). In totale il 70,4% dei pazienti pediatrici che hanno ricevuto ZNS nello studio controllato, o nella sua estensione in aperto, ha evidenziato almeno una misurazione di bicarbonato emergente dal trattamento inferiore a 22 mmol/l. Anche la persistenza di livelli ridotti di bicarbonato è stata lunga (mediana 188 giorni).

Un'analisi in pool dei dati di sicurezza su 420 soggetti pediatrici (183 soggetti di età compresa fra 6 e 11 anni e 237 soggetti di età compresa fra 12 e 16 anni, con una durata media di esposizione pari a 12 mesi circa), ha mostrato una frequenza di segnalazione relativamente maggiore di polmonite, disidratazione, ridotta sudorazione, anomalie nei test di funzionalità epatica, otite media, faringite, sinusite e infezione delle vie respiratorie superiori, tosse, epistassi e rinite, dolore addominale, vomito, rash, eczema e febbre, rispetto alla popolazione adulta (in particolare nei soggetti di età inferiore a 12 anni) e inoltre, con bassa incidenza, amnesia, aumento della creatinina, linfadenopatia e trombocitopenia. L'incidenza di un calo ponderale pari a 10% o più è stata del 10,7% (vedere paragrafo 4.4). In alcuni casi di riduzione del peso corporeo, vi è stato un ritardo nel passaggio allo stadio di Tanner successivo e nella maturazione ossea.

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Vi sono stati casi di sovradosaggio accidentale e intenzionale in pazienti adulti e pediatrici. In alcuni casi, il sovradosaggio è stato asintomatico, in particolare laddove emesi o lavanda gastrica erano stati tempestivi. In altri casi, il sovradosaggio è stato seguito da sintomi quali sonnolenza, nausea, gastrite, nistagmo, mioclono, coma, bradicardia, ridotta funzione renale, ipotensione e depressione respiratoria. Una concentrazione plasmatica molto elevata di 100,1 µg/ml di zonisamide è stata registrata circa 31 ore dopo l'assunzione di Zonegran e clonazepam da parte di un paziente; il paziente è entrato in coma e ha presentato depressione respiratoria, ma ha ripreso conoscenza cinque giorni dopo e non ha avuto sequele.

#### Trattamento

Non sono disponibili antidoti specifici per il sovradosaggio di Zonegran. A seguito di sospetto recente sovradosaggio, può essere indicato lo svuotamento dello stomaco tramite lavanda gastrica o induzione di emesi, con le abituali precauzioni per proteggere le vie respiratorie. È indicata una terapia di supporto generale, incluso il monitoraggio frequente delle funzioni vitali e l'attenta osservazione. Zonisamide ha una lunga emivita di eliminazione, quindi i suoi effetti possono persistere nel tempo. Sebbene non sia stata formalmente studiata per il trattamento del sovradosaggio, l'emodialisi ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di zonisamide in un paziente con ridotta funzione renale e può essere considerata come trattamento del sovradosaggio, se clinicamente indicata.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antiepilettici, altri antiepilettici, codice ATC: N03AX15

Zonisamide è un derivato benzisossazolico. È un farmaco antiepilettico con debole attività sull'anidasi carbonica *in vitro*. È chimicamente non relazionata ad altri agenti antiepilettici.

#### Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione di zonisamide non è pienamente chiarito, ma questa sembra agire sui canali del sodio e del calcio voltaggio-dipendenti, ostacolando quindi il firing neuronale sincronizzato, riducendo la diffusione delle scariche epilettiche e ostacolando la successiva attività epilettica. Zonisamide ha inoltre un effetto modulatore sull'inibizione neuronale GABA-mediata.

#### Effetti farmacodinamici

L'attività anticonvulsivante di zonisamide è stata valutata in svariati modelli, in diverse specie con crisi epilettiche indotte o spontanee, e zonisamide sembra agire come antiepilettico ad ampio spettro in questi modelli. Zonisamide previene le convulsioni massimali da elettroshock e limita la diffusione delle crisi, inclusa la propagazione delle crisi dalla corteccia alle strutture sottocorticali e sopprime l'attività del focus epilettogeno. A differenza di fenitoina e carbamazepina, tuttavia, zonisamide agisce preferibilmente sulle crisi aventi origine dalla corteccia.

## Efficacia e sicurezza clinica

### Monoterapia nelle crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria

L'efficacia di zonisamide in monoterapia è stata stabilita in un confronto di non inferiorità, in doppio cieco e a gruppi paralleli, con carbamazepina a rilascio prolungato (RP) in 583 soggetti adulti con crisi epilettiche parziali di nuova diagnosi, con o senza crisi tonico-cloniche generalizzate secondarie. I soggetti sono stati randomizzati al trattamento con carbamazepina e zonisamide, per una durata fino a 24 mesi, a seconda della risposta. I soggetti sono stati titolati alla dose target iniziale di 600 mg di carbamazepina o 300 mg di zonisamide. I soggetti in cui è comparsa una crisi epilettica sono stati titolati alla dose target successiva, ossia 800 mg di carbamazepina o 400 mg di zonisamide. I soggetti in cui è comparsa un'ulteriore crisi epilettica sono stati titolati alla dose target massima di 1200 mg di carbamazepina o 500 mg di zonisamide. I soggetti liberi da crisi per 26 settimane al livello di dose target hanno continuato con questa dose per altre 26 settimane.

Gli esiti principali di questo studio sono presentati nella tabella seguente:

**Tabella 6 Risultati di efficacia per lo studio in monoterapia 310**

	<b>Zonisamide</b>	<b>Carbamazepina</b>		
n (popolazione ITT)	281	300		
<b>Libertà dalle crisi per sei mesi</b>			Diff	IC <sub>95%</sub>
Popolazione PP*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2%; 3,1%
Popolazione ITT	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6%; 1,4%
≤ 4 crisi durante il periodo basale di 3 mesi	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7%; 3,7%
> 4 crisi durante il periodo basale di 3 mesi	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5%; 5,6%
<b>Libertà dalle crisi per dodici mesi</b>				
Popolazione PP	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2%; 1,5%
Popolazione ITT	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1%; 0,7%
≤ 4 crisi durante il periodo basale di 3 mesi	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7%; 1,3%
> 4 crisi durante il periodo basale di 3 mesi	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9%; 17,4%

	<b>Zonisamide</b>	<b>Carbamazepina</b>		
n (popolazione ITT)	281	300		
<b>Sottotipo di crisi (libertà da crisi per 6 mesi-popolazione PP)</b>				
Tutte parziali	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2%; 0,0%
Parziali semplici	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0%; 14,7%
Parziali complesse	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3%; -5,9%
Tutte tonico-cloniche generalizzate	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5%; 6,0%
Tonico-cloniche secondarie	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4%; 7,1%
Tonico-cloniche generalizzate	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1%; 10,5%

PP = Popolazione Per Protocollo; ITT = Popolazione Intent To Treat

\*Endpoint primario

Terapia aggiuntiva nel trattamento di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, negli adulti

Negli adulti, l'efficacia è stata dimostrata con Zonegran in 4 studi in doppio cieco, controllati con placebo, della durata di fino a 24 settimane, con somministrazione una o due volte al giorno. Questi studi dimostrano che la riduzione mediana della frequenza delle crisi parziali è legata alla dose di Zonegran, con efficacia sostenuta a dosaggi di 300-500 mg al giorno.

Popolazione pediatrica

Terapia aggiuntiva nel trattamento di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, nei pazienti adolescenti e pediatrici (a partire da 6 anni di età)

Nei pazienti pediatrici (a partire da 6 anni di età), l'efficacia di zonisamide è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 24 settimane, che ha incluso 207 soggetti. Una riduzione del 50% o più, rispetto al basale, della frequenza delle crisi epilettiche nell'arco del periodo di 12 settimane con dose stabile, è stata riscontrata nel 50% dei soggetti trattati con zonisamide e nel 31% di quelli trattati con placebo.

Le specifiche problematiche di sicurezza emerse negli studi pediatrici sono state: diminuzione dell'appetito e calo ponderale, ridotti livelli di bicarbonato, maggiore rischio di calcoli renali e disidratazione. Tutti questi effetti, e più specificatamente il calo ponderale, possono avere implicazioni deleterie per la crescita e lo sviluppo corporeo e possono causare un deterioramento generale delle condizioni di salute. Nel complesso, i dati a lungo termine relativi a crescita e sviluppo sono limitati.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Zonisamide viene assorbita quasi completamente dopo la somministrazione orale, raggiungendo in genere i picchi di concentrazione sierica o plasmatica entro 2-5 ore dalla somministrazione. Si ritiene che il metabolismo di primo passaggio sia trascurabile. La biodisponibilità assoluta è stimata pari a circa il 100%. La biodisponibilità orale non è influenzata dal cibo, sebbene i picchi di concentrazione plasmatica e sierica possano essere ritardati.

I valori di AUC e C<sub>max</sub> di zonisamide sono aumentati in modo quasi lineare dopo una dose singola, nel range di dosaggio di 100-800 mg, e dopo dosi multiple nel range di dosaggio di 100-400 mg una volta

al giorno. L'aumento allo *steady state* era leggermente superiore a quanto previsto in base alla dose, probabilmente a causa del legame saturabile di zonisamide agli eritrociti. Lo *steady state* è stato raggiunto entro 13 giorni. Un accumulo leggermente superiore al previsto si verifica rispetto alla somministrazione singola.

### Distribuzione

Zonisamide è legata per il 40-50% alle proteine plasmatiche umane, mentre gli studi *in vitro* hanno evidenziato che la presenza di vari medicinali antiepilettici (quali fenitoina, fenobarbital, carbamazepina e valproato di sodio) non esercita su questo alcuna influenza. Il volume apparente di distribuzione è di circa 1,1 – 1,7 l/kg negli adulti, indicando che zonisamide viene ampiamente distribuita nei tessuti. Il rapporto tra eritrociti e plasma è circa 15 a basse concentrazioni e circa 3 a concentrazioni più elevate.

### Biotrasformazione

Zonisamide è metabolizzata principalmente tramite scissione riduttiva dell'anello benzisossazolico del farmaco progenitore da parte del CYP3A4 per formare 2-sulfamoilacetilfenolo (SMAP) e anche tramite N-acetilazione. Farmaco progenitore e SMAP possono essere inoltre glucuronidati. I metaboliti, che non sono stati rilevati nel plasma, sono privi di attività anticonvulsivante. Non vi è evidenza che zonisamide induca il proprio metabolismo.

### Eliminazione

La clearance apparente di zonisamide allo *steady state*, dopo somministrazione orale, è circa 0,70 l/h e l'emivita terminale di eliminazione è di circa 60 ore, in assenza di induttori del CYP3A4. L'emivita di eliminazione è indipendente dalla dose e non influenzata dalla somministrazione ripetuta.

L'oscillazione nelle concentrazioni sieriche o plasmatiche nell'arco di un intervallo fra dosi è bassa (< 30%). La principale via di escrezione dei metaboliti di zonisamide e del farmaco immodificato è attraverso le urine. La clearance renale di zonisamide immodificata è relativamente bassa (circa 3,5 ml/min); circa il 15-30% della dose è eliminata immodificata.

### Linearità/Non linearità

L'esposizione a zonisamide aumenta nel tempo, fino al raggiungimento dello *steady state* entro 8 settimane circa. Se si confronta lo stesso livello di dosaggio, i soggetti di peso corporeo superiore sembrano avere concentrazioni sieriche allo *steady state* inferiori, ma questo effetto sembra essere relativamente modesto. L'età ( $\geq 12$  anni) e il sesso, dopo l'aggiustamento per gli effetti del peso corporeo, non hanno effetti apparenti sull'esposizione a zonisamide nei pazienti epilettici, durante il dosaggio allo *steady state*. Non è necessario aggiustare la dose per alcun antiepilettico, compresi gli induttori del CYP3A4.

### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Zonisamide riduce la frequenza convulsiva media nell'arco di 28 giorni, e tale riduzione è proporzionale (log-lineare) rispetto alla concentrazione media di zonisamide.

#### *Gruppi speciali di pazienti*

*Nei soggetti con funzione renale compromessa*, la clearance renale delle singole dosi di zonisamide era positivamente correlata alla clearance della creatinina. L'AUC plasmatica di zonisamide risultava aumentata del 35% nei soggetti con clearance della creatinina < 20 ml/min (vedere anche paragrafo 4.2).

*Pazienti con funzione epatica compromessa*: la farmacocinetica di zonisamide in pazienti con funzione epatica compromessa non è stata adeguatamente studiata.

*Anziani*: non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica tra soggetti giovani (di età compresa tra 21 e 40 anni) e anziani (65-75 anni).

*Bambini e adolescenti (5-18 anni)*: dati limitati indicano che la farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti, con dosaggio allo *steady state* di 1, 7 o 12 mg/kg al giorno, in somministrazioni divise, è simile a quella osservata negli adulti, dopo l'aggiustamento per peso corporeo.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Risultati non osservati negli studi clinici, ma evidenziati nel cane a livelli di esposizione simili all'uso clinico, sono stati modificazioni epatiche (ingrossamento, colorazione marrone scuro, lieve aumento di volume degli epatociti con corpi lamellari concentrici nel citoplasma e vacuolizzazione citoplasmatica) associate ad un aumento del metabolismo.

Zonisamide non è risultata genotossica e non ha potenziale cancerogeno.

Zonisamide ha causato anomalie dello sviluppo in topi, ratti e cani ed è risultata embriofetale nelle scimmie, se somministrata durante il periodo dell'organogenesi a dosaggio di zonisamide e livelli plasmatici materni simili o inferiori ai livelli terapeutici negli esseri umani.

In uno studio di tossicità a dosi ripetute in ratti giovani, con livelli di esposizione analoghi a quelli osservati nei pazienti pediatrici con la dose massima raccomandata, sono state osservate riduzioni ponderali e alterazioni nei parametri di istopatologia e patologia clinica a carico del rene, oltre ad alterazioni del comportamento. Alterazioni dei parametri di istopatologia e patologia clinica a carico dei reni sono state reputate correlate all'inibizione dell'anidrasi carbonica da parte di zonisamide. Gli effetti in corrispondenza di tale posologia sono stati reversibili durante il periodo di recupero. Con dosi superiori (2-3 volte l'esposizione sistemica, rispetto all'esposizione terapeutica), gli effetti sull'istopatologia renale sono stati più gravi e solo parzialmente reversibili. Gran parte degli effetti avversi osservati nei ratti giovani era simile a quanto riscontrato negli studi di tossicità con dosi ripetute per zonisamide nei ratti adulti, tuttavia genesi di gocce ialine nei tubuli renali e iperplasia transizionale sono state osservate solo nello studio sui ratti giovani. In corrispondenza di questa dose più elevata, i ratti giovani hanno evidenziato riduzione dei parametri relativi a crescita, apprendimento e sviluppo. Tali effetti sono stati reputati verosimilmente correlati al calo ponderale ed ai potenti effetti farmacologici di zonisamide alla dose massima tollerata.

Nei ratti, riduzioni del numero di corpi lutei e di siti di impianto sono state osservate a livelli di esposizione equivalenti alla dose terapeutica massima negli esseri umani; cicli estrali irregolari e una riduzione del numero di feti vivi sono stati osservati con livelli di esposizione di tre volte maggiori.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina  
Olio vegetale idrogenato (di semi di soia)  
Sodio laurilsolfato

#### Involucro della capsula

Gelatina  
Titanio biossido (E171)  
Gomma lacca  
Glicole propilenico  
Potassio idrossido  
Ossido di ferro nero (E172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PVDC/alluminio, confezioni da 14, 28, 56 e 84 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Amdipharm Limited  
3 Burlington Road,  
Dublin 4, D04 RD68,  
Irlanda

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 10/03/2005  
Data del rinnovo più recente: 21/12/2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zonegran 100 mg capsule rigide

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di zonisamide.

Eccipienti: 0,002 mg di giallo tramonto FCF (E110) e 0,147 mg di rosso allura AC (E129).

Eccipiente con effetti noti:

Ogni capsula rigida contiene 3 mg di olio vegetale idrogenato (di semi di soia)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula rigida.

Corpo opaco bianco e testa opaca rossa, con impresso "ZONEGRAN 100" in nero.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Zonegran è indicato come:

- monoterapia nel trattamento di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, negli adulti con epilessia di nuova diagnosi (vedere paragrafo 5.1);
- terapia aggiuntiva nel trattamento di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, negli adulti, negli adolescenti e nei bambini a partire da 6 anni di età.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia - Adulti

##### *Incremento della dose e dose di mantenimento*

Zonegran può essere assunto in monoterapia o essere aggiunto alla terapia esistente negli adulti. La dose deve essere titolata in base all'effetto clinico. Gli incrementi della dose e le dosi di mantenimento raccomandati sono riportati nella Tabella 1. Alcuni pazienti, soprattutto quelli che non assumono agenti induttori del CYP3A4, possono rispondere a dosi inferiori.

##### *Sospensione*

Nel caso in cui sia necessario interrompere il trattamento con Zonegran, la sospensione deve essere effettuata gradualmente (vedere paragrafo 4.4). Negli studi clinici in pazienti adulti, è stata applicata una riduzione delle dosi di 100 mg a intervalli settimanali, con contemporaneo aggiustamento delle dosi degli altri farmaci antiepilettici (ove necessario).

**Tabella 1 Adulti - Incremento della dose e regime di mantenimento raccomandati**

<b>Regime di trattamento</b>	<b>Fase di titolazione</b>			<b>Dose di mantenimento abituale</b>
<b>Monoterapia –</b> Pazienti adulti di nuova diagnosi	<b>Settimana 1 + 2</b>	<b>Settimana 3 + 4</b>	<b>Settimana 5 + 6</b>	300 mg al giorno (una volta al giorno). Se è necessaria una dose più elevata: aumentare a intervalli di due settimane, con incrementi di 100 mg, fino a un massimo di 500 mg.
	100 mg/die (una volta al giorno)	200 mg/die (una volta al giorno)	300 mg/die (una volta al giorno)	
<b>Terapia aggiuntiva –</b> con agenti induttori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5)	<b>Settimana 1</b>	<b>Settimana 2</b>	<b>Settimana da 3 a 5</b>	da 300 a 500 mg al giorno (una volta al giorno o divisi in due dosi).
	50 mg/die (divisi in due dosi)	100 mg/die (divisi in due dosi)	Aumentare a intervalli settimanali con incrementi di 100 mg	
- senza agenti induttori del CYP3A4; o con insufficienza renale o epatica	<b>Settimana 1 + 2</b>	<b>Settimana 3 + 4</b>	<b>Settimana da 5 a 10</b>	da 300 a 500 mg al giorno (una volta al giorno o divisi in due dosi). Alcuni pazienti possono rispondere a dosi più basse.
	50 mg/die (divisi in due dosi)	100 mg/die (divisi in due dosi)	Aumentare a intervalli di due settimane con incrementi fino a 100 mg	

Raccomandazioni posologiche generali per ZONEGRAN in popolazioni di pazienti specialiPopolazione pediatrica (a partire da 6 anni di età)*Incremento della dose e dose di mantenimento*

Zonegran deve essere aggiunto alla terapia esistente nei pazienti pediatrici a partire da 6 anni di età. La dose deve essere titolata in base all'effetto clinico. Gli incrementi della dose e le dosi di mantenimento raccomandati sono riportati nella Tabella 2. Alcuni pazienti, soprattutto quelli che non assumono agenti induttori del CYP3A4, possono rispondere a dosi inferiori.

I medici devono portare all'attenzione dei pazienti pediatrici e dei loro genitori/delle persone che si prendono cura di loro la Sezione di avvertimento per i pazienti (nel foglio illustrativo) relativamente alla prevenzione dei colpi di calore (vedere paragrafo 4.4: Popolazione pediatrica).

**Tabella 2 Popolazione pediatrica (a partire da 6 anni di età) – Incremento della dose e regime di mantenimento raccomandati**

Regime di trattamento	Fase di titolazione		Dose di mantenimento abituale	
	Settimana 1	Settimane da 2 a 8	Pazienti di peso da 20 a 55 kg <sup>a</sup>	Pazienti di peso > 55 kg
Terapia aggiuntiva- con agenti induttori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5)	1 mg/kg/die (una volta al giorno)	Aumentare a <b>intervalli settimanali</b> con incrementi di 1 mg/kg	da 6 a 8 mg/kg/die (una volta al giorno)	300-500 mg/die (una volta al giorno)
	- senza agenti induttori del CYP3A4	Settimane $\geq 3$	da 6 a 8 mg/kg/die (una volta al giorno)	300-500 mg/die (una volta al giorno)
	Settimana 1 + 2	Aumentare a <b>intervalli di due settimane</b> con incrementi di 1 mg/kg		

**Nota:**

- a. Per assicurare il mantenimento di una adeguata dose terapeutica, è necessario monitorare il peso corporeo del bambino ed aggiustare la dose ad ogni variazione, fino a un peso corporeo di 55 kg. La posologia è 6-8 mg/kg/die fino a una dose massima di 500 mg/die.

La sicurezza e l'efficacia di Zonegran nei bambini di età inferiore a 6 anni, o di peso corporeo inferiore a 20 kg, non sono state ancora stabilite.

Esistono dati limitati in studi clinici in pazienti di peso corporeo inferiore a 20 kg. Pertanto, i bambini a partire da 6 anni di età e con peso corporeo inferiore a 20 kg devono essere trattati con cautela.

Con i dosaggi delle capsule di Zonegran disponibili in commercio non è sempre possibile ottenere con precisione la dose calcolata. In questi casi, si raccomanda perciò di arrotondare la dose totale di Zonegran per eccesso o per difetto alla dose più vicina a quella ottenibile con i dosaggi delle capsule di Zonegran disponibili in commercio (25 mg, 50 mg e 100 mg).

*Sospensione*

Nel caso in cui sia necessario interrompere il trattamento con Zonegran, la sospensione deve essere effettuata gradualmente (vedere paragrafo 4.4). Negli studi clinici in pazienti pediatriche, la riduzione graduale della dose è stata completata riducendo la posologia a intervalli settimanali con decrementi di circa 2 mg/kg (ossia coerentemente con il programma illustrato nella Tabella 3).

**Tabella 3 Popolazione pediatrica (a partire da 6 anni di età) – Programma di riduzione graduale della dose raccomandato**

Peso	Riduzione a intervalli settimanali con decrementi di:
20-28 kg	da 25 a 50 mg / die*
29-41 kg	da 50 a 75 mg / die*
42-55 kg	100 mg / die*
>55 kg	100 mg / die*

Nota:

- \* Tutte le dosi sono da intendersi una volta al giorno.

Anziani

Si deve usare cautela all'inizio del trattamento con Zonegran in pazienti anziani, in quanto esistono informazioni limitate sull'uso di Zonegran in questi pazienti. I medici che prescrivono il farmaco devono tenere conto anche del profilo di sicurezza di Zonegran (vedere paragrafo 4.8).

### Pazienti con compromissione della funzione renale

Occorre prestare cautela nel trattamento con Zonegran di pazienti con una ridotta funzionalità renale, in quanto per tali pazienti esistono informazioni limitate, per cui potrebbe essere necessaria una più lenta titolazione. Dato che zonisamide e i suoi metaboliti vengono escreti per via renale, il trattamento deve essere interrotto in pazienti che sviluppano insufficienza renale acuta o laddove si osservi un aumento sostenuto, clinicamente significativo, della creatinina sierica.

Nei soggetti con funzione renale compromessa, la clearance renale delle singole dosi di zonisamide era positivamente correlata alla clearance della creatinina. L'AUC plasmatica di zonisamide risultava aumentata del 35% nei soggetti con clearance della creatinina < 20 ml/min.

### Pazienti con compromissione della funzione epatica

L'uso nei pazienti con compromissione della funzione epatica non è stato studiato. L'uso nei pazienti con grave insufficienza epatica non è pertanto raccomandato. Occorre avere cautela nel trattamento di pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata, nei quali potrebbe essere necessaria una più lenta titolazione di Zonegran.

### Modo di somministrazione

Zonegran capsule rigide è per uso orale.

### Effetto del cibo

Zonegran può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ai sulfamidici.

Zonegran contiene olio vegetale idrogenato (di semi di soia). I pazienti non devono assumere questo medicinale se sono allergici alle arachidi o alla soia.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Rash di natura inspiegabile

<b>In associazione alla terapia con Zonegran possono verificarsi rash gravi, inclusi casi di sindrome di Stevens-Johnson.</b>
---

Deve essere presa in considerazione la possibilità di interrompere la somministrazione di Zonegran in pazienti che sviluppano rash di natura inspiegabile. Tutti i pazienti che sviluppano rash durante l'assunzione di Zonegran devono essere sottoposti ad attenta osservazione, con particolare attenzione ai pazienti a cui vengono somministrati farmaci antiepilettici concomitanti che potrebbero indipendentemente indurre rash cutanei.

### Crisi epilettiche al momento della sospensione

In accordo con la pratica clinica attuale, l'interruzione di Zonegran nei pazienti con epilessia deve essere effettuata attraverso un graduale decremento della dose, al fine di ridurre la possibilità di comparsa di crisi epilettiche al momento della sospensione. Vi sono dati insufficienti circa la sospensione degli altri farmaci antiepilettici concomitanti, una volta ottenuto il controllo delle crisi con Zonegran somministrato come farmaco in aggiunta, al fine di realizzare la monoterapia con Zonegran. La sospensione di medicinali antiepilettici concomitanti pertanto deve essere effettuata con cautela.

### Reazioni ai sulfamidici

Zonegran è un derivato benzisossazolico, che contiene un gruppo sulfamidico. Le reazioni avverse gravi su base immunitaria, associate a medicinali contenenti un gruppo sulfamidico, comprendono rash, reazione allergica e importanti alterazioni ematologiche, tra cui anemia aplastica, molto raramente fatali.

Sono stati segnalati casi di agranulocitosi, trombocitopenia, leucopenia, anemia aplastica, pancitopenia e leucocitosi. Vi sono informazioni insufficienti per valutare l'eventuale relazione tra dose /durata del trattamento e questi eventi.

### Miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario

Una sindrome costituita da miopia acuta associata a glaucoma ad angolo chiuso secondario è stata segnalata in pazienti adulti e pediatrici trattati con zonisamide. I sintomi comprendono insorgenza acuta di riduzione dell'acuità visiva e/o dolore oculare. I reperti oftalmologici possono includere miopia, appiattimento della camera anteriore, iperemia oculare (arrossamento) e aumento della pressione intraoculare. Questa sindrome può essere associata a versamento sopraciliare, che provoca dislocazione anteriore del cristallino e dell'iride, con glaucoma ad angolo chiuso secondario. I sintomi possono insorgere nel giro di ore o settimane dall'inizio della terapia. Il trattamento prevede l'interruzione di zonisamide, con la massima rapidità possibile a giudizio del medico curante, e misure idonee per ridurre la pressione intraoculare. La pressione intraoculare elevata di qualsiasi eziologia, in assenza di trattamento, può causare sequele gravi, compresa la perdita permanente della visione. Il trattamento con zonisamide in pazienti con anamnesi positiva per patologie dell'occhio richiede cautela.

### Ideazione e comportamento suicidari

Ideazione e comportamento suicidari sono stati segnalati in pazienti trattati con agenti antiepilettici in diverse indicazioni. Anche una meta-analisi di studi clinici randomizzati controllati verso placebo, condotti su medicinali antiepilettici, ha dimostrato un lieve aumento del rischio di comparsa di ideazione e comportamento suicidari. Non è noto il meccanismo di questo rischio e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumentato rischio per Zonegran.

I pazienti devono essere pertanto monitorati per rilevare segni di ideazione e comportamento suicidari ed eventualmente deve considerarsi un trattamento appropriato. I pazienti (e le persone che se ne prendono cura) devono essere informati della necessità di consultare il medico qualora emergano segni di ideazione o comportamento suicidari.

### Calcoli renali

In alcuni pazienti, particolarmente quelli con predisposizione allo sviluppo di nefrolitiasi, può esservi un rischio maggiore di calcoli renali e di segni e sintomi correlati, quali colica renale, dolore renale o dolore al fianco. La nefrolitiasi può causare danni renali cronici. I fattori di rischio di nefrolitiasi includono pregressa formazione di calcoli, storia familiare di nefrolitiasi e ipercalciuria. Nessuno di tali fattori di rischio può essere un predittore affidabile dell'esordio di calcoli durante il trattamento con zonisamide. I pazienti che assumono altre terapie associate a nefrolitiasi possono presentare un rischio maggiore. Un aumento dell'assunzione di liquidi e della diuresi può contribuire a ridurre il rischio di formazione di calcoli renali, in particolar modo nei soggetti con fattori di rischio predisponenti.

### Acidosi metabolica

Il trattamento con Zonegran è associato ad acidosi metabolica ipercloremica senza gap anionico (ossia una riduzione del bicarbonato sierico al di sotto del range di normalità, in assenza di alcalosi respiratoria cronica). Tale acidosi metabolica è causata da perdita di bicarbonato a livello renale, dovuta all'effetto inibitorio di zonisamide sull'anidrasi carbonica. Questo squilibrio elettrolitico è stato

osservato con l'uso di Zonegran in studi clinici controllati verso placebo e nel periodo post-marketing. Generalmente l'acidosi metabolica indotta da zonisamide si verifica all'inizio del trattamento, sebbene possano manifestarsi casi in qualsiasi momento durante il trattamento. La riduzione dei livelli di bicarbonato è solitamente lieve-moderata (riduzione media di circa 3,5 mEq/l a dosi giornaliere di 300 mg negli adulti); raramente nei pazienti possono manifestarsi riduzioni più gravi. Le condizioni mediche o le terapie che predispongono ad acidosi (quali malattia renale, gravi disturbi respiratori, stato di male epilettico, diarrea, intervento chirurgico, dieta chetogenica o medicinali) possono potenziare gli effetti di riduzione del bicarbonato di zonisamide.

Il rischio di acidosi metabolica indotta da zonisamide sembra essere più frequente e grave nei pazienti più giovani. I livelli sierici di bicarbonato devono essere opportunamente valutati e monitorati nei pazienti trattati con zonisamide che hanno condizioni cliniche che predispongono ad un aumento del rischio di acidosi, nei pazienti che presentano un maggiore rischio di sviluppare reazioni avverse dell'acidosi metabolica e nei pazienti con sintomi indicativi di acidosi metabolica. In caso di sviluppo e di persistenza di acidosi metabolica, occorre considerare la possibilità di ridurre la dose o di sospendere Zonegran (con una graduale sospensione del farmaco o una riduzione della dose terapeutica), perché tale condizione può comportare lo sviluppo di osteopenia. Se si decide di continuare la somministrazione di Zonegran nonostante la persistenza di acidosi, deve essere considerato un trattamento con alcali.

L'acidosi metabolica può portare a iperammoniemia, che è stata riportata con o senza encefalopatia durante il trattamento con zonisamide. Il rischio di iperammoniemia può essere aumentato nei pazienti che assumono contemporaneamente altri farmaci che possono causare iperammoniemia (ad esempio, valproato) o che presentano un disturbo del ciclo dell'urea sottostante o una ridotta attività mitocondriale epatica. Nei pazienti che sviluppano letargia inspiegabile o cambiamenti dello stato mentale durante il trattamento con zonisamide, si raccomanda di considerare l'encefalopatia iperammoniemica e di misurare i livelli di ammoniaca.

Zonegran deve essere utilizzato con cautela nei pazienti adulti sottoposti a trattamento concomitante con inibitori dell'anidrasi carbonica, quali topiramato o acetazolamide, in quanto non vi sono dati sufficienti per escludere un'interazione farmacodinamica (vedere anche paragrafo 4.4 Popolazione pediatrica e paragrafo 4.5).

### Colpo di calore

Casi di riduzione della sudorazione e innalzamento della temperatura corporea sono stati segnalati principalmente nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.4 Popolazione pediatrica per l'avvertenza completa). Occorre avere cautela negli adulti, nel prescrivere Zonegran in concomitanza ad altri medicinali che predispongono i pazienti a disturbi legati al caldo; questi comprendono inibitori dell'anidrasi carbonica e medicinali con attività anticolinergica (vedere anche paragrafo 4.4 Popolazione pediatrica).

### Pancreatite

Nei pazienti che assumono Zonegran e che sviluppano segni e sintomi clinici di pancreatite, si raccomanda di tenere sotto osservazione i livelli di lipasi e amilasi pancreatiche. Se c'è evidenza di pancreatite, in assenza di un'altra causa ovvia, si raccomanda di considerare l'interruzione di Zonegran e istituire un trattamento appropriato.

### Rabdomiolisi

Nei pazienti che assumono Zonegran nei quali si sviluppano grave dolore e/o debolezza muscolare, in presenza o assenza di febbre, si raccomanda una valutazione dei marker di danno muscolare, inclusi i livelli sierici di creatinfosfochinasi e aldolasi. In caso di aumento di tali parametri, in assenza di un'altra causa ovvia, quale trauma o crisi di grande male, si raccomanda di considerare l'interruzione di Zonegran e istituire un trattamento appropriato.

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Zonegran e per un mese dopo la sua interruzione (vedere paragrafo 4.6). Zonegran non deve essere utilizzato nelle donne in età fertile che non utilizzino metodi contraccettivi efficaci, tranne in casi di evidente necessità e solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio per il feto. Il medico specialista deve informare le donne in età fertile trattate con zonisamide. La donna deve essere pienamente informata e comprendere i possibili effetti di Zonegran sul feto e tali rischi devono essere discussi con la paziente in relazione ai benefici prima di iniziare il trattamento. Prima dell'inizio del trattamento con Zonegran nelle donne in età fertile, si deve considerare un test di gravidanza. Le donne che stanno pianificando una gravidanza devono discutere con il proprio specialista la rivalutazione del trattamento con Zonegran e prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche prima del concepimento e prima di interrompere la contraccezione. Alle donne in età fertile si deve consigliare di contattare immediatamente il proprio medico se iniziano la gravidanza o se pensano di essere in gravidanza e stanno assumendo Zonegran. I medici che sottopongono i pazienti a trattamento con Zonegran devono accertarsi che i pazienti siano pienamente consapevoli della necessità di utilizzare misure contraccettive efficaci e appropriate e di valutare, sulla base del giudizio clinico, se i contraccettivi orali, o i dosaggi dei componenti dei contraccettivi orali, siano adeguati rispetto alla condizione clinica del singolo paziente.

### Peso corporeo

Zonegran può causare dimagrimento. Può essere considerata l'assunzione di un integratore alimentare o un maggiore apporto alimentare, se il paziente mostra calo ponderale o se è sottopeso nel corso della terapia. Se si verifica un dimagrimento indesiderato cospicuo, deve essere considerata l'interruzione di Zonegran. La perdita di peso è potenzialmente più grave nei bambini (vedere paragrafo 4.4 Popolazione pediatrica).

### Popolazione pediatrica

Le suddette avvertenze e precauzioni sono valide anche per i pazienti adolescenti e pediatrici. Le avvertenze e precauzioni che seguono concernono maggiormente i pazienti pediatrici e adolescenti.

### *Colpo di calore e disidratazione*

#### Prevenzione dell'ipertermia e della disidratazione nei bambini

Zonegran può ridurre i livelli di sudorazione nei bambini e portare ad ipertermia e se il bambino non viene opportunamente trattato, può causare danno cerebrale e morte. I bambini sono maggiormente a rischio, soprattutto quando la temperatura esterna è elevata.

Mentre un bambino assume Zonegran:

- Il bambino deve mantenersi fresco, specialmente in presenza di temperature molto alte
- Il bambino deve evitare qualsiasi attività fisica intensa, specialmente in caso di temperature elevate
- Il bambino deve bere abbondante acqua fredda
- Il bambino non deve assumere questi medicinali:

inibitori dell'anidasi carbonica (come topiramato e acetazolamide) e farmaci anticolinergici (come clomipramina, idrossizina, difenidramina, aloperidolo, imipramina e ossibutinina).

#### **IN PRESENZA DI UNA DELLA SITUAZIONI SEGUENTI, IL BAMBINO RICHIEDE URGENTE ATTENZIONE MEDICA:**

La pelle è molto calda ma la sudorazione è scarsa o assente, oppure il bambino avverte confusione, oppure crampi muscolari o i suoi battiti del cuore o la sua respirazione risultano accelerati.

- Portare il bambino in un luogo fresco e all'ombra
- Tenere la pelle del bambino fresca con dell'acqua
- Dare da bere acqua fredda al bambino

Casi di riduzione della sudorazione e innalzamento della temperatura corporea sono stati segnalati principalmente nei pazienti pediatrici. In alcuni casi è stato diagnosticato colpo di calore che ha richiesto il trattamento ospedaliero. È stato riferito colpo di calore che ha richiesto trattamento ospedaliero e ha portato al decesso. La maggior parte delle segnalazioni si è verificata durante periodi di caldo. I medici devono discutere con i pazienti e con coloro che se ne prendono cura della potenziale gravità dei colpi di calore, delle situazioni in cui essi possono verificarsi, nonché delle iniziative da prendere nell'eventualità della comparsa di segni o sintomi. I pazienti, o coloro che se ne prendono cura, devono essere avvertiti della necessità di mantenere l'idratazione ed evitare l'esposizione a temperature eccessive e sforzi fisici intensi, a seconda delle condizioni del paziente. I prescrittori devono portare all'attenzione dei pazienti pediatrici e dei loro genitori/delle persone che si prendono cura di loro i consigli forniti nel Foglio illustrativo relativamente alla prevenzione dei colpi di calore e dell'ipertermia nei bambini. Nell'eventualità di segni o sintomi di disidratazione, oligoidrosi o temperatura corporea elevata, si deve considerare l'interruzione di Zonegran.

Zonegran non deve essere usato nei pazienti pediatrici come farmaco concomitante con altri medicinali che predispongono i pazienti a disturbi legati al caldo; questi comprendono inibitori dell'anidasi carbonica e medicinali con attività anticolinergica.

#### *Peso corporeo*

Il calo ponderale, con conseguente deterioramento delle condizioni generali e la mancata assunzione dei farmaci antiepilettici, è stata correlata a un esito letale (vedere paragrafo 4.8). Zonegran non è raccomandato nei pazienti pediatrici sottopeso (definizione in conformità con le categorie OMS per l'IMC regolato in base all'età) o inappetenti.

L'incidenza della riduzione ponderale è coerente nelle varie fasce di età (vedere paragrafo 4.8). Tuttavia, considerata la potenziale gravità della perdita di peso corporeo nei bambini, è necessario il monitoraggio ponderale in questa popolazione. Considerare la somministrazione di integratori alimentari o l'aumento dell'assunzione di cibo se il peso del paziente non aumenta in modo congruo con le tabelle di crescita, altrimenti Zonegran deve essere interrotto.

Vi sono dati limitati da studi clinici in pazienti con peso corporeo inferiore a 20 kg. Pertanto, è necessario trattare con cautela i bambini a partire da 6 anni di età con peso corporeo al di sotto di 20 kg. Non è noto l'effetto a lungo termine del calo ponderale sulla crescita e lo sviluppo nella popolazione pediatrica.

#### *Acidosi metabolica*

Il rischio di acidosi metabolica indotta da zonisamide sembra essere più frequente e grave nei pazienti pediatrici e adolescenti. È necessario procedere a una valutazione e a un monitoraggio opportuni dei livelli sierici di bicarbonato in questa popolazione (vedere paragrafo 4.4 – Acidosi metabolica per l'avvertenza completa; vedere paragrafo 4.8 per l'incidenza dei bassi livelli di bicarbonato). Non è noto l'effetto a lungo termine di bassi livelli di bicarbonato sulla crescita e lo sviluppo.

Zonegran non deve essere usato nei pazienti pediatrici come farmaco concomitante con altri inibitori dell'anidrasi carbonica quali topiramato e acetazolamide (vedere paragrafo 4.5).

#### *Calcoli renali*

Si è verificata calcolosi nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.4 Calcoli renali per l'avvertenza completa). Alcuni pazienti, particolarmente quelli con predisposizione a nefrolitiasi, possono presentare un rischio maggiore di calcolosi renale e di segni e sintomi correlati, quali colica renale, dolore renale o dolore al fianco. La nefrolitiasi può causare danni renali cronici. I fattori di rischio di nefrolitiasi includono pregressa formazione di calcoli, storia familiare di nefrolitiasi e ipercalciuria. Nessuno di tali fattori di rischio può essere un predittore affidabile dell'esordio di calcolosi durante il trattamento con zonisamide.

L'aumento dell'assunzione di liquidi e dell'escrezione urinaria può aiutare a ridurre il rischio di calcolosi, particolarmente nei pazienti con fattori di rischio predisponenti. L'ecografia renale deve essere eseguita a discrezione del medico. Se si rileva la presenza di calcoli renali, interrompere il trattamento con Zonegran.

#### *Disfunzione epatica*

Livelli elevati di parametri epatobiliari quali alanina aminotransferasi (ALT), aspartato amino transferasi (AST), gamma-glutamilttransferasi (GGT) e bilirubina sono stati osservati in pazienti pediatrici e adolescenti, senza alcun andamento coerente nelle osservazioni di valori oltre il limite superiore della norma. Tuttavia, se si sospetta un evento epatico, valutare la funzionalità epatica e considerare l'interruzione di Zonegran.

#### *Cognizione*

La compromissione cognitiva nei pazienti epilettici è stata associata alla patologia di fondo e/o alla somministrazione delle terapie antiepilettiche. In uno studio controllato verso placebo sulla somministrazione di zonisamide a pazienti pediatrici e adolescenti, la percentuale di pazienti con compromissione cognitiva è stata numericamente maggiore nel gruppo zonisamide, rispetto al gruppo placebo.

#### Eccipienti

Zonegran capsule rigide da 100 mg contiene un colorante giallo denominato giallo tramonto FCF (E110) e un colorante rosso denominato rosso allura AC (E129), che possono causare reazioni allergiche.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Effetto di Zonegran sugli enzimi del citocromo P450

Gli studi *in vitro* con utilizzo di microsomi epatici umani dimostrano assente o scarsa (<25%) inibizione degli isoenzimi 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4 del citocromo P450, a livelli di zonisamide circa raddoppiati o superiori alle concentrazioni sieriche non legate clinicamente rilevanti. Pertanto, non si prevede che Zonegran influisca sulla farmacocinetica di altri medicinali

attraverso meccanismi mediati dal citocromo P450, come dimostrato *in vivo* per carbamazepina, fenitoina, etinilestradiolo e desipramina.

#### Potenziale influenza di Zonegran su altri medicinali

##### *Medicinali antiepilettici*

In pazienti epilettici, la somministrazione allo *steady-state* di Zonegran non ha prodotto effetti farmacocinetici clinicamente rilevanti su carbamazepina, lamotrigina, fenitoina o valproato di sodio.

##### *Contraccettivi orali*

Negli studi clinici su soggetti sani, la somministrazione allo *steady-state* di Zonegran non ha influito sulle concentrazioni sieriche di etinilestradiolo o noretisterone in un contraccettivo orale combinato.

##### *Inibitori dell'anidraasi carbonica*

Zonegran deve essere utilizzato con cautela nei pazienti adulti sottoposti a trattamento concomitante con inibitori dell'anidraasi carbonica, quali topiramato e acetazolamide, in quanto non vi sono dati sufficienti per escludere una possibile interazione farmacodinamica (vedere paragrafo 4.4).

Zonegran non deve essere usato nei pazienti pediatrici come farmaco concomitante con altri inibitori dell'anidraasi carbonica, quali topiramato e acetazolamide (vedere paragrafo 4.4 Popolazione pediatrica).

##### *Substrati della P-gp*

Uno studio *in vitro* dimostra che zonisamide è un debole inibitore della P-gp (MDR1) con una  $CI_{50}$  di 267  $\mu\text{mol/l}$  ed esiste il potenziale teorico che zonisamide influisca sulla farmacocinetica delle sostanze che sono substrati della P-gp. Si consiglia cautela quando si inizia o si interrompe il trattamento con zonisamide o quando si modifica la dose di zonisamide nei pazienti che assumono anche medicinali substrati della P-gp (ad es. digossina, chinidina).

#### Potenziamenti interazioni di medicinali che influiscono su Zonegran

Negli studi clinici, la somministrazione concomitante di lamotrigina non ha avuto effetti evidenti sulla farmacocinetica di zonisamide. L'associazione di Zonegran con altri medicinali che presentano già un rischio di urolitiasi può potenziare il rischio di sviluppo di calcolosi renale; pertanto, la somministrazione concomitante di tali medicinali deve essere evitata.

Zonisamide viene metabolizzata in parte dal CYP3A4 (scissione riduttiva) e anche da N-acetil-transferasi e coniugazione con acido glucuronico; pertanto, le sostanze che possono indurre o inibire questi enzimi possono influire sulla farmacocinetica di zonisamide:

- Induzione enzimatica: l'esposizione a zonisamide è inferiore nei pazienti epilettici che ricevono agenti induttori del CYP3A4, quali fenitoina, carbamazepina e fenobarbital. È improbabile che questi effetti siano clinicamente significativi se Zonegran è aggiunto alla terapia esistente; tuttavia, possono verificarsi variazioni nelle concentrazioni di zonisamide se, in concomitanza, vengono sospesi o introdotti antiepilettici o altri medicinali induttori del CYP3A4, o se ne viene aggiustato il dosaggio; in tal caso potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di Zonegran. La rifampicina è un potente induttore del CYP3A4. Se è necessaria la co-somministrazione, il paziente deve essere sottoposto a stretta osservazione e la dose di Zonegran e degli altri substrati del CYP3A4 aggiustata secondo necessità.
- Inibizione del CYP3A4: sulla base dei dati clinici, sembra che gli inibitori noti del CYP3A4, specifici e non specifici, non abbiano effetti clinicamente rilevanti sui parametri di esposizione farmacocinetica di zonisamide. La somministrazione allo *steady-state* di ketoconazolo (400 mg/die) o cimetidina (1200 mg/die) non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica dopo dose singola di zonisamide somministrata a soggetti sani. Pertanto, non dovrebbe essere necessaria una modificazione del dosaggio di Zonegran in caso di co-somministrazione con noti inibitori del CYP3A4.

### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Zonegran e per un mese dopo la sua interruzione.

Zonegran non deve essere utilizzato in donne in età fertile che non utilizzino metodi contraccettivi efficaci, tranne in casi di evidente necessità e solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio per il feto. Il medico specialista deve informare le donne in età fertile trattate con Zonegran. La donna deve essere pienamente informata e comprendere i possibili effetti di Zonegran sul feto e tali rischi devono essere discussi con la paziente in relazione ai benefici prima di iniziare il trattamento. Prima dell'inizio del trattamento con Zonegran, si deve considerare un test di gravidanza nelle donne in età fertile. Le donne che stanno pianificando una gravidanza devono discutere con il proprio specialista la rivalutazione del trattamento con zonisamide e prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche prima del concepimento e prima di interrompere la contraccezione.

Come tutti i medicinali antiepilettici, l'interruzione improvvisa di zonisamide deve essere evitata poiché può scatenare crisi convulsive improvvise con gravi conseguenze per la donna e per il nascituro. Il rischio di difetti alla nascita è aumentato di un fattore 2-3 nella progenie di madri trattate con multipli medicinali antiepilettici. I difetti più frequentemente riportati sono labbro leporino, malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neuronale. La terapia con medicinali antiepilettici multipli può essere associata a un rischio più elevato di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia.

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di zonisamide in donne in gravidanza sono limitati. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Nella donna il rischio potenziale di malformazioni congenite maggiori e disturbi del neurosviluppo non è noto.

I dati provenienti da uno studio di registro suggeriscono un aumento della percentuale di bambini nati con basso peso alla nascita (LBW), nati pre-termine oppure piccoli per l'età gestazionale (SGA). Tali aumenti variano dal 5% all'8% per LBW, dal 8% al 10% per i nati pre-termine e dal 7% al 12% per SGA, tutti in confronto a madri trattate con lamotrigina in monoterapia.

Zonegran non deve essere utilizzato durante la gravidanza, tranne in casi di evidente necessità e solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio per il feto. Se Zonegran viene prescritto durante la gravidanza, le pazienti devono essere pienamente consapevoli del potenziale pericolo per il feto ed è consigliabile utilizzare la dose minima efficace associata a un attento monitoraggio.

### Allattamento

Zonisamide è escreta nel latte materno; la concentrazione nel latte materno è simile a quella del plasma materno. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Zonegran. A causa del lungo tempo di ritenzione di zonisamide nell'organismo, l'allattamento non deve essere ripreso fino a un mese dopo il completamento della terapia con Zonegran.

### Fertilità

Non vi sono dati clinici disponibili sugli effetti di zonisamide sulla fertilità nell'uomo. Gli studi sugli animali hanno mostrato cambiamenti nei parametri della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, poiché alcuni pazienti possono manifestare sonnolenza o difficoltà di concentrazione, in particolare nella prima fase del trattamento o dopo un aumento della dose, i pazienti devono essere informati della necessità di avere cautela durante attività che richiedono un elevato grado di vigilanza, ad es. la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riepilogo del profilo di sicurezza

Zonegran è stato somministrato a oltre 1.200 pazienti in studi clinici, più di 400 dei quali hanno assunto Zonegran per almeno 1 anno. Inoltre, vi è un'ampia esperienza post-marketing con zonisamide in Giappone dal 1989 e negli Stati Uniti dal 2000.

Va notato che Zonegran è un derivato benzisossazolico, che contiene un gruppo sulfamidico. Le reazioni avverse gravi su base immunitaria, associate a medicinali contenenti un gruppo sulfamidico, comprendono rash, reazione allergica e importanti alterazioni ematologiche, tra cui anemia aplastica, che molto raramente possono essere fatali (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse più comuni, negli studi controllati di terapia aggiuntiva, sono state sonnolenza, capogiri e anoressia. Le reazioni avverse più comuni, osservate in uno studio clinico in monoterapia randomizzato e controllato, che ha confrontato zonisamide con carbamazepina a rilascio prolungato, sono state riduzione dei livelli di bicarbonato, riduzione dell'appetito e calo ponderale. L'incidenza di riduzione anomala marcata dei livelli sierici di bicarbonato (una riduzione a un valore inferiore a 17 mEq/l e di più di 5 mEq/l) è stata del 3,8%. L'incidenza di un marcato calo ponderale del 20% o più è stata dello 0,7%.

##### Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse associate a Zonegran, ottenute da studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing, sono riassunte nelle tabelle seguenti. La frequenza è riportata secondo lo schema seguente:

molto comune	≥1/10
comune	≥1/100, <1/10
non comune	≥1/1.000, <1/100
raro	≥1/10.000, <1/1.000
molto raro	<1/10.000
non nota	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

**Tabella 4 Reazioni avverse associate a Zonegran, ottenute da studi clinici di terapia aggiuntiva e dalla sorveglianza post-marketing**

Classificazione per sistemi e organi (terminologia MedDRA)	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro
<b>Infezioni ed infestazioni</b>			Polmonite Infezione del tratto urinario	
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		Ecchimosi		Agranulocitosi Anemia aplastica Leucocitosi Leucopenia Linfoadenopatia Pancitopenia Trombocitopenia

<b>Classificazione per sistemi e organi</b> (terminologia MedDRA)	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Molto raro</b>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>		Ipersensibilità		Sindrome di ipersensibilità da farmaci Rash da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Anoressia		Ipokaliemia	Acidosi metabolica Acidosi renale tubulare
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Agitazione Irritabilità Stato confusional e Depression e	Labilità affettiva Ansia Insonnia Disturbo psicotico	Rabbia Aggressività Ideazione suicidaria Tentativo di suicidio	Allucinazioni
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Atassia Capogiri Deficit della memoria Sonnolenza	Bradifrenia Disturbo dell'attenzione Nistagmo Parestesia Disturbo del linguaggio Tremore	Convulsioni	Amnesia Coma Crisi di grande male Sindrome miastenica Sindrome Neurolettica Maligna Stato di male epilettico
<b>Patologie dell'occhio</b>	Diplopia			Glaucoma ad angolo chiuso Dolore oculare Miopia Visione offuscata Riduzione dell'acuità visiva
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>				Dispnea Polmonite da aspirazione Disturbo respiratorio Polmonite da ipersensibilità
<b>Patologie gastrointestinali</b>		Dolori addominali Costipazione Diarrea Dispepsia Nausea	Vomito	Pancreatite
<b>Patologie epatobiliari</b>			Colecistite Colelitiasi	Danno epatocellulare
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Rash Prurito Alopecia		Anidrosi Eritema multiforme Sindrome di Stevens-Johnson Necrolisi epidermica tossica
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>				Rabdomiolisi
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Nefrolitiasi	Calcoli urinari	Idronefrosi Insufficienza renale Anomalia nelle urine

<b>Classificazione per sistemi e organi</b> (terminologia MedDRA)	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Molto raro</b>
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Affaticamento Sindrome influenzale Piressia Edema periferico		
<b>Esami diagnostici</b>	Riduzione dei bicarbonati	Calo ponderale		Aumento della creatinfosfochinasi ematica Aumento della creatininemia Aumento dell'azotemia Anomalie nei test di funzionalità epatica
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>				Colpo di calore

Inoltre, vi sono stati casi isolati di morte improvvisa inspiegata nei pazienti epilettici (SUDEP) che assumevano Zonegran.

**Tabella 5** **Reazioni avverse in uno studio clinico in monoterapia randomizzato e controllato, che ha confrontato zonisamide con carbamazepina a rilascio prolungato**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b> (terminologia MedDRA†)	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>			Infezione del tratto urinario Polmonite
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			Leucopenia Trombocitopenia
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Diminuzione dell'appetito	Ipokaliemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Agitazione Depressione Insonnia Sbalzi di umore Ansia	Stato confusionale Psicosi acuta Aggressività Ideazione suicidaria Allucinazioni
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Atassia Capogiri Deficit della memoria Sonnolenza Bradifrenia Disturbo dell'attenzione Parestesia	Nistagmo Disturbo del linguaggio Tremore Convulsioni
<b>Patologie dell'occhio</b>		Diplopia	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			Disturbo respiratorio

<b>Classificazione per sistemi e organi</b> (terminologia MedDRA†)	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
<b>Patologie gastrointestinali</b>		Costipazione Diarrea Dispepsia Nausea Vomito	Dolore addominale
<b>Patologie epatobiliari</b>			Colecistite acuta
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Rash	Prurito Ecchimosi
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Affaticamento Piressia Irritabilità	
<b>Esami diagnostici</b>	Riduzione dei bicarbonati	Calo ponderale Aumento della creatinfosfochinasi ematica Aumento dell'alanina aminotransferasi Aumento dell'aspartato aminotransferasi	Esame delle urine anormale

† MedDRA versione 13.1

Informazioni supplementari su popolazioni speciali:

*Anziani*

Un'analisi combinata dei dati di sicurezza su 95 soggetti anziani ha evidenziato una frequenza di segnalazione di edema periferico e prurito relativamente più elevata rispetto alla popolazione adulta.

Il riesame dei dati post-marketing indica che, rispetto alla popolazione generale, i pazienti di 65 anni di età e oltre segnalano con una maggiore frequenza gli eventi seguenti: sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e sindrome diipersensibilità da farmaci (DIHS).

*Popolazione pediatrica*

Il profilo degli eventi avversi di zonisamide nei pazienti pediatrici di età compresa fra 6 e 17 anni, in studi clinici controllati verso placebo, è stato coerente con quello degli adulti. Fra 465 soggetti nel database di sicurezza pediatrica (compresi altri 67 soggetti dalla fase di estensione dello studio clinico controllato), vi sono stati 7 decessi (1,5%; 14,6/1000 anni-persona): 2 casi di stato epilettico, di cui uno correlato con grave calo ponderale (10% entro 3 mesi) in un soggetto sottopeso, e successiva mancata assunzione della terapia farmacologica; 1 caso di trauma cranico/ematoma e 4 decessi in soggetti con deficit neurologici funzionali progressivi, per varie cause (2 casi di sepsi indotta da polmonite/insufficienza d'organo, 1 SUDEP e 1 trauma cranico). In totale il 70,4% dei pazienti pediatrici che hanno ricevuto ZNS nello studio controllato, o nella sua estensione in aperto, ha evidenziato almeno una misurazione di bicarbonato emergente dal trattamento inferiore a 22 mmol/l. Anche la persistenza di livelli ridotti di bicarbonato è stata lunga (mediana 188 giorni).

Un'analisi in pool dei dati di sicurezza su 420 soggetti pediatrici (183 soggetti di età compresa fra 6 e 11 anni e 237 soggetti di età compresa fra 12 e 16 anni, con una durata media di esposizione pari a 12 mesi circa), ha mostrato una frequenza di segnalazione relativamente maggiore di polmonite, disidratazione, ridotta sudorazione, anomalie nei test di funzionalità epatica, otite media, faringite, sinusite e infezione delle vie respiratorie superiori, tosse, epistassi e rinite, dolore addominale, vomito, rash, eczema e febbre, rispetto alla popolazione adulta (in particolare nei soggetti di età inferiore a 12 anni) e inoltre, con bassa incidenza, amnesia, aumento della creatinina, linfadenopatia e trombocitopenia. L'incidenza di un calo ponderale pari a 10% o più è stata del 10,7% (vedere paragrafo 4.4). In alcuni casi di riduzione del peso corporeo, vi è stato un ritardo nel passaggio allo stadio di Tanner successivo e nella maturazione ossea.

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Vi sono stati casi di sovradosaggio accidentale e intenzionale in pazienti adulti e pediatrici. In alcuni casi, il sovradosaggio è stato asintomatico, in particolare laddove emesi o lavanda gastrica erano stati tempestivi. In altri casi, il sovradosaggio è stato seguito da sintomi quali sonnolenza, nausea, gastrite, nistagmo, mioclono, coma, bradicardia, ridotta funzione renale, ipotensione e depressione respiratoria. Una concentrazione plasmatica molto elevata di 100,1 µg/ml di zonisamide è stata registrata circa 31 ore dopo l'assunzione di Zonegran e clonazepam da parte di un paziente; il paziente è entrato in coma e ha presentato depressione respiratoria, ma ha ripreso conoscenza cinque giorni dopo e non ha avuto sequele.

#### Trattamento

Non sono disponibili antidoti specifici per il sovradosaggio di Zonegran. A seguito di sospetto recente sovradosaggio, può essere indicato lo svuotamento dello stomaco tramite lavanda gastrica o induzione di emesi, con le abituali precauzioni per proteggere le vie respiratorie. È indicata una terapia di supporto generale, incluso il monitoraggio frequente delle funzioni vitali e l'attenta osservazione. Zonisamide ha una lunga emivita di eliminazione, quindi i suoi effetti possono persistere nel tempo. Sebbene non sia stata formalmente studiata per il trattamento del sovradosaggio, l'emodialisi ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di zonisamide in un paziente con ridotta funzione renale e può essere considerata come trattamento del sovradosaggio, se clinicamente indicata.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antiepilettici, altri antiepilettici, codice ATC: N03AX15

Zonisamide è un derivato benzisossazolico. È un farmaco antiepilettico con debole attività sull'anidasi carbonica *in vitro*. È chimicamente non relazionata ad altri agenti antiepilettici.

#### Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione di zonisamide non è pienamente chiarito, ma questa sembra agire sui canali del sodio e del calcio voltaggio-dipendenti, ostacolando quindi il firing neuronale sincronizzato, riducendo la diffusione delle scariche epilettiche e ostacolando la successiva attività epilettica. Zonisamide ha inoltre un effetto modulatore sull'inibizione neuronale GABA-mediata.

#### Effetti farmacodinamici

L'attività anticonvulsivante di zonisamide è stata valutata in svariati modelli, in diverse specie con crisi epilettiche indotte o spontanee, e zonisamide sembra agire come antiepilettico ad ampio spettro in questi modelli. Zonisamide previene le convulsioni massimali da elettroshock e limita la diffusione delle crisi, inclusa la propagazione delle crisi dalla corteccia alle strutture sottocorticali e sopprime l'attività del focus epilettogeno. A differenza di fenitoina e carbamazepina, tuttavia, zonisamide agisce preferibilmente sulle crisi aventi origine dalla corteccia.

## Efficacia e sicurezza clinica

### Monoterapia nelle crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria

L'efficacia di zonisamide in monoterapia è stata stabilita in un confronto di non inferiorità, in doppio cieco e a gruppi paralleli, con carbamazepina a rilascio prolungato (RP) in 583 soggetti adulti con crisi epilettiche parziali di nuova diagnosi, con o senza crisi tonico-cloniche generalizzate secondarie. I soggetti sono stati randomizzati al trattamento con carbamazepina e zonisamide, per una durata fino a 24 mesi, a seconda della risposta. I soggetti sono stati titolati alla dose target iniziale di 600 mg di carbamazepina o 300 mg di zonisamide. I soggetti in cui è comparsa una crisi epilettica sono stati titolati alla dose target successiva, ossia 800 mg di carbamazepina o 400 mg di zonisamide. I soggetti in cui è comparsa un'ulteriore crisi epilettica sono stati titolati alla dose target massima di 1200 mg di carbamazepina o 500 mg di zonisamide. I soggetti liberi da crisi per 26 settimane al livello di dose target hanno continuato con questa dose per altre 26 settimane.

Gli esiti principali di questo studio sono presentati nella tabella seguente:

**Tabella 6 Risultati di efficacia per lo studio in monoterapia 310**

	<b>Zonisamide</b>	<b>Carbamazepina</b>		
n (popolazione ITT)	281	300		
<b>Libertà dalle crisi per sei mesi</b>			Diff	IC <sub>95%</sub>
Popolazione PP*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2%; 3,1%
Popolazione ITT	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6%; 1,4%
≤ 4 crisi durante il periodo basale di 3 mesi	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7%; 3,7%
> 4 crisi durante il periodo basale di 3 mesi	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5%; 5,6%
<b>Libertà dalle crisi per dodici mesi</b>				
Popolazione PP	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2%; 1,5%
Popolazione ITT	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1%; 0,7%
≤ 4 crisi durante il periodo basale di 3 mesi	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7%; 1,3%
> 4 crisi durante il periodo basale di 3 mesi	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9%; 17,4%

	<b>Zonisamide</b>	<b>Carbamazepina</b>		
n (popolazione ITT)	281	300		
<b>Sottotipo di crisi (libertà da crisi per 6 mesi-popolazione PP)</b>				
Tutte parziali	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2%; 0,0%
Parziali semplici	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0%; 14,7%
Parziali complesse	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3%; -5,9%
Tutte tonico-cloniche generalizzate	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5%; 6,0%
Tonico-cloniche secondarie	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4%; 7,1%
Tonico-cloniche generalizzate	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1%; 10,5%

PP = Popolazione Per Protocollo; ITT = Popolazione Intent To Treat

\*Endpoint primario

Terapia aggiuntiva nel trattamento di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, negli adulti

Negli adulti, l'efficacia è stata dimostrata con Zonegran in 4 studi in doppio cieco, controllati con placebo, della durata di fino a 24 settimane, con somministrazione una o due volte al giorno. Questi studi dimostrano che la riduzione mediana della frequenza delle crisi parziali è legata alla dose di Zonegran, con efficacia sostenuta a dosaggi di 300-500 mg al giorno.

Popolazione pediatrica

Terapia aggiuntiva nel trattamento di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, nei pazienti adolescenti e pediatrici (a partire da 6 anni di età)

Nei pazienti pediatrici (a partire da 6 anni di età), l'efficacia di zonisamide è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 24 settimane, che ha incluso 207 soggetti. Una riduzione del 50% o più, rispetto al basale, della frequenza delle crisi epilettiche nell'arco del periodo di 12 settimane con dose stabile, è stata riscontrata nel 50% dei soggetti trattati con zonisamide e nel 31% di quelli trattati con placebo.

Le specifiche problematiche di sicurezza emerse negli studi pediatrici sono state: diminuzione dell'appetito e calo ponderale, ridotti livelli di bicarbonato, maggiore rischio di calcoli renali e disidratazione. Tutti questi effetti, e più specificatamente il calo ponderale, possono avere implicazioni deleterie per la crescita e lo sviluppo corporeo e possono causare un deterioramento generale delle condizioni di salute. Nel complesso, i dati a lungo termine relativi a crescita e sviluppo sono limitati.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Assorbimento

Zonisamide viene assorbita quasi completamente dopo la somministrazione orale, raggiungendo in genere i picchi di concentrazione sierica o plasmatica entro 2-5 ore dalla somministrazione. Si ritiene che il metabolismo di primo passaggio sia trascurabile. La biodisponibilità assoluta è stimata pari a circa il 100%. La biodisponibilità orale non è influenzata dal cibo, sebbene i picchi di concentrazione plasmatica e sierica possano essere ritardati.

I valori di AUC e C<sub>max</sub> di zonisamide sono aumentati in modo quasi lineare dopo una dose singola, nel range di dosaggio di 100-800 mg, e dopo dosi multiple nel range di dosaggio di 100-400 mg una volta

al giorno. L'aumento allo *steady state* era leggermente superiore a quanto previsto in base alla dose, probabilmente a causa del legame saturabile di zonisamide agli eritrociti. Lo *steady state* è stato raggiunto entro 13 giorni. Un accumulo leggermente superiore al previsto si verifica rispetto alla somministrazione singola.

### Distribuzione

Zonisamide è legata per il 40-50% alle proteine plasmatiche umane, mentre gli studi *in vitro* hanno evidenziato che la presenza di vari medicinali antiepilettici (quali fenitoina, fenobarbital, carbamazepina e valproato di sodio) non esercita su questo alcuna influenza. Il volume apparente di distribuzione è di circa 1,1 – 1,7 l/kg negli adulti, indicando che zonisamide viene ampiamente distribuita nei tessuti. Il rapporto tra eritrociti e plasma è circa 15 a basse concentrazioni e circa 3 a concentrazioni più elevate.

### Biotrasformazione

Zonisamide è metabolizzata principalmente tramite scissione riduttiva dell'anello benzisossazolico del farmaco progenitore da parte del CYP3A4 per formare 2-sulfamoilacetilfenolo (SMAP) e anche tramite N-acetilazione. Farmaco progenitore e SMAP possono essere inoltre glucuronidati. I metaboliti, che non sono stati rilevati nel plasma, sono privi di attività anticonvulsivante. Non vi è evidenza che zonisamide induca il proprio metabolismo.

### Eliminazione

La clearance apparente di zonisamide allo *steady state*, dopo somministrazione orale, è circa 0,70 l/h e l'emivita terminale di eliminazione è di circa 60 ore, in assenza di induttori del CYP3A4. L'emivita di eliminazione è indipendente dalla dose e non influenzata dalla somministrazione ripetuta. L'oscillazione nelle concentrazioni sieriche o plasmatiche nell'arco di un intervallo fra dosi è bassa (< 30%). La principale via di escrezione dei metaboliti di zonisamide e del farmaco immodificato è attraverso le urine. La clearance renale di zonisamide immodificata è relativamente bassa (circa 3,5 ml/min); circa il 15-30% della dose è eliminata immodificata.

### Linearità/Non linearità

L'esposizione a zonisamide aumenta nel tempo, fino al raggiungimento dello *steady state* entro 8 settimane circa. Se si confronta lo stesso livello di dosaggio, i soggetti di peso corporeo superiore sembrano avere concentrazioni sieriche allo *steady state* inferiori, ma questo effetto sembra essere relativamente modesto. L'età ( $\geq 12$  anni) e il sesso, dopo l'aggiustamento per gli effetti del peso corporeo, non hanno effetti apparenti sull'esposizione a zonisamide nei pazienti epilettici, durante il dosaggio allo *steady state*. Non è necessario aggiustare la dose per alcun antiepilettico, compresi gli induttori del CYP3A4.

### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Zonisamide riduce la frequenza convulsiva media nell'arco di 28 giorni, e tale riduzione è proporzionale (log-lineare) rispetto alla concentrazione media di zonisamide.

#### *Gruppi speciali di pazienti*

*Nei soggetti con funzione renale compromessa*, la clearance renale delle singole dosi di zonisamide era positivamente correlata alla clearance della creatinina. L'AUC plasmatica di zonisamide risultava aumentata del 35% nei soggetti con clearance della creatinina < 20 ml/min (vedere anche paragrafo 4.2).

*Pazienti con funzione epatica compromessa*: la farmacocinetica di zonisamide in pazienti con funzione epatica compromessa non è stata adeguatamente studiata.

*Anziani*: non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica tra soggetti giovani (di età compresa tra 21 e 40 anni) e anziani (65-75 anni).

*Bambini e adolescenti (5-18 anni)*: dati limitati indicano che la farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti, con dosaggio allo *steady state* di 1, 7 o 12 mg/kg al giorno, in somministrazioni divise, è simile a quella osservata negli adulti, dopo l'aggiustamento per peso corporeo.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Risultati non osservati negli studi clinici, ma evidenziati nel cane a livelli di esposizione simili all'uso clinico, sono stati modificazioni epatiche (ingrossamento, colorazione marrone scuro, lieve aumento di volume degli epatociti con corpi lamellari concentrici nel citoplasma e vacuolizzazione citoplasmatica) associate ad un aumento del metabolismo.

Zonisamide non è risultata genotossica e non ha potenziale cancerogeno.

Zonisamide ha causato anomalie dello sviluppo in topi, ratti e cani ed è risultata embriofetale nelle scimmie, se somministrata durante il periodo dell'organogenesi a dosaggio di zonisamide e livelli plasmatici materni simili o inferiori ai livelli terapeutici negli esseri umani.

In uno studio di tossicità a dosi ripetute in ratti giovani, con livelli di esposizione analoghi a quelli osservati nei pazienti pediatrici con la dose massima raccomandata, sono state osservate riduzioni ponderali e alterazioni nei parametri di istopatologia e patologia clinica a carico del rene, oltre ad alterazioni del comportamento. Alterazioni dei parametri di istopatologia e patologia clinica a carico dei reni sono state reputate correlate all'inibizione dell'anidrasi carbonica da parte di zonisamide. Gli effetti in corrispondenza di tale posologia sono stati reversibili durante il periodo di recupero. Con dosi superiori (2-3 volte l'esposizione sistemica, rispetto all'esposizione terapeutica), gli effetti sull'istopatologia renale sono stati più gravi e solo parzialmente reversibili. Gran parte degli effetti avversi osservati nei ratti giovani era simile a quanto riscontrato negli studi di tossicità con dosi ripetute per zonisamide nei ratti adulti, tuttavia genesi di gocce ialine nei tubuli renali e iperplasia transizionale sono state osservate solo nello studio sui ratti giovani. In corrispondenza di questa dose più elevata, i ratti giovani hanno evidenziato riduzione dei parametri relativi a crescita, apprendimento e sviluppo. Tali effetti sono stati reputati verosimilmente correlati al calo ponderale ed ai potenti effetti farmacologici di zonisamide alla dose massima tollerata.

Nei ratti, riduzioni del numero di corpi lutei e di siti di impianto sono state osservate a livelli di esposizione equivalenti alla dose terapeutica massima negli esseri umani; cicli estrali irregolari e una riduzione del numero di feti vivi sono stati osservati con livelli di esposizione di tre volte maggiori.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina  
Olio vegetale idrogenato (di semi di soia)  
Sodio laurilsolfato

#### Involucro della capsula

Gelatina  
Titanio biossido (E171)  
Rosso allura AC (E129)  
Giallo tramonto FCF (E110)  
Gomma lacca  
Glicole propilenico  
Potassio idrossido

Ossido di ferro nero (E172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PVDC/alluminio, confezioni da 28, 56, 84, 98 e 196 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Amdipharm Limited  
3 Burlington Road,  
Dublin 4, D04 RD68,  
Irlanda

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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 DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 10/03/2005  
Data del rinnovo più recente: 21/12/2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Germania

SKYEPHARMA PRODUCTION S.A.S.  
Zone Industrielle Chesnes Ouest,  
55 rue du Montmurier,  
SAINT QUENTIN FALLAVIER,  
38070, FRANCIA

<Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.>

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****CONFEZIONAMENTO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zonegran 25 mg capsule rigide  
zonisamide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni capsula rigida contiene 25 mg di zonisamide.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Olio vegetale idrogenato (di semi di soia)

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 capsule rigide  
28 capsule rigide  
56 capsule rigide  
84 capsule rigide

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Amdipharm Limited  
3 Burlington Road,  
Dublin 4, D04 RD68,  
Irlanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Zonegran 25 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI RESI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**Blister**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zonegran 25 mg capsule rigide  
zonisamide

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Amdipharm

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****CONFEZIONAMENTO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zonegran 50 mg capsule rigide  
zonisamide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni capsula rigida contiene 50 mg di zonisamide.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Olio vegetale idrogenato (di semi di soia)

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 capsule rigide  
28 capsule rigide  
56 capsule rigide  
84 capsule rigide

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Amdipharm Limited  
3 Burlington Road,  
Dublin 4, D04 RD68,  
Irlanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Zonegran 50 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI RESI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**Blister**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zonegran 50 mg capsule rigide  
zonisamide

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Amdipharm

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zonegran 100 mg capsule rigide  
zonisamide

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di zonisamide.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche olio vegetale idrogenato (di semi di soia), giallo tramonto FCF (E110) e rosso allura AC (E129). Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 capsule rigide  
56 capsule rigide  
84 capsule rigide  
98 capsule rigide  
196 capsule rigide

#### **5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Amdipharm Limited  
3 Burlington Road,  
Dublin 4, D04 RD68,  
Irlanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Zonegran 100 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI RESI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**Blister**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zonegran 100 mg capsule rigide  
zonisamide

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Amdipharm

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Zonegran 25 mg, 50 mg e 100 mg capsule rigide zonisamide

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Zonegran e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Zonegran
3. Come prendere Zonegran
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zonegran
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Zonegran e a cosa serve

Zonegran contiene il principio attivo zonisamide ed è usato come farmaco antiepilettico.

Zonegran è utilizzato per il trattamento di crisi epilettiche che interessano una parte del cervello (crisi parziali), che possono essere seguite o meno da una crisi che interessa tutto il cervello (generalizzazione secondaria).

Zonegran può essere utilizzato:

- da solo per il trattamento delle crisi epilettiche negli adulti
- con altri medicinali antiepilettici per il trattamento delle crisi epilettiche in adulti, adolescenti e bambini a partire da 6 anni di età.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere Zonegran

##### Non prenda Zonegran

- se è allergico alla zonisamide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
- se è allergico ad altri medicinali sulfamidici, ad esempio: antibiotici sulfamidici, diuretici tiazidici e medicinali contro il diabete a base di sulfoniluree,
- se è allergico alle arachidi o alla soia, non usi questo medicinale.

##### Avvertenze e precauzioni

Zonegran appartiene a un gruppo di medicinali (sulfamidici) che possono causare gravi reazioni allergiche, gravi eruzioni cutanee e alterazioni del sangue, che molto raramente possono portare alla morte (vedere paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati).

**In associazione alla terapia con Zonegran si verificano eruzioni cutanee (rash) gravi, inclusi casi di sindrome di Stevens-Johnson.**

L'uso di Zonegran può causare livelli elevati di ammoniaca nel sangue, che potrebbero portare a cambiamenti della funzione cerebrale, soprattutto se sta assumendo anche altri medicinali che possono aumentare i livelli di ammoniaca (ad esempio, valproato), ha un disturbo genetico che causa

l'accumulo di una quantità eccessiva di ammoniaca nel corpo (disturbo del ciclo dell'urea) o ha problemi al fegato. Informi immediatamente il medico se avverte sonnolenza o disorientamento insoliti.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Zonegran se:

- ha meno di 12 anni, perché potrebbe essere maggiormente a rischio di *ridotta sudorazione, colpo di calore, polmonite e problemi di fegato*. Se ha meno di 6 anni, Zonegran non è raccomandato per lei.
- è anziano, perché potrebbe essere necessario modificare il dosaggio di Zonegran e perché potrebbe avere una maggiore probabilità di sviluppare una reazione allergica, eruzione cutanea grave, gonfiore dei piedi e delle gambe e prurito quando assume Zonegran (vedere paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati).
- soffre di problemi al fegato, perché potrebbe essere necessario modificare il dosaggio di Zonegran.
- ha problemi agli occhi, come il glaucoma.
- soffre di problemi ai reni, perché potrebbe essere necessario modificare il dosaggio di Zonegran.
- ha sofferto in passato di calcoli renali, perché potrebbe esserci un maggiore rischio che si sviluppino nuovamente. **Per ridurre il rischio di calcoli renali, beva una quantità di acqua sufficiente.**
- vive o è in vacanza in un luogo in cui il clima è caldo. Zonegran può provocare una diminuzione della sudorazione, che potrebbe causare un aumento della temperatura corporea. **Per ridurre il rischio di aumento eccessivo della temperatura corporea, beva una quantità di acqua sufficiente e cerchi di restare al fresco.**
- è sottopeso o ha perso molto peso, perché Zonegran potrebbe causare un ulteriore dimagrimento. Ne informi il medico, in quanto potrebbe essere necessario tenere questo aspetto sotto osservazione.
- che sono in gravidanza o che potrebbero iniziare una (vedere la sezione "gravidanza, allattamento al seno e fertilità" per ulteriori informazioni).

Se rientra in uno di questi casi, informi il medico prima di prendere Zonegran.

## Bambini e adolescenti

Parli con il medico dei rischi seguenti:

### Prevenzione dell'accaloramento e della disidratazione nei bambini

Zonegran può ridurre i livelli di sudorazione di suo figlio e portare ad accaloramento e se suo figlio non viene opportunamente trattato, può causare danno cerebrale e la morte. I bambini sono maggiormente a rischio, soprattutto quando fa molto caldo.

Mentre suo figlio assume Zonegran:

- Mantenga suo figlio fresco, specialmente quando fa molto caldo
- Suo figlio deve evitare qualsiasi intensa attività fisica, specialmente quando fa molto caldo
- Dia da bere abbondante acqua fredda a suo figlio
- Suo figlio non deve prendere questi medicinali:
- inibitori dell'anidasi carbonica (come topiramato e acetazolamide) e farmaci anticolinergici (come clomipramina, idrossizina, difenidramina, aloperidolo, imipramina e ossibutinina).

Se la pelle di suo figlio è molto calda ma la sudorazione è scarsa o assente, se suo figlio avverte confusione, se ha crampi muscolari o i suoi battiti del cuore o la sua respirazione diventano accelerati:

- Porti suo figlio in un luogo fresco e all'ombra
- Passi sulla pelle di suo figlio una spugna imbevuta di acqua fresca (ma non fredda)
- Dia da bere acqua fredda a suo figlio
- Si rivolga con urgenza al medico.

- Peso corporeo: controlli ogni mese il peso di suo figlio e si rechi dal medico il prima possibile se il peso di suo figlio non sta aumentando a sufficienza. Zonegran non è raccomandato per i bambini sottopeso o con poco appetito, e deve essere utilizzato con cautela nei bambini di peso inferiore a 20 kg.
- Aumento dei livelli di acidi nel sangue e calcoli renali: riduca questi rischi assicurando che suo figlio beva sufficiente acqua e non stia prendendo altri medicinali che possano portare alla formazione di calcoli renali (vedere Altri medicinali). Il medico terrà sotto controllo i livelli di bicarbonato nel sangue e i reni di suo figlio (vedere anche paragrafo 4).

Non dia questo medicinale a bambini di età inferiore a 6 anni, poiché in questa fascia di età non è noto se i possibili benefici superino i rischi.

### **Altri medicinali e Zonegran**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi quelli senza prescrizione medica.

- Zonegran deve essere usato con cautela negli adulti, quando si assumono anche medicinali che possono causare calcoli renali, come topiramato o acetazolamide. Nei bambini, questa combinazione non è raccomandata.
- Zonegran potrebbe aumentare i livelli di alcuni medicinali, come digossina e chinidina, nel sangue; pertanto, potrebbe essere necessario ridurre la loro dose.
- Altri medicinali, come fenitoina, carbamazepina, fenobarbital e rifampicina, possono ridurre i livelli di Zonegran nel sangue. Ciò potrebbe richiedere un adeguamento del dosaggio di Zonegran.

### **Zonegran con cibi e bevande**

Zonegran può essere assunto con o senza cibo.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è una donna in età fertile deve fare uso di un contraccettivo adeguato mentre prende Zonegran e per un mese dopo la sua interruzione.

Se sta pianificando una gravidanza, parli con il medico prima di interrompere la contraccezione e prima di entrare in gravidanza sulla possibilità di passare ad altri trattamenti idonei. Se è o sospetta di potere essere in gravidanza informi subito il medico. Non interrompa il trattamento senza averne parlato con il medico.

Deve prendere Zonegran durante la gravidanza solo seguendo le istruzioni del medico. Ricerche hanno dimostrato un rischio aumentato di difetti alla nascita in bambini di donne trattate con medicinali antiepilettici. Il rischio di difetti di nascita o di disturbi del neurosviluppo (problemi con lo sviluppo del cervello) per il suo bambino dopo aver assunto Zonegran durante la gravidanza non è noto. Uno studio ha mostrato che i bambini nati da madri che hanno utilizzato zonisamide durante la gravidanza erano più piccoli rispetto a quanto atteso per la loro età alla nascita rispetto a bambini nati da madri trattate con lamotrigina in monoterapia. Si accerti di essere pienamente consapevole dei rischi e dei benefici dell'uso di zonisamide per il trattamento dell'epilessia durante la gravidanza.

Non allatti al seno quando prende Zonegran o per un mese dopo aver smesso di prendere Zonegran.

Non vi sono dati clinici disponibili sugli effetti di zonisamide sulla fertilità nell'uomo. Gli studi negli animali hanno mostrato cambiamenti dei parametri per la fertilità.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Zonegran potrebbe influire sulla concentrazione e sulla capacità di reagire/rispondere e potrebbe farle avvertire sonnolenza, in particolare all'inizio del trattamento o dopo l'aumento della dose. Presti particolare attenzione durante la guida di veicoli o l'utilizzo di macchinari, se compaiono questi effetti dopo l'assunzione di Zonegran.

### **Importanti informazioni riguardanti alcuni dei componenti di Zonegran**

#### **Zonegran contiene giallo tramonto FCF (E110) e rosso allura AC (E129)**

Le capsule rigide di Zonegran da 100 mg contengono un colorante giallo denominato giallo tramonto FCF (E110) e un colorante rosso denominato rosso allura AC (E129), che possono causare reazioni allergiche.

Zonegran contiene olio di soia. Se è allergico alle arachidi o alla soia, non usi questo medicinale.

## **3. Come prendere Zonegran**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

### **Dose raccomandata per gli adulti**

#### **Quando prende Zonegran da solo:**

- La dose iniziale è di 100 mg, assunta una volta al giorno.
- Questa dose può essere aumentata con incrementi fino a 100 mg, a intervalli di una o due settimane.
- La dose raccomandata è di 300 mg una volta al giorno.

#### **Quando prende Zonegran con altri medicinali antiepilettici:**

- La dose iniziale è di 50 mg al giorno, assunta in due dosi uguali di 25 mg.
- Questa dose potrà essere aumentata fino a 100 mg a intervalli di una o due settimane.
- La dose giornaliera raccomandata è compresa tra 300 mg e 500 mg.
- Alcuni soggetti rispondono a dosaggi più bassi. La dose può essere aumentata più lentamente in caso di comparsa di effetti indesiderati, soggetti anziani o presenza di problemi ai reni o al fegato.

### **Usò nei bambini (da 6 a 11 anni) e negli adolescenti (da 12 a 17 anni) con peso corporeo di almeno 20 kg:**

- La dose iniziale è 1 mg per ogni kg di peso corporeo, assunta una volta al giorno.
- Questa dose può essere aumentata di 1 mg per ogni kg di peso corporeo, a intervalli di una – due settimane.
- La dose giornaliera raccomandata è da 6 a 8 mg per un bambino di peso corporeo fino a 55 kg o da 300 a 500 mg per un bambino con peso corporeo di oltre 55 kg (a seconda della dose più bassa), assunta una volta al giorno.

*Esempio: un bambino che pesa 25 kg deve prendere 25 mg una volta al giorno per la prima settimana, e poi aumentare la dose giornaliera di 25 mg all'inizio di ogni settimana, fino al raggiungimento di una dose giornaliera fra 150 e 200 mg.*

Se ha l'impressione che l'effetto di Zonegran sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

- Le capsule di Zonegran devono essere ingerite intere con acqua.
- Non mastichi le capsule.
- Zonegran può essere preso una o due volte al giorno, secondo le istruzioni del medico.
- Se assume Zonegran due volte al giorno, metà della dose giornaliera deve essere presa al mattino e metà alla sera.

### **Se prende più Zonegran di quanto deve**

Se è possibile che abbia preso più Zonegran di quanto deve, informi immediatamente la persona che si prende cura di lei (parente o amico), il medico o il farmacista, o contatti il reparto di pronto soccorso del più vicino ospedale, portando con sé il medicinale. L'assunzione di una dose eccessiva potrebbe causare sonnolenza e perdita di coscienza. Potrebbe anche avvertire nausea, mal di stomaco, contrazioni muscolari, movimenti degli occhi, sensazione di svenimento, rallentamento del battito del cuore e riduzione della respirazione e della funzione dei reni. Non cerchi di guidare.

### **Se dimentica di prendere Zonegran**

- Se si dimentica di prendere una dose, non si preoccupi e prenda la dose successiva quando è il momento.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

### **Se interrompe il trattamento con Zonegran**

- Zonegran è destinato a essere assunto come medicinale a lungo termine. Non riduca la dose né interrompa l'assunzione del medicinale, se non dietro istruzioni del medico.
- Se il medico le consiglia di interrompere l'assunzione di Zonegran, la dose sarà ridotta gradualmente, per ridurre il rischio di ulteriori crisi epilettiche.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Zonegran appartiene a un gruppo di medicinali (sulfamidici) che possono causare gravi reazioni allergiche, gravi eruzioni cutanee e alterazioni del sangue, che molto raramente possono portare alla morte.

### **Contatti il medico immediatamente se:**

- ha difficoltà a respirare, compaiono gonfiore del viso, delle labbra o della lingua o una grave eruzione cutanea, perché questi sintomi potrebbero indicare una grave reazione allergica.

- ha segni di accaloramento – temperatura corporea elevata ma con sudorazione scarsa o assente, battiti rapidi del cuore e respirazione accelerata, crampi muscolari e confusione.
- ha pensieri di farsi del male o di uccidersi. Un piccolo numero di soggetti trattati con antiepilettici come Zonegran ha avuto pensieri di farsi del male o di uccidersi.
- ha dolori muscolari o sensazione di debolezza, perché potrebbero essere un segno di una anomala degenerazione muscolare che potrebbe portare a problemi renali.
- avverte un dolore improvviso alla schiena o allo stomaco, ha dolori nell'urinare o nota la presenza di sangue nelle urine, perché potrebbero essere un segnale di calcoli renali.
- si manifestano problemi visivi, come dolore agli occhi o offuscamento della visione, durante il trattamento con Zonegran.

**Contatti il medico non appena possibile se:**

- compare un'eruzione cutanea inspiegata, perché potrebbe trasformarsi in un'eruzione o desquamazione più grave.
- si sente insolitamente stanco o febbricitante, ha mal di gola, gonfiore delle ghiandole o se nota che le vengono facilmente i lividi, in quanto ciò potrebbe significare un'alterazione del sangue.
- compaiono segni di aumento dei livelli di acidi nel sangue - mal di testa, sonnolenza, fiato corto e perdita dell'appetito. Questo potrebbe richiedere un monitoraggio o un trattamento da parte del medico.

Il medico potrebbe decidere di interrompere la somministrazione di Zonegran.

Gli effetti indesiderati più comuni di Zonegran sono lievi. Si verificano durante il primo mese di trattamento e di solito si attenuano con la continuazione del trattamento. Nei bambini da 6 a 17 anni di età, gli effetti indesiderati erano coerenti con quelli descritti sotto, con le seguenti eccezioni: polmonite, disidratazione, calo della sudorazione (comune) e anomalie degli enzimi del fegato (non comune).

**Effetti indesiderati molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10):

- agitazione, irritabilità, confusione, depressione.
- scarsa coordinazione muscolare, capogiri, scarsa memoria, sonnolenza, visione doppia.
- perdita di appetito, riduzione dei livelli di bicarbonato nel sangue (una sostanza che impedisce al sangue di diventare acido).

**Effetti indesiderati comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- difficoltà a dormire, pensieri strani o insoliti, ansia o emotività.
- pensieri rallentati, perdita di concentrazione, anomalie del linguaggio, sensazione anomala sulla pelle (formicolio), tremore, movimenti involontari degli occhi.
- calcoli renali.
- eruzioni cutanee, prurito, reazioni allergiche, febbre, stanchezza, sintomi influenzali, perdita dei capelli.
- ecchimosi (piccolo livido sulla pelle causato dalla fuoriuscita di sangue dalla rottura di un vaso sanguigno).
- dimagrimento, nausea, indigestione, dolori allo stomaco, diarrea (feci molli), stitichezza.
- gonfiore dei piedi e delle gambe.

**Effetti indesiderati non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- rabbia, aggressività, pensieri suicidi, tentativo di suicidio.
- vomito.
- infiammazione della cistifellea, calcoli biliari.
- calcoli urinari.
- infezione/infiammazione dei polmoni, infezioni del tratto urinario.
- bassi livelli di potassio nel sangue, convulsioni/crisi epilettiche.

**Effetti indesiderati molto rari** (possono interessare fino a 1 persona su 10.000):

- allucinazioni, perdita di memoria, coma, sindrome neurolettica maligna (incapacità di muoversi, sudorazione, febbre, incontinenza), stato di male epilettico (crisi epilettiche prolungate o ripetute).
- disturbi della respirazione, affanno, infiammazione dei polmoni.
- infiammazione del pancreas (dolore intenso allo stomaco o alla schiena).
- problemi al fegato, insufficienza renale, aumento dei livelli di creatinina (un prodotto di scarto normalmente eliminato dai reni) nel sangue.
- eruzioni cutanee o desquamazione cutanea gravi (contemporaneamente può avvertire malessere o può comparire febbre).
- degenerazione muscolare anomala (può avvertire dolore o debolezza muscolare), che potrebbe portare a problemi renali.
- gonfiore delle ghiandole, alterazioni del sangue (riduzione del numero di cellule del sangue, che può aumentare la probabilità di infezioni e dare un aspetto pallido, sensazione di stanchezza e febbre e favorire la comparsa di lividi).
- diminuzione della sudorazione, aumento eccessivo della temperatura corporea.
- glaucoma, cioè un blocco di liquidi all'interno dell'occhio che causa un aumento della pressione oculare. Possono manifestarsi dolore agli occhi, offuscamento della visione o riduzione della visione, che possono essere segni di glaucoma.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Zonegran**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo Scad/EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Non usi questo medicinale se nota danneggiamento delle capsule, del blister o della scatola o segni visibili di deterioramento nel medicinale. Riporti la confezione al farmacista.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Zonegran**

Il principio attivo in Zonegran è la zonisamide.

Zonegran 25 mg capsule rigide contiene 25 mg di zonisamide. Zonegran 50 mg capsule rigide contiene 50 mg di zonisamide. Zonegran 100 mg capsule rigide contiene 100 mg di zonisamide.

- Gli altri componenti presenti nella capsula sono cellulosa microcristallina, olio vegetale idrogenato (di semi di soia) e sodio laurilsolfato.
- L'involucro della capsula contiene gelatina, titanio biossido (E171), gomma lacca, glicole propilenico, potassio idrossido, ossido di ferro nero (E172). Inoltre, l'involucro delle capsule da 100 mg contiene giallo tramonto FCF (E110) e rosso allura (E129).

**Vedere paragrafo 2 per informazioni importanti sugli eccipienti: giallo tramonto FCF (E110) e rosso allura AC (E129) e olio vegetale idrogenato (di semi di soia).**

#### **Descrizione dell'aspetto di Zonegran e contenuto della confezione**

- Le capsule rigide di Zonegran da 25 mg hanno corpo opaco bianco e testa opaca bianca, con impresso "ZONEGRAN 25" in nero.
- Le capsule rigide di Zonegran da 50 mg hanno corpo opaco bianco e testa opaca grigia, con impresso "ZONEGRAN 50" in nero.
- Le capsule rigide di Zonegran da 100 mg hanno corpo opaco bianco e testa opaca rossa, con impresso "ZONEGRAN 100" in nero.

Le capsule rigide di Zonegran sono confezionate in blister, forniti in confezioni contenenti:

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

È possibile che non tutte le confezioni siano disponibili.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Amdipharm Limited  
3 Burlington Road,  
Dublin 4, D04 RD68,  
Irlanda  
e-mail: medicalinformation@advanzpharma.com

#### **Produttore**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Germania

SKYEPHARMA PRODUCTION S.A.S.  
Zone Industrielle Chesnes Ouest,  
55 rue du Montmurier,  
SAINT QUENTIN FALLAVIER,  
38070, FRANCIA

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

Amdipharm Limited  
Tél/Tel: +32 (0)28 088 620

#### **България**

Amdipharm Limited  
Тел.: +44 (0) 208 588 9131

#### **Česká republika**

Amdipharm Limited  
Tel: +44 (0) 208 588 9131

#### **Danmark**

Amdipharm Limited  
Tlf: +44 (0) 208 588 9131

#### **Lietuva**

Amdipharm Limited  
Tel: +44 (0) 208 588 9131

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Amdipharm Limited  
Tél/Tel: +44 (0) 208 588 9131

#### **Magyarország**

Amdipharm Limited  
Tel: +44 (0) 208 588 9131

#### **Malta**

Amdipharm Limited  
+44 (0) 208 588 9131

**Deutschland**

Amdipharm Limited  
Tel: +49 (0) 800 1840 212

**Eesti**

Amdipharm Limited  
Tel: +44 (0) 208 588 9131

**Ελλάδα**

Amdipharm Limited  
Τηλ: +44 (0) 208 588 9131

**España**

Ferrer Internacional, S.A.  
Tel: +34 93 600 37 00

**France**

CENTRE SPECIALITES  
PHARMACEUTIQUES  
Tél: 01.47.04.80.46

**Hrvatska**

Amdipharm Limited  
Tel: +44 (0) 208 588 9131

**Ireland**

Amdipharm Limited  
Tel: +44 (0) 208 588 9131

**Ísland**

Amdipharm Limited  
Sími: +44 (0) 208 588 9131

**Italia**

Amdipharm Limited  
Tel: +39 02 600 630 37

**Κύπρος**

Amdipharm Limited  
Τηλ: +44 (0) 208 588 9131

**Latvija**

Amdipharm Limited  
Tel: +44 (0) 208 588 9131

**Nederland**

Amdipharm Limited  
Tel: +31 (0) 208 08 3206

**Norge**

Amdipharm Limited  
Tlf: +44 (0) 208 588 9131

**Österreich**

Amdipharm Limited  
Tel: +43 (0) 800 298 022

**Polska**

Amdipharm Limited  
Tel: +44 (0) 208 588 9131

**Portugal**

Amdipharm Limited  
Tel: +44 (0) 208 588 9131

**România**

Amdipharm Limited  
Tel: +44 (0) 208 588 9131

**Slovenija**

Amdipharm Limited  
Tel: +44 (0) 208 588 9131

**Slovenská republika**

Amdipharm Limited  
Tel.: +44 (0) 208 588 9131

**Suomi/Finland**

Amdipharm Limited  
Puh/Tel: +44 (0) 208 588 9131

**Sverige**

Amdipharm Limited  
Tel: +46 (0)8 408 38 440

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Amdipharm Limited  
Tel: +44 (0) 208 588 9131

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

#### **Allegato IV**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio**

## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC) per zonisamide, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (Committee for Human Medicinal Products, CHMP) sono le seguenti:

“Uso in gravidanza” è un importante rischio potenziale per zonisamide. Zonisamide non deve essere usato durante la gravidanza o nelle donne in età fertile che non utilizzano una contraccezione efficace a meno che non sia chiaramente necessario e solo se si ritiene che i potenziali benefici giustifichino il rischio per il feto. I dati clinici sui rischi potenziali di malformazione congenita e disturbi del neurosviluppo associati con l’uso di zonisamide durante la gravidanza sono molto limitati e questi rischi restano non noti. Le attuali informazioni sul prodotto indicano che il rischio potenziale dell’uso di zonisamide durante la gravidanza nella donna non è noto, tuttavia non fanno specifico riferimento ai rischi di malformazioni congenite e disturbi del neurosviluppo. Si ritiene che le informazioni sul prodotto debbano riflettere chiaramente la conoscenza scientifica attualmente disponibile in relazione a questi rischi potenziali, per garantire che gli operatori sanitari e le pazienti siano adeguatamente informati di quanto è noto sui rischi associati con l’uso durante la gravidanza. Inoltre, le misure di minimizzazione del rischio in relazione all’uso nelle donne in età fertile e in gravidanza illustrate nelle informazioni sul prodotto necessitano di modifiche. Notando il requisito per le donne in età fertile di utilizzare una contraccezione efficace durante tutto il trattamento e le incertezze sui rischi per il feto associati all’uso in gravidanza, si deve considerare un test di gravidanza prima dell’inizio del trattamento per escludere la gravidanza, come raccomandato per altri medicinali antiepilettici. Inoltre, le informazioni sul prodotto devono riflettere chiaramente il fatto che la rivalutazione della terapia antiepilettica debba avvenire prima del concepimento e prima che la contraccezione venga interrotta, mentre la necessità di urgente revisione da parte del medico della paziente in caso di gravidanza sospetta o confermata deve essere riflesso chiaramente nelle informazioni sul prodotto. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali a base di zonisamide devono essere modificate di conseguenza.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

### **Motivazioni per la variazione dei termini <dell’autorizzazione> <delle autorizzazioni> all’immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche su zonisamide il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio <del medicinale contenente > <dei medicinali contenenti> zonisamide sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini <dell’autorizzazione> <delle autorizzazioni> all’immissione in commercio.