

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zonegran 25 mg cápsulas

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada cápsula contém 25 mg de zonisamida.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 0,75 mg de óleo vegetal hidrogenado (de soja).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Cápsula.

Corpo branco opaco e cabeça branca opaca impressa com “ZONEGRAN 25” a preto.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Zonegran é indicado como:

- monoterapia no tratamento de crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária, em doentes adultos com diagnóstico recente de epilepsia (ver secção 5.1);
- terapêutica adjuvante no tratamento de crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária, em adultos, adolescentes e crianças com 6 anos de idade ou mais.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia - adultos

##### *Aumento gradual da dose e manutenção*

Zonegran pode ser tomado em monoterapia ou adicionado à terapêutica existente, em adultos. A dose deve ser titulada com base no efeito clínico. As doses recomendadas para o aumento gradual e manutenção encontram-se na Tabela 1. Alguns doentes, especialmente aqueles que não estão a tomar agentes indutores da CYP3A4, podem responder a doses mais baixas.

##### *Suspensão do tratamento*

Quando for necessário suspender o tratamento com Zonegran, este deve ser retirado de forma gradual (ver secção 4.4). Em estudos clínicos com doentes adultos, foram utilizadas reduções da dose de 100 mg em intervalos semanais com o ajuste concomitante das doses dos outros medicamentos antiepiléticos (quando necessário).

**Tabela 1 Adultos – aumento gradual da dose e regime de manutenção recomendados**

Regime de tratamento	Fase de titulação			Dose de manutenção habitual
	Semana 1 + 2	Semana 3 + 4	Semana 5 + 6	
Monoterapia – Doentes adultos com diagnóstico recente	100 mg/dia (uma vez por dia)	200 mg/dia (uma vez por dia)	300 mg/dia (uma vez por dia)	300 mg por dia (uma vez por dia). Caso seja necessária uma dose mais elevada, aumentar em intervalos de duas semanas com incrementos de 100 mg até a um máximo de 500 mg.
Terapêutica adjuvante - com agentes indutores da CYP3A4 (ver secção 4.5)	Semana 1	Semana 2	Semanas 3 a 5	300 a 500 mg por dia (uma vez por dia ou em duas doses divididas).
	50 mg/dia (em duas doses divididas)	100 mg/dia (em duas doses divididas)	Aumentar em intervalos semanais com incrementos de 100 mg	
- sem agentes indutores da CYP3A4 ou na presença de compromisso renal ou hepático	Semana 1 + 2	Semana 3 + 4	Semana 5 a 10	300 a 500 mg por dia (uma vez por dia ou em duas doses divididas). Alguns doentes podem responder a doses mais baixas.
	50 mg/dia (em duas doses divididas)	100 mg/dia (em duas doses divididas)	Aumentar em intervalos de duas semanas com incrementos de 100 mg	

Recomendações posológicas gerais para Zonegran em populações especiais de doentesPopulação pediátrica (com 6 anos de idade ou mais)*Aumento gradual da dose e manutenção*

Zonegran deve ser adicionado à terapêutica existente para doentes pediátricos com 6 anos de idade ou mais. A dose deve ser titulada com base no efeito clínico. As doses recomendadas para o aumento gradual e manutenção encontram-se na Tabela 2. Alguns doentes, especialmente aqueles que não estão a tomar agentes indutores da CYP3A4, podem responder a doses mais baixas.

Os médicos devem chamar a atenção dos doentes pediátricos e dos seus pais/prestadores de cuidados para a Caixa de Alerta do Doente (no folheto informativo) sobre a prevenção de golpes de calor (ver secção 4.4: População pediátrica).

**Tabela 2 População pediátrica (com 6 anos de idade ou mais) – aumento gradual da dose e regime de manutenção recomendados**

Regime de tratamento	Fase de titulação		Dose de manutenção habitual	
	Semana 1	Semanas 2 a 8	Doentes com 20 a 55 kg <sup>a</sup> de peso	Doentes com > 55 kg de peso
Terapêutica adjuvante - com agentes indutores da CYP3A4 (ver secção 4.5)	1 mg/kg/dia (uma vez por dia)	Aumento em <b>intervalos semanais</b> com incrementos de 1 mg/kg	6 a 8 mg/kg/dia (uma vez por dia)	300 - 500 mg/dia (uma vez por dia)
	- sem agentes indutores da CYP3A4	<b>Semana 1 + 2</b> 1 mg/kg/dia (uma vez por dia)	<b>Semanas ≥ 3</b> Aumento em <b>intervalos de 2 em 2 semanas</b> com incrementos de 1 mg/kg	6 a 8 mg/kg/dia (uma vez por dia)

**Nota:**

- a. Para assegurar que se mantém uma dose terapêutica, deve monitorizar-se o peso da criança e a dose deve ser revista já que ocorrem alterações do peso até a um peso de 55 kg. O regime posológico é de 6-8 mg/kg/dia até a uma dose máxima de 500 mg/dia.

A segurança e eficácia de Zonegran em crianças com menos de 6 anos de idade ou com menos de 20 kg não foram ainda estabelecidas.

Os dados de estudos clínicos em doentes com um peso corporal inferior a 20 kg são limitados. Assim, as crianças com 6 anos de idade ou mais e com um peso corporal inferior a 20 kg devem ser tratadas com precaução.

Nem sempre é possível atingir com precisão a dose calculada com as dosagens das cápsulas de Zonegran disponíveis no mercado. Por conseguinte, nestes casos recomenda-se que a dose total de Zonegran seja arredondada para cima ou para baixo até se atingir a dose disponível mais próxima das dosagens das cápsulas de Zonegran disponíveis no mercado (25 mg, 50 mg e 100 mg).

*Suspensão do tratamento*

Quando se pretende descontinuar o tratamento com Zonegran, isto deve ser feito gradualmente (ver secção 4.4). Em estudos clínicos com doentes pediátricos, a titulação decrescente foi completada com reduções da dose em intervalos semanais, com incrementos de cerca de 2 mg/kg (i.e. de acordo com o esquema da Tabela 3).

**Tabela 3 População pediátrica (6 anos de idade ou mais) – esquema de titulação decrescente da dose recomendado**

Peso	Diminuir em intervalos semanais com incrementos de:
20 – 28 kg	25 a 50 mg/dia*
29 – 41 kg	50 a 75 mg/dia*
42 – 55 kg	100 mg/dia*
>55 kg	100 mg/dia*

**Nota:**

- \* Todas as doses são uma vez por dia.

### Idosos

Deve ter-se precaução ao iniciar-se o tratamento em doentes idosos, uma vez que a informação existente sobre a utilização de Zonegran nestes doentes é limitada. Os médicos prescritores devem também ter em consideração o perfil de segurança de Zonegran (ver secção 4.8).

### Doentes com compromisso renal

É necessário ter-se precaução ao tratarem-se doentes com compromisso renal, uma vez que a informação existente sobre a utilização de Zonegran nestes doentes é limitada, podendo ser necessária uma titulação mais lenta do medicamento. Uma vez que a zonisamida e os seus metabolitos são excretados por via renal, o fármaco deve ser descontinuado em doentes que desenvolvam falência renal aguda ou naqueles em que se observe um aumento sustido e clinicamente significativo da creatinina sérica.

Em indivíduos com compromisso renal, a depuração renal de doses únicas de zonisamida demonstrou estar positivamente correlacionada com a depuração da creatinina. A AUC plasmática da zonisamida aumentou 35% em indivíduos com uma depuração da creatinina < 20 ml/min.

### Doentes com compromisso hepático

A utilização em doentes com compromisso hepático não foi estudada. Deste modo, a utilização em doentes com compromisso hepático grave não é recomendada. Deve ter-se precaução ao tratarem-se doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, podendo ser necessária uma titulação mais lenta de Zonegran.

### Modo de administração

As cápsulas de Zonegran destinam-se a ser utilizadas por via oral.

### Efeito dos alimentos

Zonegran pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou às sulfonamidas.

Zonegran contém óleo vegetal hidrogenado (de soja). Os doentes não podem tomar este medicamento se forem alérgicos ao amendoim ou à soja.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Erupção cutânea não explicada

<b>Ocorrem casos graves de erupção cutânea associados à terapêutica com Zonegran, incluindo casos de síndrome de Stevens-Johnson.</b>
---

Deve ser considerada a descontinuação do tratamento com Zonegran em doentes que desenvolvam erupção cutânea sem qualquer outra explicação aparente. Todos os doentes que desenvolvam erupção cutânea durante a terapêutica com Zonegran devem ser monitorizados de perto, com um cuidado especial para os que estiverem a receber medicação antiepilética concomitante que possa, de forma independente, induzir o aparecimento de erupção cutânea.

### Crises durante a suspensão

De acordo com a prática clínica corrente, a descontinuação de Zonegran em doentes epiléticos deve ser realizada por redução gradual da dose, por forma a reduzir a possibilidade de ocorrência de crises durante a suspensão do fármaco. Não existem dados suficientes relativamente à retirada de medicamentos antiepiléticos concomitantes uma vez atingido o controlo das crises com Zonegran na situação de terapêutica coadjuvante, por forma a obter uma monoterapia com Zonegran. Deste modo, a suspensão de medicamentos antiepiléticos concomitantemente administrados deve ser realizada com precaução.

### Reações à sulfonamida

Zonegran é um derivado do benzisoxazol que contém um grupo sulfonamida. As reações adversas graves de base imunológica que estão associadas a medicamentos contendo um grupo sulfonamida incluem erupção cutânea, reações alérgicas e perturbações hematológicas graves incluindo anemia aplástica, as quais, em casos muito raros, podem ser fatais.

Foram notificados casos de agranulocitose, trombocitopenia, leucopenia, anemia aplástica, pancitopenia e leucocitose. Não existe informação adequada para avaliar a relação, caso exista, entre a dose e a duração do tratamento e estes acontecimentos.

### Miopia aguda e glaucoma secundário de ângulo fechado

Foi notificada uma síndrome que consiste em miopia aguda associada a glaucoma secundário de ângulo fechado em doentes adultos e pediátricos a receberem zonisamida. Os sintomas incluem um aparecimento agudo de diminuição da acuidade visual e/ou dor ocular. Os achados oftalmológicos podem incluir miopia, atalampia, hiperemia (vermelhidão) ocular e aumento da pressão intraocular. Esta síndrome pode estar associada a efusão supraciliar resultando em deslocamento anterior do cristalino e da íris, com glaucoma secundário de ângulo fechado. Os sintomas podem ocorrer no período de umas horas a semanas após o início da terapêutica. O tratamento inclui a descontinuação da zonisamida, o mais rapidamente possível, de acordo com o critério do médico assistente, e medidas apropriadas para reduzir a pressão intraocular. A elevação da pressão intraocular de qualquer etiologia, se não tratada, pode levar a sequelas graves, incluindo a perda permanente da visão. Deve proceder-se com precaução ao tratar doentes com antecedentes de afeções oculares com zonisamida.

### Ideação e comportamento suicida

Foram notificados casos de ideação e comportamento suicida em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos, em várias indicações terapêuticas. Uma meta-análise de ensaios aleatorizados, controlados com placebo, com medicamentos antiepiléticos, mostrou também um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. Não se conhece ainda o mecanismo que explica este risco e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um aumento do risco para o Zonegran.

Por conseguinte, os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de ideação e comportamentos suicidas, devendo ser considerada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e os prestadores de cuidados aos doentes) devem ser aconselhados a procurar aconselhamento médico caso surjam sinais de ideação e comportamento suicida.

### Cálculos renais

Alguns doentes, especialmente aqueles com uma predisposição para nefrolitíase, podem ter um risco aumentado para a formação de cálculos renais e para sinais e sintomas associados, tais como, cólica renal, dores renais ou dores nos flancos. A nefrolitíase pode levar a lesão renal crónica. Os fatores de risco da nefrolitíase incluem formação anterior de cálculos, antecedentes familiares de nefrolitíase e hipercaleiúria. Nenhum destes fatores de risco permite prever com fiabilidade a formação de cálculos durante o tratamento com zonisamida. Adicionalmente, doentes a tomar outras medicações associadas a nefrolitíase podem estar sujeitos a um risco aumentado. Um aumento da ingestão de fluidos e da

excreção de urina pode ajudar a reduzir o risco de formação de cálculos, particularmente nos doentes que apresentam fatores de risco nesse sentido.

### Acidose metabólica

O tratamento com Zonegran está associado a acidose metabólica hiperclorémica, sem hiato aniônico, (ou seja, redução no bicarbonato sérico abaixo do intervalo normal de referência na ausência de alcalose respiratória crónica). Esta acidose metabólica é provocada pela perda de bicarbonato renal devido ao efeito inibitório da zonisamida sobre a anidrase carbónica. Este desequilíbrio eletrolítico foi observado com a utilização de Zonegran em ensaios clínicos controlados por placebo e na vigilância pós-comercialização. De uma forma geral, a acidose metabólica induzida pela zonisamida ocorre na fase inicial do tratamento apesar de poderem ocorrer casos em qualquer altura durante o tratamento. A redução dos níveis de bicarbonato é geralmente pequena a moderada (diminuição média de aproximadamente 3,5 mEq/l com doses diárias de 300 mg em adultos). Em casos raros os doentes podem ter diminuições mais pronunciadas. As afeções ou terapêuticas que predispõem para a acidose (tais como patologia renal, doença respiratória grave, estado de mal epilético, diarreia, cirurgia, dieta cetogénica ou medicamentos) podem ter um efeito aditivo relativamente aos efeitos de redução do bicarbonato da zonisamida.

O risco de indução de acidose metabólica pela zonisamida parece ser mais frequente e grave em doentes jovens. Deve ser realizada uma avaliação e monitorização apropriada dos níveis séricos de bicarbonato em doentes medicados com zonisamida que apresentem afeções subjacentes que possam aumentar o risco de acidose, em doentes que apresentem um risco aumentado de consequências adversas de acidose metabólica, e em doentes com sintomas sugestivos de acidose metabólica. Caso a acidose metabólica se venha a manifestar e persistir, deve ponderar-se a redução da dose ou a interrupção do tratamento com Zonegran (com descontinuação ou redução gradual da dose terapêutica) uma vez que poderá desenvolver-se osteopenia.

Caso a decisão tomada seja a de continuar a terapêutica com Zonegran na presença de uma acidose persistente, deve ser considerado o tratamento alcalino.

A acidose metabólica tem potencial para causar hiperamonemia, que tem sido notificada com ou sem encefalopatia durante o tratamento com zonisamida. O risco de hiperamonemia pode aumentar em doentes que tomam outros medicamentos em simultâneo que podem causar hiperamonemia (por exemplo, valproato) ou que têm uma perturbação subjacente do ciclo da ureia ou uma atividade mitocondrial hepática reduzida. Em doentes que desenvolvem letargia ou alterações do estado mental inexplicáveis durante o tratamento com zonisamida, recomenda-se considerar a encefalopatia hiperamonémica e medir os níveis de amónia.

Zonegran deve ser utilizado com precaução em doentes adultos que estejam a ser tratados em simultâneo com inibidores da anidrase carbónica como, por exemplo, o topiramato ou a acetazolamida, uma vez não existem dados suficientes para que possa ser excluída uma interação farmacodinâmica (ver também secção 4.4 População pediátrica e secção 4.5).

### Golpe de calor

Foram notificados casos de diminuição da sudorese e de temperatura corporal elevada, principalmente em doentes pediátricos (ver secção 4.4 População pediátrica para obter a advertência completa). Deve ter-se precaução em adultos quando Zonegran é receitado com outros medicamentos que predispõem os doentes para distúrbios relacionados com o calor; estes incluem inibidores da anidrase carbónica e medicamentos com atividade anticolinérgica (ver também secção 4.4 População pediátrica).

### Pancreatite

Em doentes a tomar Zonegran que desenvolvam sinais clínicos e sintomas de pancreatite, recomenda-se a monitorização dos níveis da lipase pancreática e da amilase. Caso a pancreatite seja evidente, na ausência de qualquer outra causa óbvia, recomenda-se que seja tida em consideração a descontinuação de Zonegran e que se inicie um tratamento apropriado.

## Rabdomiólise

Em doentes a tomar Zonegran que desenvolvam situações graves de dores musculares e/ou de fraqueza, independentemente da presença ou da ausência de febre, recomenda-se a avaliação dos marcadores de danos musculares, incluindo os níveis séricos da creatina-fosfocinase e da aldolase. Caso estejam elevados, na ausência de outras causas óbvias, tais como trauma ou crises de grande mal epilético, recomenda-se que seja tida em consideração a descontinuação de Zonegran e que se inicie um tratamento apropriado.

## Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar terão de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Zonegran e durante um mês após a suspensão do tratamento (ver secção 4.6). O Zonegran não poderá ser usado em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar um método contraceptivo eficaz, exceto se claramente necessário e apenas se o potencial benefício justificar o risco para o feto. Mulheres em tratamento com zonisamida com potencial para engravidar deverão ter aconselhamento por parte de um especialista médico. A mulher deve estar devidamente informada e compreender os possíveis efeitos do Zonegran no feto e estes riscos deverão ser discutidos com a paciente, por oposição aos benefícios, antes de iniciar o tratamento. Antes de iniciar o tratamento com Zonegran numa mulher com potencial para engravidar, deve ser considerado efetuar um teste de gravidez. Mulheres que estejam a planear ficarem grávidas deverão consultar os seus especialistas de forma a reavaliar o tratamento com Zonegran e considerar outras opções terapêuticas antes da conceção e antes de descontinuar a contraceção. Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a contactar imediatamente o seu médico caso engravidem ou se pensam estar grávidas e estão a tomar Zonegran. Os médicos que estejam a tratar pacientes com Zonegran deverão assegurar que essas pacientes estão totalmente informadas quanto à necessidade de utilizar um método contraceptivo eficaz e apropriada e devem usar a sua perceção clínica para avaliar se os contraceptivos orais ou as doses dos componentes dos contraceptivos orais são apropriados, tendo em conta a situação clínica individual dos pacientes.

## Peso corporal

Zonegran pode provocar perda de peso. Pode considerar-se a utilização de um suplemento dietético ou um aumento da ingestão de alimentos caso o doente esteja a perder peso ou se encontre abaixo do peso normal enquanto estiver a tomar esta medicação. Caso ocorra uma perda substancial de peso não desejada, deve considerar-se a descontinuação de Zonegran. A perda de peso é potencialmente mais grave em crianças (ver secção 4.4 População pediátrica).

## População pediátrica

As advertências e precauções mencionadas acima são também aplicáveis a doentes adolescentes e pediátricos. As advertências e precauções mencionadas abaixo são mais relevantes nos doentes adolescentes e pediátricos.

### *Golpe de calor e desidratação*

#### Prevenção de golpe de calor e desidratação nas crianças

Zonegran pode fazer com que as crianças transpirem menos e sobreaqueçam e se a criança não for tratada, isto pode levar a lesão cerebral e morte. As crianças apresentam um maior risco, especialmente nos dias quentes.

Quando uma criança está a tomar Zonegran:

- A criança deve manter-se fresca, especialmente nos dias quentes
- A criança deve evitar fazer exercício excessivo, especialmente em dias quentes
- A criança deve beber bastante água fria
- A criança não deve tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

inibidores da anidrase carbónica (como o topiramato e a acetazolamida) e agentes anticolinérgicos (como a clomipramina, hidroxizina, difenidramina, haloperidol, imipramina e oxibutinina).

**SE QUALQUER UMA DAS SEGUINTE SITUAÇÕES OCORRER, A CRIANÇA PRECISA DE CUIDADOS MÉDICOS URGENTES:**

A pele fica muito quente com pouca ou nenhuma sudação, ou a criança fica confusa ou tem câibras musculares, ou o batimento cardíaco ou a respiração da criança tornam-se rápidos.

- Leve a criança para um local fresco e sombrio
- Mantenha a pele da criança fresca com água
- Dê água fria à criança para beber

Foram referidos casos de redução da sudação e elevação da temperatura corporal, principalmente em doentes pediátricos. Foi diagnosticado golpe de calor com necessidade de tratamento hospitalar em alguns casos. Foi referido golpe de calor com necessidade de tratamento hospitalar que levou a morte. A maior parte dos relatos ocorreu durante períodos de tempo quente. Os médicos devem falar com os doentes e com os seus prestadores de cuidados sobre a potencial gravidade do golpe de calor, as situações nas quais poderá surgir, assim como a ação a tomar em caso de haver quaisquer sinais ou sintomas. Os doentes ou os seus prestadores de cuidados devem ser avisados de que deverão ter o cuidado de manterem a hidratação e evitar exposição a temperaturas excessivas e exercício físico vigoroso, dependendo do estado do doente. Os prescritores devem chamar a atenção dos doentes pediátricos e dos seus pais/prestadores de cuidados para os conselhos no folheto informativo sobre a prevenção do golpe de calor e sobreaquecimento nas crianças, conforme descrito. No caso de sinais ou sintomas de desidratação, oligohidrose ou temperatura corporal elevada, deve considerar-se a descontinuação de Zonegran.

Zonegran não deve ser utilizado como comedição em doentes pediátricos com outros medicamentos que predisõem os doentes a distúrbios relacionados com o calor; estes incluem inibidores da anidrase carbónica e medicamentos com atividade anticolinérgica.

*Peso corporal*

A perda de peso, com a conseqüente deterioração do estado geral e o incumprimento da toma da medicação antiepiléptica foi relacionada com um desfecho fatal (ver secção 4.8). Zonegran não é recomendado em doentes pediátricos com baixo peso (definição de acordo com as categorias do IMC ajustado em função da idade da OMS) ou com diminuição do apetite.

A incidência de diminuição do peso corporal é consistente em todos os grupos etários (ver secção 4.8); contudo, dada a gravidade potencial da perda de peso em crianças, o peso deve ser monitorizado nesta população. Deve considerar-se um suplemento alimentar ou o aumento da ingestão de alimentos se o doente não ganhar peso de acordo com as tabelas de crescimento, caso contrário deve descontinuar-se o Zonegran.

Os dados de estudos clínicos em doentes com um peso corporal inferior a 20 kg são limitados. Como tal, as crianças com 6 anos de idade ou mais, com um peso corporal inferior a 20 kg, devem ser tratadas com precaução. Desconhece-se o efeito a longo prazo da perda de peso no crescimento e desenvolvimento na população pediátrica.

*Acidose metabólica*

O risco de acidose metabólica induzida pela zonisamida parece ser mais frequente e grave nos doentes pediátricos e adolescentes. Deve efetuar-se uma avaliação e monitorização apropriada dos níveis séricos de bicarbonato nesta população (ver secção 4.4 – Acidose metabólica para obter a advertência completa; ver secção 4.8 para ver a incidência de bicarbonato baixo). Desconhece-se o efeito a longo prazo dos níveis baixos de bicarbonato no crescimento e desenvolvimento.

Zonegran não deve ser utilizado como comedição nos doentes pediátricos com outros inibidores da anidrase carbónica, tais como o topiramato e a acetazolamida (ver secção 4.5).

### *Cálculos renais*

Ocorreram cálculos renais em doentes pediátricos (ver secção 4.4. Cálculos renais para obter a advertência completa). Alguns doentes, em especial aqueles com uma predisposição para nefrolitíase, podem ter um risco aumentado de formação de cálculos renais e sinais e sintomas associados, tais como cólica renal, dor renal ou dores nos flancos. A nefrolitíase pode levar a lesão renal crónica. Os fatores de risco de nefrolitíase incluem formação anterior de cálculos, antecedentes familiares de nefrolitíase e hipercaleiúria. Nenhum destes fatores de risco permite prever com fiabilidade a formação de cálculos durante o tratamento com zonisamida.

O aumento da ingestão de líquidos e do débito urinário pode ajudar a reduzir o risco de formação de cálculos, em particular naqueles com fatores de risco que predispõem para tal. Deve efetuar-se uma monitorização por ecografia renal, de acordo com o critério do médico. No caso de se detetarem cálculos renais, deve descontinuar-se o Zonegran.

### *Disfunção hepática*

Ocorreram níveis elevados dos parâmetros hepatobiliares, tais como a alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama-glutamilttransferase (GGT) e bilirrubina em doentes pediátricos e adolescentes, sem qualquer padrão consistente nas observações dos valores acima do limite superior normal. Contudo, no caso de se suspeitar de um acontecimento hepático, deve avaliar-se a função hepática e considerar-se a descontinuação de Zonegran.

### *Cognição*

A alteração cognitiva em doentes afetados por epilepsia foi associada à patologia subjacente e/ou à administração de tratamento antiepilético. Num estudo de zonisamida controlado com placebo, conduzido em doentes pediátricos e adolescentes, a proporção de doentes com cognição alterada foi numericamente superior no grupo da zonisamida, em comparação com o grupo do placebo.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### *Efeito de Zonegran nas enzimas do citocromo P450*

Estudos *in vitro* utilizando microsomas hepáticos humanos demonstraram pouca ou nenhuma inibição (< 25%) das isoenzimas do citocromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4 para níveis de zonisamida aproximadamente duas vezes superiores ou mais relativamente às concentrações séricas clinicamente relevantes de zonisamida livre. Deste modo, não é de se esperar que Zonegran afete a farmacocinética de outros medicamentos por intermédio de mecanismos mediados pelo citocromo P450, tal como demonstrado *in vivo* para a carbamazepina, fenitoína, etinilestradiol e desipramina.

### *Potencial de Zonegran para afetar outros medicamentos*

#### *Medicamentos antiepiléticos*

Em doentes epiléticos, a dosagem em estado estacionário com Zonegran não resultou em qualquer efeito farmacocinético clinicamente relevante sobre a carbamazepina, a lamotrigina, a fenitoína ou o valproato de sódio.

#### *Contraceptivos orais*

Em estudos clínicos com voluntárias saudáveis, a dosagem em estado estacionário com Zonegran não afetou as concentrações séricas de etinilestradiol ou de noretisterona num contraceptivo oral combinado.

#### *Inibidores da anidrase carbónica*

Zonegran deve ser utilizado com precaução em doentes adultos que estejam a ser tratados simultaneamente com inibidores da anidrase carbónica, tais como o topiramato e a acetazolamida, uma vez que não existem dados suficientes para que possa ser excluída uma possível interação farmacodinâmica (ver secção 4.4).

Zonegran não deve ser utilizado como comedicação em doentes pediátricos com outros inibidores da anidrase carbônica, tais como o topiramato e a acetazolamida (ver secção 4.4 População pediátrica).

#### *Substratos da glicoproteína-P (P-gp)*

Um estudo *in vitro* demonstrou que a zonisamida é um inibidor fraco da P-gp (MDR1) com um IC<sub>50</sub> de 267 µmol/l e que existe teoricamente a possibilidade de a zonisamida afetar a farmacocinética de substâncias que sejam substratos da P-gp. Aconselha-se cuidado no início e na descontinuação do tratamento com zonisamida, bem como na alteração da sua dose em doentes que estejam também a ser tratados com medicamentos que sejam substratos da P-gp (por ex., digoxina, quinidina).

#### Potenciais interações medicamentosas que afetam o Zonegran

Em estudos clínicos, a coadministração de lamotrigina não aparentou ter qualquer efeito na farmacocinética da zonisamida. A conjugação de Zonegran com outros medicamentos suscetíveis de provocar urolitíase pode potenciar o risco de desenvolvimento de cálculos renais devendo evitar-se, deste modo, a administração concomitante destes medicamentos.

A zonisamida é parcialmente metabolizada pela CYP3A4 (clivagem redutora) e também pelas N-acetiltransferases com conjugação com o ácido glucurónico. Deste modo, as substâncias que podem induzir ou inibir estas enzimas podem afetar a farmacocinética da zonisamida:

- Indução enzimática: a exposição à zonisamida é mais baixa em doentes epiléticos a receber agentes indutores da CYP3A4 como a fenitoína, a carbamazepina e a fenobarbitona. É pouco provável que estes efeitos tenham significado clínico quando Zonegran é adicionado à terapêutica existente. No entanto, podem ocorrer alterações nas concentrações de zonisamida caso um antiepiléptico concomitante ou qualquer outro fármaco indutor da CYP3A4 seja retirado, introduzido ou tenha a sua dose alterada, podendo ser necessário ajustar a dose de Zonegran. A rifampicina é um potente indutor da CYP3A4. Caso seja necessária a coadministração, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado e a dose de Zonegran e de outros substratos da CYP3A4 deve ser ajustada, conforme necessário.
- Inibição da CYP3A4: com base em dados clínicos, os inibidores específicos e não específicos conhecidos da CYP3A4 não parecem ter qualquer efeito clinicamente relevante nos parâmetros de exposição farmacocinética da zonisamida. A dosagem em estado estacionário com cetoconazol (400 mg/dia) ou cimetidina (1200 mg/dia) não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética de uma dose única de zonisamida administrada a voluntários saudáveis. Deste modo, não devem ser necessárias modificações na dosagem de Zonegran quando este é coadministrado com inibidores conhecidos da CYP3A4.

#### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar terão de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Zonegran, e durante um mês após a suspensão do tratamento.

O Zonegran não poderá ser usado em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar um método contraceptivo eficaz, a menos que seja claramente necessário e apenas se o potencial benefício justificar o risco para o feto. Mulheres tratadas com zonisamida com potencial para engravidar deverão procurar aconselhamento médico por parte de um especialista. A mulher deve ser devidamente informada e compreender os possíveis efeitos da Zonegran no feto e estes riscos devem ser discutidos com a paciente em relação aos benefícios antes de iniciar o tratamento. Os testes de gravidez em mulheres com potencial para engravidar devem ser considerados antes de se iniciar o tratamento com zonisamida. Mulheres que estejam a planear ficarem grávidas deverão consultar os

seus especialistas de forma a reavaliar o tratamento com zonisamida e considerar outras opções terapêuticas antes da concepção e antes de descontinuar a contraceção.

Tal como acontece com todos os medicamentos antiepiléticos, deverá ser evitada a descontinuação súbita da zonisamida, pois poderá levar a ataques epiléticos por ressaca, os quais poderão ter consequências graves para a mulher e para o nascituro. O risco de defeitos congénitos é aumentado por um fator de 2 a 3 nos descendentes de mulheres tratadas com produtos antiepiléticos medicinais. Os reportados mais frequentemente são a fenda palatina, as malformações cardiovasculares e os defeitos no tubo neural. A terapêutica com antiepiléticos medicinais múltiplos poderá estar associada a um maior risco de malformações congénitas do que a monoterapêutica.

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Zonegran em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). No ser humano o potencial risco de malformações congénitas maiores e perturbações do desenvolvimento neurológico são desconhecidos.

Os dados de um estudo de registo sugerem um aumento na proporção de bebés nascidos com baixo peso no nascimento (BPN), pré-termo, ou pequenos para a sua idade gestacional (PIG). Estes aumentos são de 5% a 8% para BPN, de 8% a 10% para nascimento pré-termo e de 7% a 12% para PIG, todos em comparação com mães tratadas com monoterapêutica com lamotrigina.

O Zonegran não poderá ser usado durante a gravidez, a menos que seja claramente necessário e apenas se o potencial benefício justificar o risco para o feto. Se for prescrito Zonegran durante a gravidez, as doentes deverão estar totalmente informadas sobre os potenciais danos no feto e deverão usar a dose mínima eficaz, juntamente com uma monitorização cuidadosa.

### Amamentação

A zonisamida é excretada no leite humano; a concentração no leite é semelhante à do plasma materno. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Zonegran. Devido ao tempo de retenção corporal prolongado da zonisamida, a amamentação não poderá ser reiniciada até um mês após o final da terapêutica com Zonegran.

### Fertilidade

Não existem dados clínicos disponíveis sobre os efeitos de zonisamida na fertilidade humana. Estudos efetuados em animais demonstraram haver alterações nos parâmetros da fertilidade (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, tendo em conta que alguns doentes podem sentir sonolência ou dificuldade em concentrar-se, particularmente no início do tratamento ou após um aumento da dose, os doentes devem ser aconselhados a ter cuidado durante atividades que requeiram um elevado grau de atenção, por exemplo, a condução ou utilização de máquinas.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

Zonegran foi administrado a mais de 1.200 doentes em estudos clínicos, mais de 400 dos quais receberam Zonegran durante pelo menos 1 ano. Adicionalmente, existe uma extensa experiência pós-comercialização com a zonisamida no Japão desde 1989 e nos EUA desde 2000.

Deve notar-se que Zonegran é um derivado do benzisoxazol que contém um grupo sulfonamida. As reações adversas graves de base imunológica que estão associadas a medicamentos contendo um grupo sulfonamida incluem erupção cutânea, reações alérgicas e perturbações hematológicas graves, incluindo anemia aplástica, as quais, em casos muito raros, podem ser fatais (ver secção 4.4).

As reações adversas mais frequentes em estudos controlados de terapêutica adjuvante foram sonolência, tonturas e anorexia. As reações adversas mais frequentes num ensaio aleatorizado, controlado, em monoterapia, comparando a zonisamida com a carbamazepina de libertação prolongada foram: diminuição do bicarbonato, diminuição do apetite e diminuição do peso. A incidência de níveis anormalmente muito baixos de bicarbonato sérico (uma diminuição para menos de 17 mEq/l e de mais de 5 mEq/l) foi de 3,8%. A incidência de diminuições pronunciadas no peso de 20% ou mais foi de 0,7%.

#### Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas associadas ao Zonegran obtidas a partir dos estudos clínicos e da vigilância pós-comercialização encontram-se tabeladas abaixo. As frequências encontram-se organizadas de acordo com o seguinte esquema:

muito frequentes	≥ 1/10
frequentes	≥ 1/100, < 1/10
pouco frequentes	≥ 1/1.000, < 1/100
raras	≥ 1/10.000, < 1/1.000
muito raras	< 1/10.000
desconhecida	não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

**Tabela 4 Reações adversas associadas ao Zonegran obtidas a partir de estudos clínicos de uso adjuvante e na vigilância pós-comercialização**

<b>Classes de Sistemas de Órgãos (Terminologia MedDRA)</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Muito raras</b>
<b>Infeções e infestações</b>			Pneumonia Infeção do trato urinário	
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>		Equimose		Agranulocitose Anemia aplástica Leucocitose Leucopenia Linfoadenopatia Pancitopenia Trombocitopenia
<b>Doenças do sistema imunitário</b>		Hipersensibilidade		Síndrome de hipersensibilidade induzida por fármacos Erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistémicos
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	Anorexia		Hipocaliémia	Acidose metabólica Acidose tubular renal

<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b> (Terminologia MedDRA)	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco Frequentes</b>	<b>Muito raras</b>
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	Agitação Irritabilidade Estados de confusão Depressão	Labilidade afetiva Ansiedade Insónia Disfunção psicótica	Estado colérico Agressão Ideação suicida Tentativa de suicídio	Alucinação
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Ataxia Tonturas Deterioração da memória Sonolência	Bradifrenia Perturbações da atenção Nistagmo Parestesia Disfunção da fala Tremores	Convulsões	Amnésia Coma Crise epilética de grande mal Síndrome miasténica Síndrome neurolética maligna Estado de mal epilético
<b>Afeções oculares</b>	Diplopia			Glaucoma de ângulo fechado Dor ocular Miopia Visão turva Acuidade visual reduzida
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>				Dispneia Pneumonia de aspiração Afeção respiratória Pneumonite por hipersensibilidade
<b>Doenças gastrointestinais</b>		Dor abdominal Obstipação Diarreia Dispepsia Náuseas	Vómitos	Pancreatite
<b>Afeções hepatobiliares</b>			Colecistite Colelitíase	Danos hepatocelulares
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>		Erupção cutânea Prurido Alopecia		Anidrose Eritema multiforme Síndrome de Stevens-Johnson Necrólise epidérmica tóxica
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>				Rabdomiólise
<b>Doenças renais e urinárias</b>		Nefrolitíase	Cálculos urinários	Hidronefrose Falência renal Parâmetros urinários anormais

<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b> (Terminologia MedDRA)	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco Frequentes</b>	<b>Muito raras</b>
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		Fadiga Doença do tipo gripal Pirexia Edema periférico		
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	Diminuição do bicarbonato	Diminuição de peso		Aumento da creatina-fosfocinase sanguínea Aumento da creatinina sanguínea Aumento da ureia sanguínea Testes anormais da função hepática
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>				Golpe de calor

Adicionalmente, houve casos isolados de Morte Súbita Inexplicada em Doentes Epiléticos (SUDEP) a receber Zonegran.

**Tabela 5 Reações adversas num ensaio aleatorizado, controlado, em monoterapia, comparando zonisamida com carbamazepina de libertação prolongada**

<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b> (Terminologia MedDRA†)	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Raras</b>
<b>Infeções e infestações</b>			Infeção do trato urinário Pneumonia
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>			Leucopenia Trombocitopenia
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>		Diminuição do apetite	Hipocaliemia
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>		Agitação Depressão Insónia Instabilidade do humor Ansiedade	Estados de confusão Psicose aguda Agressão Ideação suicida Alucinação
<b>Doenças do sistema nervoso</b>		Ataxia Tonturas Deterioração da memória Sonolência Bradifrenia Perturbações da atenção Parestesia	Nistagmo Disfunção da fala Tremores Convulsões
<b>Afeções oculares</b>		Diplopia	

<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b> (Terminologia MedDRA†)	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Raras</b>
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>			Afeção respiratória
<b>Doenças gastrointestinais</b>		Obstipação Diarreia Dispepsia Náuseas Vômitos	Dor abdominal
<b>Afeções hepatobiliares</b>			Colecistite aguda
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>		Erupção cutânea	Prurido Equimoses
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		Fadiga Pirexia Irritabilidade	
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	Diminuição do bicarbonato	Diminuição de peso Aumento da creatina-fosfocinase sanguínea Aumento da alanina-aminotransferase Aumento da aspartato-aminotransferase	Testes urinários anormais

† MedDRA versão 13.1

#### Informação adicional relativamente a populações especiais:

##### *Idosos*

Uma análise agrupada de dados de segurança em 95 indivíduos idosos demonstrou uma frequência de notificação de edema periférico e prurido relativamente mais elevada em comparação com a população adulta.

A revisão dos dados pós-comercialização sugere que os doentes com idade igual ou superior a 65 anos referem uma frequência mais elevada dos seguintes acontecimentos, em relação à população em geral: Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e Síndrome de Hipersensibilidade Induzida por Fármacos (DIHS).

##### *População pediátrica*

O perfil de acontecimentos adversos da zonisamida em doentes pediátricos com 6 a 17 anos de idade, em estudos clínicos controlados com placebo, foi consistente com o perfil observado nos adultos. De entre 465 indivíduos da base de dados de segurança pediátrica (incluindo mais 67 indivíduos da fase de extensão do ensaio clínico controlado) houve 7 mortes (1,5%; 14,6/1.000 anos-pessoa): 2 casos de estado epilepticus, dos quais um esteve relacionado com perda de peso grave (10% em 3 meses) num indivíduo com baixo peso e subsequente incumprimento na toma da medicação; 1 caso de lesão da cabeça/hematoma e 4 mortes em indivíduos com défices neurológicos funcionais pré-existentes devido a várias causas (2 casos de sépsis induzida por pneumonia/falência orgânica, 1 SUDEP e 1 lesão na cabeça). Um total de 70,4% dos indivíduos pediátricos que receberam ZNS no estudo controlado ou na sua extensão sem ocultação tiveram pelo menos uma medição do bicarbonato relacionada com o tratamento abaixo de 22 mmol/l. A duração das medições baixas de bicarbonato também foi longa (mediana de 188 dias).

Uma análise dos dados de segurança combinados de 420 indivíduos pediátricos (183 indivíduos com 6 a 11 anos de idade e 237 indivíduos com 12 a 16 anos de idade, com uma duração média de exposição de aproximadamente 12 meses) demonstrou uma frequência relativamente superior de notificações de pneumonia, desidratação, diminuição da sudação, alteração dos testes da função hepática, otite média, faringite, sinusite e infeção do trato respiratório superior, tosse, epistaxe e rinite, dores abdominais, vômitos, erupção cutânea e eczema, e febre, em comparação com a população adulta (em particular em indivíduos com menos de 12 anos de idade) e uma baixa incidência de amnésia, aumento da creatinina, linfadenopatia e trombocitopenia. A incidência da diminuição do peso corporal de 10% ou

mais foi de 10,7% (ver secção 4.4). Em alguns casos de diminuição do peso, houve um atraso na transição para o estadio de Tanner seguinte, assim como da maturação óssea.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

### **4.9 Sobredosagem**

Ocorreram casos de sobredosagem acidental e intencional em adultos e doentes pediátricos. Em alguns casos, a sobredosagem foi assintomática, particularmente quando se procedeu prontamente a emese ou a lavagem gástrica. Em outros casos, a sobredosagem foi seguida de sintomas como sonolência, náuseas, gastrite, nistagmo, mioclonus, coma, bradicardia, função renal reduzida, hipotensão e depressão respiratória. Foi registada uma concentração plasmática muito elevada de 100,1 µg/ml de zonisamida aproximadamente 31 horas após um doente ter ingerido uma sobredosagem de Zonegran e clonazepam. O doente entrou em estado comatoso e sofreu depressão respiratória, no entanto recuperou a consciência cinco dias depois não tendo sofrido quaisquer sequelas.

#### Tratamento

Não estão disponíveis antídotos específicos para a sobredosagem com Zonegran. Após a suspeita de uma sobredosagem recente, o esvaziamento do estômago através de lavagem gástrica ou a indução de emese podem ser indicadas em conjunto com as precauções habituais para proteger as vias aéreas. Está indicada a utilização de cuidados gerais de suporte, incluindo a monitorização frequente dos sinais vitais e uma vigilância apertada. A zonisamida apresenta uma semivida de eliminação prolongada, portanto, os seus efeitos podem ser persistentes. Apesar de não ter sido formalmente estudada para o tratamento da sobredosagem, a hemodiálise reduziu as concentrações plasmáticas da zonisamida num doente com função renal diminuída, podendo ser considerada como um tratamento para a sobredosagem, se clinicamente indicado.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antiepiléticos, outros antiepiléticos, código ATC: N03AX15

A zonisamida é um derivado do benzisoxazol. É um medicamento antiepilético com uma fraca atividade *in vitro* para a anidrase carbónica. Quimicamente, não apresenta qualquer relação com outros medicamentos antiepiléticos.

#### Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da zonisamida não está completamente elucidado, no entanto esta parece atuar sobre os canais de sódio e de cálcio sensíveis à voltagem, interrompendo, desta forma, o disparo neuronal sincronizado, reduzindo assim o alastramento das descargas das crises e impedindo a atividade epiléptica subsequente. A zonisamida exerce também um efeito modulatório na inibição neuronal mediada pelo GABA.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A atividade anticonvulsivante da zonisamida foi avaliada numa variedade de modelos, em diversas espécies com crises epilépticas induzidas ou inatas, e a zonisamida parece agir como um antiepilético de largo espectro nestes modelos. A zonisamida previne crises máximas induzidas por eletrochoques e

restringe o alastramento das crises, incluindo a propagação das crises desde o córtex até às estruturas subcorticais para além de suprimir a atividade do foco epileptogénico. No entanto, ao contrário da fenitoína e da carbamazepina, a zonisamida atua preferencialmente nas crises que têm origem no córtex.

### Eficácia e segurança clínicas

#### Monoterapia em crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária

A eficácia da zonisamida como monoterapia foi estabelecida numa comparação de não-inferioridade com dupla ocultação, em grupos paralelos com a carbamazepina de libertação prolongada (PR) em 583 indivíduos adultos com crises epiléticas parciais recentemente diagnosticadas, com ou sem generalização secundária de crises tónico-clónicas. Os indivíduos foram aleatorizados para a carbamazepina e para zonisamida e receberam tratamento durante um período de até 24 meses, dependendo da resposta. Os indivíduos foram titulados para a dose alvo inicial de 600 mg de carbamazepina ou 300 mg de zonisamida. Os indivíduos que sofriam uma crise epilética eram titulados para a dose alvo seguinte, ou seja, 800 mg de carbamazepina ou 400 mg de zonisamida. Os indivíduos que sofriam outra crise epilética eram titulados para a dose alvo máxima de 1200 mg de carbamazepina ou 500 mg de zonisamida. Os indivíduos que se mantinham livres de crises epiléticas durante 26 semanas num nível de dose alvo continuavam nessa dose durante mais 26 semanas. Os principais resultados deste estudo estão apresentados na tabela abaixo:

**Tabela 6 Resultados de eficácia para o Estudo de Monoterapia 310**

	Zonisamida	Carbamazepina		
n (população ITT)	281	300		
<b>Seis meses sem crises epiléticas</b>			Dif.	IC <sub>95%</sub>
População PP*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% ; 3,1%
População ITT	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% ; 1,4%
≤ 4 crises durante 3 meses de linha de base	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% ; 3,7%
> 4 crises durante 3 meses de linha de base	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% ; 5,6%
<b>Doze meses sem crises epiléticas</b>				
População PP	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2% ; 1,5%
população ITT	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1% ; 0,7%
≤ 4 crises durante 3 meses de linha de base	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% ; 1,3%
> 4 crises durante 3 meses de linha de base	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% ; 17,4%

	Zonisamida	Carbamazepina		
n (população ITT)	281	300		
<b>Subtipo de crise epilética (6 meses sem crises epiléticas – população PP)</b>				
Totalmente parcial	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% ; 0,0%
Parcial simples	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% ; 14,7%
Parcial complexa	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% ; -5,9%
Todas as tónico-clónicas generalizadas	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% ; 6,0%
Tónico-clónicas secundárias	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% ; 7,1%
Tónico-clónicas generalizadas	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% ; 10,5%

PP = População Por Protocolo; ITT = População com Intenção de Tratar

\*Objetivo primário

Terapêutica adjuvante no tratamento de crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária em adultos

Em adultos, a eficácia de Zonegran foi demonstrada em 4 estudos com dupla ocultação, controlados por placebo, por períodos de até 24 semanas, tanto com uma como com duas administrações diárias da dose. Estes estudos demonstram que a redução mediana na frequência das crises epiléticas parciais está relacionada com a dose de Zonegran mantendo uma eficácia sustida para doses de 300-500 mg por dia.

População pediátrica

Terapêutica adjuvante no tratamento de convulsões parciais, com ou sem generalização secundária, em doentes adolescentes e pediátricos (com 6 anos de idade ou mais)

Em doentes pediátricos (com 6 anos de idade ou mais), a eficácia foi demonstrada com zonisamida num estudo em dupla ocultação, controlado com placebo, que incluiu 207 indivíduos e com uma duração de tratamento de até 24 semanas. Observou-se uma redução de 50% ou mais na frequência de convulsões em relação ao início do tratamento e durante o período de dose estável de 12 semanas, em 50% dos indivíduos tratados com zonisamida e em 31% dos doentes a fazerem placebo.

As questões de segurança específicas encontradas nos estudos pediátricos foram: diminuição do apetite e perda de peso, diminuição dos níveis de bicarbonato, aumento do risco de cálculos renais e desidratação. Todos estes efeitos, e especificamente a perda de peso, poderão ter implicações nefastas no crescimento e desenvolvimento e podem levar à deterioração do estado de saúde geral. No seu conjunto, os dados dos efeitos do crescimento e desenvolvimento a longo prazo são limitados.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A zonisamida é quase completamente absorvida após administração oral, atingindo geralmente concentrações séricas ou plasmáticas de pico no período de 2 a 5 horas após a administração da dose. O metabolismo de primeira passagem é considerado como sendo desprezível. A biodisponibilidade absoluta é estimada em cerca de 100%. A biodisponibilidade oral não é afetada pelos alimentos, apesar de as concentrações plasmáticas e séricas de pico poderem estar um pouco atrasadas.

Os valores da AUC e da  $C_{max}$  da zonisamida aumentaram de forma quase linear após uma dose única ao longo do intervalo de doses de 100 - 800 mg e após doses múltiplas ao longo do intervalo de doses de 100 - 400 mg uma vez por dia. O aumento dos valores no estado estacionário demonstrou ser ligeiramente maior do que seria de esperar de acordo com a dose, provavelmente devido à ligação saturável da zonisamida aos eritrócitos. O estado estacionário foi atingido em 13 dias. Ocorre uma acumulação ligeiramente superior à esperada relativamente à administração de uma dose única.

### Distribuição

A zonisamida encontra-se ligada às proteínas plasmáticas humanas em 40 - 50%, tendo estudos *in vitro* demonstrado que este valor permanece inalterado na presença de diversos medicamentos antiepiléticos (tal como, fenitoína, fenobarbitona, carbamazepina e valproato de sódio). O volume de distribuição aparente é de aproximadamente 1,1 - 1,7 l/kg em adultos indicando que a zonisamida é extensamente distribuída nos tecidos. A razão eritrócitos/plasma é de aproximadamente 15 para concentrações baixas e de cerca de 3 para concentrações mais elevadas.

### Biotransformação

A zonisamida é metabolizada principalmente por clivagem redutora do anel benzisoxazol do fármaco original pela CYP3A4 para formar 2-sulfamoilacetilfenol (SMAP) e também por N-acetilação. O fármaco original e o SMAP podem adicionalmente ser glucoridados. Os metabolitos, que não puderam ser detetados no plasma, são desprovidos de atividade anticonvulsivante. Não há qualquer evidência de que a zonisamida induz o seu próprio metabolismo.

### Eliminação

A depuração aparente da zonisamida no estado estacionário após a administração oral é de aproximadamente 0,70 l/h, sendo a sua semivida de eliminação terminal de cerca de 60 horas na ausência de indutores da CYP3A4. A semivida de eliminação demonstrou ser independente da dose não sendo afetada pela administração repetida. A flutuação nas concentrações séricas ou plasmáticas ao longo de um intervalo de dosagem é baixa (< 30%). A principal via de excreção dos metabolitos da zonisamida e do fármaco original é pela urina. A depuração renal da zonisamida inalterada é relativamente baixa (aproximadamente 3,5 ml/min), sendo cerca de 15 - 30% da dose eliminada na forma inalterada.

### Linearidade/não linearidade

A exposição à zonisamida aumenta com o tempo até se atingir o estado estacionário em aproximadamente 8 semanas. Para o mesmo nível de dose, indivíduos com um peso corporal total mais elevado parecem ter concentrações séricas em estado estacionário mais baixas, mas este efeito parece ser relativamente modesto. A idade ( $\geq 12$  anos) e o sexo, após ajuste para efeitos de peso corporal, não exercem qualquer efeito aparente na exposição à zonisamida em doentes epiléticos durante a dosagem em estado estacionário. Não há necessidade de ajuste da dose com nenhum dos medicamentos antiepiléticos, incluindo os indutores da CYP3A4.

### Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A zonisamida reduz a frequência média de convulsões de 28 dias e esta redução é proporcional (log-linear) à concentração média de zonisamida.

### *Grupos especiais de doentes*

*Indivíduos com compromisso renal:* a depuração renal de doses únicas de zonisamida encontrava-se positivamente correlacionada com a depuração da creatinina. A AUC plasmática da zonisamida aumentou 35% em indivíduos com uma depuração da creatinina < 20 ml/min (ver também secção 4.2.).

*Doentes com compromisso da função hepática:* a farmacocinética da zonisamida em doentes com compromisso da função hepática não foi adequadamente estudada.

*Idosos:* não foi observada qualquer diferença clinicamente significativa na farmacocinética entre doentes jovens (com 21-40 anos) e idosos (65-75 anos).

*Crianças e adolescentes (5-18 anos):* dados limitados indicam que a farmacocinética em crianças e adolescentes doseados até ao estado estacionário com 1, 7 ou 12 mg/kg por dia, em doses divididas, é semelhante à que foi observada em adultos, após ajuste dos dados para o peso corporal.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

As observações não registadas em estudos clínicos, mas observadas no cão para níveis de exposição semelhantes aos clinicamente utilizados, consistiram em alterações hepáticas (aumento de tamanho, descoloração castanho-escura, aumento ligeiro no tamanho dos hepatócitos com corpos lamelares concêntricos no citoplasma e vacuolação citoplasmática) associadas a um metabolismo aumentado.

A zonisamida não demonstrou ser genotóxica nem possuir qualquer potencial carcinogénico.

A zonisamida provocou malformações no desenvolvimento de ratinhos, ratos e cães e demonstrou ser embriofetal em macacos quando administrada durante o período de organogénese com dosagens de zonisamida e níveis plasmáticos maternos semelhantes ou inferiores aos níveis terapêuticos humanos.

Num estudo de toxicidade oral de dose repetida em ratos jovens, com níveis de exposição similares aos que foram observados em doentes pediátricos com a dose máxima recomendada, observaram-se diminuições do peso corporal e alterações da anatomia patológica renal e dos parâmetros da patologia clínica, assim como alterações comportamentais. As alterações da anatomia patológica renal e dos parâmetros da patologia clínica foram considerados como estando relacionados com a inibição da anidrase carbónica pela zonisamida. Os efeitos com este nível de dose foram reversíveis durante o período de recuperação. Com um nível de dose mais elevado (2-3 vezes superior à exposição sistémica em comparação com a exposição terapêutica) os efeitos na anatomia patológica renal foram mais graves e apenas parcialmente reversíveis. A maior parte dos efeitos adversos observados em ratos jovens foram similares aos que foram observados nos estudos de toxicidade de dose repetida com zonisamida em ratos adultos, mas observaram-se gotas de hialina tubulares renais e hiperplasia transitória nos estudos com ratos jovens apenas. Com este nível de dose mais elevado, os ratos jovens revelaram uma redução nos parâmetros de crescimento, de aprendizagem e de desenvolvimento. Estes efeitos foram considerados provavelmente relacionados com a diminuição do peso corporal e com os efeitos farmacológicos exagerados da zonisamida, com a dose máxima tolerada.

Observou-se uma redução do número de corpos lúteos e de locais de implantação em ratos com níveis de exposição equivalentes à dose terapêutica máxima em humanos; observaram-se ciclos de óvulos irregulares e um número reduzido de fetos vivos com níveis de exposição três vezes superiores.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina

Óleo vegetal hidrogenado (de soja)

Laurilsulfato de sódio

#### Invólucro da cápsula

Gelatina

Dióxido de titânio (E171)

Goma laca

Propilenoglicol  
Hidróxido de potássio  
Óxido de ferro preto (E172)

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

*Blisters* em PVC/PVDC/alumínio, embalagens de 14, 28, 56 e 84 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 10/03/2005  
Data da última renovação: 21/12/2009

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zonegran 50 mg cápsulas

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada cápsula contém 50 mg de zonisamida.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 1,5 mg de óleo vegetal hidrogenado (de soja).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Cápsula.

Corpo branco opaco e cabeça cinzenta opaca impressa com “ZONEGRAN 50” a preto.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Zonegran é indicado como:

- monoterapia no tratamento de crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária, em doentes adultos com diagnóstico recente de epilepsia (ver secção 5.1);
- terapêutica adjuvante no tratamento de crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária, em adultos, adolescentes e crianças com 6 anos de idade ou mais.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia - adultos

##### *Aumento gradual da dose e manutenção*

Zonegran pode ser tomado em monoterapia ou adicionado à terapêutica existente, em adultos. A dose deve ser titulada com base no efeito clínico. As doses recomendadas para o aumento gradual e manutenção encontram-se na Tabela 1. Alguns doentes, especialmente aqueles que não estão a tomar agentes indutores da CYP3A4, podem responder a doses mais baixas.

##### *Suspensão do tratamento*

Quando for necessário suspender o tratamento com Zonegran, este deve ser retirado de forma gradual (ver secção 4.4). Em estudos clínicos com doentes adultos, foram utilizadas reduções da dose de 100 mg em intervalos semanais com o ajuste concomitante das doses dos outros medicamentos antiepiléticos (quando necessário).

**Tabela 1 Adultos – aumento gradual da dose e regime de manutenção recomendados**

Regime de tratamento	Fase de titulação			Dose de manutenção habitual
	Semana 1 + 2	Semana 3 + 4	Semana 5 + 6	
Monoterapia – Doentes adultos com diagnóstico recente	100 mg/dia (uma vez por dia)	200 mg/dia (uma vez por dia)	300 mg/dia (uma vez por dia)	300 mg por dia (uma vez por dia). Caso seja necessária uma dose mais elevada, aumentar em intervalos de duas semanas com incrementos de 100 mg até a um máximo de 500 mg.
Terapêutica adjuvante - com agentes indutores da CYP3A4 (ver secção 4.5)	Semana 1	Semana 2	Semanas 3 a 5	300 a 500 mg por dia (uma vez por dia ou em duas doses divididas).
	50 mg/dia (em duas doses divididas)	100 mg/dia (em duas doses divididas)	Aumentar em intervalos semanais com incrementos de 100 mg	
- sem agentes indutores da CYP3A4 ou na presença de compromisso renal ou hepático	Semana 1 + 2	Semana 3 + 4	Semana 5 a 10	300 a 500 mg por dia (uma vez por dia ou em duas doses divididas). Alguns doentes podem responder a doses mais baixas.
	50 mg/dia (em duas doses divididas)	100 mg/dia (em duas doses divididas)	Aumentar em intervalos de duas semanas com incrementos de 100 mg	

Recomendações posológicas gerais para Zonegran em populações especiais de doentesPopulação pediátrica (com 6 anos de idade ou mais)*Aumento gradual da dose e manutenção*

Zonegran deve ser adicionado à terapêutica existente para doentes pediátricos com 6 anos de idade ou mais. A dose deve ser titulada com base no efeito clínico. As doses recomendadas para o aumento gradual e manutenção encontram-se na Tabela 2. Alguns doentes, especialmente aqueles que não estão a tomar agentes indutores da CYP3A4, podem responder a doses mais baixas.

Os médicos devem chamar a atenção dos doentes pediátricos e dos seus pais/prestadores de cuidados para a Caixa de Alerta do Doente (no folheto informativo) sobre a prevenção de golpes de calor (ver secção 4.4: População pediátrica).

**Tabela 2 População pediátrica (com 6 anos de idade ou mais) – aumento gradual da dose e regime de manutenção recomendados**

Regime de tratamento	Fase de titulação		Dose de manutenção habitual	
	Semana 1	Semanas 2 a 8	Doentes com 20 a 55 kg <sup>a</sup> de peso	Doentes com > 55 kg de peso
Terapêutica adjuvante - com agentes indutores da CYP3A4 (ver secção 4.5)	1 mg/kg/dia (uma vez por dia)	Aumento em <b>intervalos semanais</b> com incrementos de 1 mg/kg	6 a 8 mg/kg/dia (uma vez por dia)	300 - 500 mg/dia (uma vez por dia)
	- sem agentes indutores da CYP3A4	<b>Semana 1 + 2</b> 1 mg/kg/dia (uma vez por dia)	<b>Semanas ≥ 3</b> Aumento em <b>intervalos de 2 em 2 semanas</b> com incrementos de 1 mg/kg	6 a 8 mg/kg/dia (uma vez por dia)

**Nota:**

- a. Para assegurar que se mantém uma dose terapêutica, deve monitorizar-se o peso da criança e a dose deve ser revista já que ocorrem alterações do peso até a um peso de 55 kg. O regime posológico é de 6-8 mg/kg/dia até a uma dose máxima de 500 mg/dia.

A segurança e eficácia de Zonegran em crianças com menos de 6 anos de idade ou com menos de 20 kg não foram ainda estabelecidas.

Os dados de estudos clínicos em doentes com um peso corporal inferior a 20 kg são limitados. Assim, as crianças com 6 anos de idade ou mais e com um peso corporal inferior a 20 kg devem ser tratadas com precaução.

Nem sempre é possível atingir com precisão a dose calculada com as dosagens das cápsulas de Zonegran disponíveis no mercado. Por conseguinte, nestes casos recomenda-se que a dose total de Zonegran seja arredondada para cima ou para baixo até se atingir a dose disponível mais próxima das dosagens das cápsulas de Zonegran disponíveis no mercado (25 mg, 50 mg e 100 mg).

*Suspensão do tratamento*

Quando se pretende descontinuar o tratamento com Zonegran, isto deve ser feito gradualmente (ver secção 4.4). Em estudos clínicos com doentes pediátricos, a titulação decrescente foi completada com reduções da dose em intervalos semanais, com incrementos de cerca de 2 mg/kg (i.e. de acordo com o esquema da Tabela 3).

**Tabela 3 População pediátrica (6 anos de idade ou mais) – esquema de titulação decrescente da dose recomendado**

Peso	Diminuir em intervalos semanais com incrementos de:
20 – 28 kg	25 a 50 mg/dia*
29 – 41 kg	50 a 75 mg/dia*
42 – 55 kg	100 mg/dia*
>55 kg	100 mg/dia*

**Nota:**

- \* Todas as doses são uma vez por dia.

### Idosos

Deve ter-se precaução ao iniciar-se o tratamento em doentes idosos, uma vez que a informação existente sobre a utilização de Zonegran nestes doentes é limitada. Os médicos prescritores devem também ter em consideração o perfil de segurança de Zonegran (ver secção 4.8).

### Doentes com compromisso renal

É necessário ter-se precaução ao tratarem-se doentes com compromisso renal, uma vez que a informação existente sobre a utilização de Zonegran nestes doentes é limitada, podendo ser necessária uma titulação mais lenta do medicamento. Uma vez que a zonisamida e os seus metabolitos são excretados por via renal, o fármaco deve ser descontinuado em doentes que desenvolvam falência renal aguda ou naqueles em que se observe um aumento sustido e clinicamente significativo da creatinina sérica.

Em indivíduos com compromisso renal, a depuração renal de doses únicas de zonisamida demonstrou estar positivamente correlacionada com a depuração da creatinina. A AUC plasmática da zonisamida aumentou 35% em indivíduos com uma depuração da creatinina < 20 ml/min.

### Doentes com compromisso hepático

A utilização em doentes com compromisso hepático não foi estudada. Deste modo, a utilização em doentes com compromisso hepático grave não é recomendada. Deve ter-se precaução ao tratarem-se doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, podendo ser necessária uma titulação mais lenta de Zonegran.

### Modo de administração

As cápsulas de Zonegran destinam-se a ser utilizadas por via oral.

### Efeito dos alimentos

Zonegran pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou às sulfonamidas.

Zonegran contém óleo vegetal hidrogenado (de soja). Os doentes não podem tomar este medicamento se forem alérgicos ao amendoim ou à soja.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Erupção cutânea não explicada

<b>Ocorrem casos graves de erupção cutânea associados à terapêutica com Zonegran, incluindo casos de síndrome de Stevens-Johnson.</b>
---

Deve ser considerada a descontinuação do tratamento com Zonegran em doentes que desenvolvam erupção cutânea sem qualquer outra explicação aparente. Todos os doentes que desenvolvam erupção cutânea durante a terapêutica com Zonegran devem ser monitorizados de perto, com um cuidado especial para os que estiverem a receber medicação antiepilética concomitante que possa, de forma independente, induzir o aparecimento de erupção cutânea.

### Crises durante a suspensão

De acordo com a prática clínica corrente, a descontinuação de Zonegran em doentes epiléticos deve ser realizada por redução gradual da dose, por forma a reduzir a possibilidade de ocorrência de crises durante a suspensão do fármaco. Não existem dados suficientes relativamente à retirada de medicamentos antiepiléticos concomitantes uma vez atingido o controlo das crises com Zonegran na situação de terapêutica coadjuvante, por forma a obter uma monoterapia com Zonegran. Deste modo, a suspensão de medicamentos antiepiléticos concomitantemente administrados deve ser realizada com precaução.

### Reações à sulfonamida

Zonegran é um derivado do benzisoxazol que contém um grupo sulfonamida. As reações adversas graves de base imunológica que estão associadas a medicamentos contendo um grupo sulfonamida incluem erupção cutânea, reações alérgicas e perturbações hematológicas graves incluindo anemia aplástica, as quais, em casos muito raros, podem ser fatais.

Foram notificados casos de agranulocitose, trombocitopenia, leucopenia, anemia aplástica, pancitopenia e leucocitose. Não existe informação adequada para avaliar a relação, caso exista, entre a dose e a duração do tratamento e estes acontecimentos.

### Miopia aguda e glaucoma secundário de ângulo fechado

Foi notificada uma síndrome que consiste em miopia aguda associada a glaucoma secundário de ângulo fechado em doentes adultos e pediátricos a receberem zonisamida. Os sintomas incluem um aparecimento agudo de diminuição da acuidade visual e/ou dor ocular. Os achados oftalmológicos podem incluir miopia, atalampia, hiperemia (vermelhidão) ocular e aumento da pressão intraocular. Esta síndrome pode estar associada a efusão supraciliar resultando em deslocamento anterior do cristalino e da íris, com glaucoma secundário de ângulo fechado. Os sintomas podem ocorrer no período de umas horas a semanas após o início da terapêutica. O tratamento inclui a descontinuação da zonisamida, o mais rapidamente possível, de acordo com o critério do médico assistente, e medidas apropriadas para reduzir a pressão intraocular. A elevação da pressão intraocular de qualquer etiologia, se não tratada, pode levar a sequelas graves, incluindo a perda permanente da visão. Deve proceder-se com precaução ao tratar doentes com antecedentes de afeções oculares com zonisamida.

### Ideação e comportamento suicida

Foram notificados casos de ideação e comportamento suicida em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos, em várias indicações terapêuticas. Uma meta-análise de ensaios aleatorizados, controlados com placebo, com medicamentos antiepiléticos, mostrou também um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. Não se conhece ainda o mecanismo que explica este risco e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um aumento do risco para o Zonegran.

Por conseguinte, os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de ideação e comportamentos suicidas, devendo ser considerada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e os prestadores de cuidados aos doentes) devem ser aconselhados a procurar aconselhamento médico caso surjam sinais de ideação e comportamento suicida.

### Cálculos renais

Alguns doentes, especialmente aqueles com uma predisposição para nefrolitíase, podem ter um risco aumentado para a formação de cálculos renais e para sinais e sintomas associados, tais como, cólica renal, dores renais ou dores nos flancos. A nefrolitíase pode levar a lesão renal crónica. Os fatores de risco da nefrolitíase incluem formação anterior de cálculos, antecedentes familiares de nefrolitíase e hipercaleiúria. Nenhum destes fatores de risco permite prever com fiabilidade a formação de cálculos durante o tratamento com zonisamida. Adicionalmente, doentes a tomar outras medicações associadas a nefrolitíase podem estar sujeitos a um risco aumentado. Um aumento da ingestão de fluidos e da

excreção de urina pode ajudar a reduzir o risco de formação de cálculos, particularmente nos doentes que apresentam fatores de risco nesse sentido.

### Acidose metabólica

O tratamento com Zonegran está associado a acidose metabólica hiperclorémica, sem hiato aniônico, (ou seja, redução no bicarbonato sérico abaixo do intervalo normal de referência na ausência de alcalose respiratória crónica). Esta acidose metabólica é provocada pela perda de bicarbonato renal devido ao efeito inibitório da zonisamida sobre a anidrase carbónica. Este desequilíbrio eletrolítico foi observado com a utilização de Zonegran em ensaios clínicos controlados por placebo e na vigilância pós-comercialização. De uma forma geral, a acidose metabólica induzida pela zonisamida ocorre na fase inicial do tratamento apesar de poderem ocorrer casos em qualquer altura durante o tratamento. A redução dos níveis de bicarbonato é geralmente pequena a moderada (diminuição média de aproximadamente 3,5 mEq/l com doses diárias de 300 mg em adultos). Em casos raros os doentes podem ter diminuições mais pronunciadas. As afeções ou terapêuticas que predispõem para a acidose (tais como patologia renal, doença respiratória grave, estado de mal epilético, diarreia, cirurgia, dieta cetogénica ou medicamentos) podem ter um efeito aditivo relativamente aos efeitos de redução do bicarbonato da zonisamida.

O risco de indução de acidose metabólica pela zonisamida parece ser mais frequente e grave em doentes jovens. Deve ser realizada uma avaliação e monitorização apropriada dos níveis séricos de bicarbonato em doentes medicados com zonisamida que apresentem afeções subjacentes que possam aumentar o risco de acidose, em doentes que apresentem um risco aumentado de consequências adversas de acidose metabólica, e em doentes com sintomas sugestivos de acidose metabólica. Caso a acidose metabólica se venha a manifestar e persistir, deve ponderar-se a redução da dose ou a interrupção do tratamento com Zonegran (com descontinuação ou redução gradual da dose terapêutica) uma vez que poderá desenvolver-se osteopenia.

Caso a decisão tomada seja a de continuar a terapêutica com Zonegran na presença de uma acidose persistente, deve ser considerado o tratamento alcalino.

A acidose metabólica tem potencial para causar hiperamonemia, que tem sido notificada com ou sem encefalopatia durante o tratamento com zonisamida. O risco de hiperamonemia pode aumentar em doentes que tomam outros medicamentos em simultâneo que podem causar hiperamonemia (por exemplo, valproato) ou que têm uma perturbação subjacente do ciclo da ureia ou uma atividade mitocondrial hepática reduzida. Em doentes que desenvolvem letargia ou alterações do estado mental inexplicáveis durante o tratamento com zonisamida, recomenda-se considerar a encefalopatia hiperamonémica e medir os níveis de amónia.

Zonegran deve ser utilizado com precaução em doentes adultos que estejam a ser tratados em simultâneo com inibidores da anidrase carbónica como, por exemplo, o topiramato ou a acetazolamida, uma vez não existem dados suficientes para que possa ser excluída uma interação farmacodinâmica (ver também secção 4.4 População pediátrica e secção 4.5).

### Golpe de calor

Foram notificados casos de diminuição da sudorese e de temperatura corporal elevada, principalmente em doentes pediátricos (ver secção 4.4 População pediátrica para obter a advertência completa). Deve ter-se precaução em adultos quando Zonegran é receitado com outros medicamentos que predispõem os doentes para distúrbios relacionados com o calor; estes incluem inibidores da anidrase carbónica e medicamentos com atividade anticolinérgica (ver também secção 4.4 População pediátrica).

### Pancreatite

Em doentes a tomar Zonegran que desenvolvam sinais clínicos e sintomas de pancreatite, recomenda-se a monitorização dos níveis da lipase pancreática e da amilase. Caso a pancreatite seja evidente, na ausência de qualquer outra causa óbvia, recomenda-se que seja tida em consideração a descontinuação de Zonegran e que se inicie um tratamento apropriado.

## Rabdomiólise

Em doentes a tomar Zonegran que desenvolvam situações graves de dores musculares e/ou de fraqueza, independentemente da presença ou da ausência de febre, recomenda-se a avaliação dos marcadores de danos musculares, incluindo os níveis séricos da creatina-fosfocinase e da aldolase. Caso estejam elevados, na ausência de outras causas óbvias, tais como trauma ou crises de grande mal epilético, recomenda-se que seja tida em consideração a descontinuação de Zonegran e que se inicie um tratamento apropriado.

## Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar terão de utilizar um métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Zonegran e durante um mês após a suspensão do tratamento (ver secção 4.6). O Zonegran não poderá ser usado em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar um método contraceptivo eficaz, exceto se claramente necessário e apenas se o potencial benefício justificar o risco para o feto. Mulheres em tratamento com zonisamida com potencial para engravidar deverão ter aconselhamento por parte de um especialista médico. A mulher deve estar devidamente informada e compreender os possíveis efeitos do Zonegran no feto e estes riscos deverão ser discutidos com a paciente, por oposição aos benefícios, antes de iniciar o tratamento. Antes de iniciar o tratamento com Zonegran numa mulher com potencial para engravidar, deve ser considerado efetuar um teste de gravidez. Mulheres que estejam a planear ficarem grávidas deverão consultar os seus especialistas de forma a reavaliar o tratamento com Zonegran e considerar outras opções terapêuticas antes da conceção e antes de descontinuar a contraceção. Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a contactar imediatamente o seu médico caso engravidem ou se pensam estar grávidas e estão a tomar Zonegran. Os médicos que estejam a tratar pacientes com Zonegran deverão assegurar que essas pacientes estão totalmente informadas quanto à necessidade de utilizar um método contraceptivo eficaz e apropriada e devem usar a sua perceção clínica para avaliar se os contraceptivos orais ou as doses dos componentes dos contraceptivos orais são apropriados, tendo em conta a situação clínica individual dos pacientes.

## Peso corporal

Zonegran pode provocar perda de peso. Pode considerar-se a utilização de um suplemento dietético ou um aumento da ingestão de alimentos caso o doente esteja a perder peso ou se encontre abaixo do peso normal enquanto estiver a tomar esta medicação. Caso ocorra uma perda substancial de peso não desejada, deve considerar-se a descontinuação de Zonegran. A perda de peso é potencialmente mais grave em crianças (ver secção 4.4 População pediátrica).

## População pediátrica

As advertências e precauções mencionadas acima são também aplicáveis a doentes adolescentes e pediátricos. As advertências e precauções mencionadas abaixo são mais relevantes nos doentes adolescentes e pediátricos.

### *Golpe de calor e desidratação*

#### Prevenção de golpe de calor e desidratação nas crianças

Zonegran pode fazer com que as crianças transpirem menos e sobreaqueçam e se a criança não for tratada, isto pode levar a lesão cerebral e morte. As crianças apresentam um maior risco, especialmente nos dias quentes.

Quando uma criança está a tomar Zonegran:

- A criança deve manter-se fresca, especialmente nos dias quentes
- A criança deve evitar fazer exercício excessivo, especialmente em dias quentes
- A criança deve beber bastante água fria
- A criança não deve tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

inibidores da anidrase carbónica (como o topiramato e a acetazolamida) e agentes anticolinérgicos (como a clomipramina, hidroxizina, difenidramina, haloperidol, imipramina e oxibutinina).

**SE QUALQUER UMA DAS SEGUINTE SITUACOES OCORRER, A CRIANÇA PRECISA DE CUIDADOS MÉDICOS URGENTES:**

A pele fica muito quente com pouca ou nenhuma sudação, ou a criança fica confusa ou tem cibras musculares, ou o batimento cardíaco ou a respiração da criança tornam-se rápidos.

- Leve a criança para um local fresco e sombrio
- Mantenha a pele da criança fresca com gua
- D gua fria  criança para beber

Foram referidos casos de redução da sudação e elevação da temperatura corporal, principalmente em doentes pediátricos. Foi diagnosticado golpe de calor com necessidade de tratamento hospitalar em alguns casos. Foi referido golpe de calor com necessidade de tratamento hospitalar que levou a morte. A maior parte dos relatos ocorreu durante períodos de tempo quente. Os médicos devem falar com os doentes e com os seus prestadores de cuidados sobre a potencial gravidade do golpe de calor, as situações nas quais poderá surgir, assim como a ação a tomar em caso de haver quaisquer sinais ou sintomas. Os doentes ou os seus prestadores de cuidados devem ser avisados de que deverão ter o cuidado de manterem a hidratação e evitar exposição a temperaturas excessivas e exercício físico vigoroso, dependendo do estado do doente. Os prescritores devem chamar a atenção dos doentes pediátricos e dos seus pais/prestadores de cuidados para os conselhos no folheto informativo sobre a prevenção do golpe de calor e sobreaquecimento nas crianças, conforme descrito. No caso de sinais ou sintomas de desidratação, oligohidrose ou temperatura corporal elevada, deve considerar-se a descontinuação de Zonegran.

Zonegran não deve ser utilizado como comedicação em doentes pediátricos com outros medicamentos que predispõem os doentes a distúrbios relacionados com o calor; estes incluem inibidores da anidrase carbnica e medicamentos com atividade anticolinérgica.

*Peso corporal*

A perda de peso, com a conseqüente deterioração do estado geral e o incumprimento da toma da medicação antiepilética foi relacionada com um desfecho fatal (ver secção 4.8). Zonegran não é recomendado em doentes pediátricos com baixo peso (definição de acordo com as categorias do IMC ajustado em função da idade da OMS) ou com diminuição do apetite.

A incidência de diminuição do peso corporal é consistente em todos os grupos etários (ver secção 4.8); contudo, dada a gravidade potencial da perda de peso em crianças, o peso deve ser monitorizado nesta população. Deve considerar-se um suplemento alimentar ou o aumento da ingestão de alimentos se o doente não ganhar peso de acordo com as tabelas de crescimento, caso contrário deve descontinuar-se o Zonegran.

Os dados de estudos clínicos em doentes com um peso corporal inferior a 20 kg são limitados. Como tal, as crianças com 6 anos de idade ou mais, com um peso corporal inferior a 20 kg, devem ser tratadas com precaução. Desconhece-se o efeito a longo prazo da perda de peso no crescimento e desenvolvimento na população pediátrica.

*Acidose metabólica*

O risco de acidose metabólica induzida pela zonisamida parece ser mais frequente e grave nos doentes pediátricos e adolescentes. Deve efetuar-se uma avaliação e monitorização apropriada dos níveis séricos de bicarbonato nesta população (ver secção 4.4 – Acidose metabólica para obter a advertência completa; ver secção 4.8 para ver a incidência de bicarbonato baixo). Desconhece-se o efeito a longo prazo dos níveis baixos de bicarbonato no crescimento e desenvolvimento.

Zonegran não deve ser utilizado como comedicação nos doentes pediátricos com outros inibidores da anidrase carbnica, tais como o topiramato e a acetazolamida (ver secção 4.5).

### *Cálculos renais*

Ocorreram cálculos renais em doentes pediátricos (ver secção 4.4. Cálculos renais para obter a advertência completa). Alguns doentes, em especial aqueles com uma predisposição para nefrolitíase, podem ter um risco aumentado de formação de cálculos renais e sinais e sintomas associados, tais como cólica renal, dor renal ou dores nos flancos. A nefrolitíase pode levar a lesão renal crónica. Os fatores de risco de nefrolitíase incluem formação anterior de cálculos, antecedentes familiares de nefrolitíase e hipercalemiúria. Nenhum destes fatores de risco permite prever com fiabilidade a formação de cálculos durante o tratamento com zonisamida.

O aumento da ingestão de líquidos e do débito urinário pode ajudar a reduzir o risco de formação de cálculos, em particular naqueles com fatores de risco que predispõem para tal. Deve efetuar-se uma monitorização por ecografia renal, de acordo com o critério do médico. No caso de se detetarem cálculos renais, deve descontinuar-se o Zonegran.

### *Disfunção hepática*

Ocorreram níveis elevados dos parâmetros hepatobiliares, tais como a alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama-glutamilttransferase (GGT) e bilirrubina em doentes pediátricos e adolescentes, sem qualquer padrão consistente nas observações dos valores acima do limite superior normal. Contudo, no caso de se suspeitar de um acontecimento hepático, deve avaliar-se a função hepática e considerar-se a descontinuação de Zonegran.

### *Cognição*

A alteração cognitiva em doentes afetados por epilepsia foi associada à patologia subjacente e/ou à administração de tratamento antiepilético. Num estudo de zonisamida controlado com placebo, conduzido em doentes pediátricos e adolescentes, a proporção de doentes com cognição alterada foi numericamente superior no grupo da zonisamida, em comparação com o grupo do placebo.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### *Efeito de Zonegran nas enzimas do citocromo P450*

Estudos *in vitro* utilizando microsomas hepáticos humanos demonstraram pouca ou nenhuma inibição (< 25%) das isoenzimas do citocromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4 para níveis de zonisamida aproximadamente duas vezes superiores ou mais relativamente às concentrações séricas clinicamente relevantes de zonisamida livre. Deste modo, não é de se esperar que Zonegran afete a farmacocinética de outros medicamentos por intermédio de mecanismos mediados pelo citocromo P450, tal como demonstrado *in vivo* para a carbamazepina, fenitoína, etinilestradiol e desipramina.

### *Potencial de Zonegran para afetar outros medicamentos*

#### *Medicamentos antiepiléticos*

Em doentes epiléticos, a dosagem em estado estacionário com Zonegran não resultou em qualquer efeito farmacocinético clinicamente relevante sobre a carbamazepina, a lamotrigina, a fenitoína ou o valproato de sódio.

#### *Contraceptivos orais*

Em estudos clínicos com voluntárias saudáveis, a dosagem em estado estacionário com Zonegran não afetou as concentrações séricas de etinilestradiol ou de noretisterona num contraceptivo oral combinado.

#### *Inibidores da anidrase carbónica*

Zonegran deve ser utilizado com precaução em doentes adultos que estejam a ser tratados simultaneamente com inibidores da anidrase carbónica, tais como o topiramato e a acetazolamida, uma vez que não existem dados suficientes para que possa ser excluída uma possível interação farmacodinâmica (ver secção 4.4).

Zonegran não deve ser utilizado como comedicação em doentes pediátricos com outros inibidores da anidrase carbônica, tais como o topiramato e a acetazolamida (ver secção 4.4 População pediátrica).

#### *Substratos da glicoproteína-P (P-gp)*

Um estudo *in vitro* demonstrou que a zonisamida é um inibidor fraco da P-gp (MDR1) com um IC<sub>50</sub> de 267 µmol/l e que existe teoricamente a possibilidade de a zonisamida afetar a farmacocinética de substâncias que sejam substratos da P-gp. Aconselha-se cuidado no início e na descontinuação do tratamento com zonisamida, bem como na alteração da sua dose em doentes que estejam também a ser tratados com medicamentos que sejam substratos da P-gp (por ex., digoxina, quinidina).

#### Potenciais interações medicamentosas que afetam o Zonegran

Em estudos clínicos, a coadministração de lamotrigina não aparentou ter qualquer efeito na farmacocinética da zonisamida. A conjugação de Zonegran com outros medicamentos suscetíveis de provocar urolitíase pode potenciar o risco de desenvolvimento de cálculos renais devendo evitar-se, deste modo, a administração concomitante destes medicamentos.

A zonisamida é parcialmente metabolizada pela CYP3A4 (clivagem redutora) e também pelas N-acetiltransferases com conjugação com o ácido glucurónico. Deste modo, as substâncias que podem induzir ou inibir estas enzimas podem afetar a farmacocinética da zonisamida:

- Indução enzimática: a exposição à zonisamida é mais baixa em doentes epiléticos a receber agentes indutores da CYP3A4 como a fenitoína, a carbamazepina e a fenobarbitona. É pouco provável que estes efeitos tenham significado clínico quando Zonegran é adicionado à terapêutica existente. No entanto, podem ocorrer alterações nas concentrações de zonisamida caso um antiepiléptico concomitante ou qualquer outro fármaco indutor da CYP3A4 seja retirado, introduzido ou tenha a sua dose alterada, podendo ser necessário ajustar a dose de Zonegran. A rifampicina é um potente indutor da CYP3A4. Caso seja necessária a coadministração, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado e a dose de Zonegran e de outros substratos da CYP3A4 deve ser ajustada, conforme necessário.
- Inibição da CYP3A4: com base em dados clínicos, os inibidores específicos e não específicos conhecidos da CYP3A4 não parecem ter qualquer efeito clinicamente relevante nos parâmetros de exposição farmacocinética da zonisamida. A dosagem em estado estacionário com cetoconazol (400 mg/dia) ou cimetidina (1200 mg/dia) não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética de uma dose única de zonisamida administrada a voluntários saudáveis. Deste modo, não devem ser necessárias modificações na dosagem de Zonegran quando este é coadministrado com inibidores conhecidos da CYP3A4.

#### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar terão de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Zonegran, e durante um mês após a suspensão do tratamento.

O Zonegran não poderá ser usado em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar um método contraceptivo eficaz, a menos que seja claramente necessário e apenas se o potencial benefício justificar o risco para o feto. Mulheres tratadas com zonisamida com potencial para engravidar deverão procurar aconselhamento médico por parte de um especialista. A mulher deve ser devidamente informada e compreender os possíveis efeitos da Zonegran no feto e estes riscos devem ser discutidos com a paciente em relação aos benefícios antes de iniciar o tratamento. Os testes de gravidez em mulheres com potencial para engravidar devem ser considerados antes de se iniciar o tratamento com zonisamida. Mulheres que estejam a planear ficarem grávidas deverão consultar os

seus especialistas de forma a reavaliar o tratamento com zonisamida e considerar outras opções terapêuticas antes da concepção e antes de descontinuar a contraceção.

Tal como acontece com todos os medicamentos antiepiléticos, deverá ser evitada a descontinuação súbita da zonisamida, pois poderá levar a ataques epiléticos por ressaca, os quais poderão ter consequências graves para a mulher e para o nascituro. O risco de defeitos congénitos é aumentado por um fator de 2 a 3 nos descendentes de mulheres tratadas com produtos antiepiléticos medicinais. Os reportados mais frequentemente são a fenda palatina, as malformações cardiovasculares e os defeitos no tubo neural. A terapêutica com antiepiléticos medicinais múltiplos poderá estar associada a um maior risco de malformações congénitas do que a monoterapêutica.

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Zonegran em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

No ser humano o potencial risco de malformações congénitas maiores e perturbações do desenvolvimento neurológico são desconhecidos.

Os dados de um estudo de registo sugerem um aumento na proporção de bebés nascidos com baixo peso no nascimento (BPN), pré-termo, ou pequenos para a sua idade gestacional (PIG). Estes aumentos são de 5% a 8% para BPN, de 8% a 10% para nascimento pré-termo e de 7% a 12% para PIG, todos em comparação com mães tratadas com monoterapêutica com lamotrigina.

O Zonegran não poderá ser usado durante a gravidez, a menos que seja claramente necessário e apenas se o potencial benefício justificar o risco para o feto. Se for prescrito Zonegran durante a gravidez, as doentes deverão estar totalmente informadas sobre os potenciais danos no feto e deverão usar a dose mínima eficaz, juntamente com uma monitorização cuidadosa.

### Amamentação

A zonisamida é excretada no leite humano; a concentração no leite é semelhante à do plasma materno. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Zonegran. Devido ao tempo de retenção corporal prolongado da zonisamida, a amamentação não poderá ser reiniciada até um mês após o final da terapêutica com Zonegran.

### Fertilidade

Não existem dados clínicos disponíveis sobre os efeitos de zonisamida na fertilidade humana. Estudos efetuados em animais demonstraram haver alterações nos parâmetros da fertilidade (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, tendo em conta que alguns doentes podem sentir sonolência ou dificuldade em concentrar-se, particularmente no início do tratamento ou após um aumento da dose, os doentes devem ser aconselhados a ter cuidado durante atividades que requeiram um elevado grau de atenção, por exemplo, a condução ou utilização de máquinas.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

Zonegran foi administrado a mais de 1.200 doentes em estudos clínicos, mais de 400 dos quais receberam Zonegran durante pelo menos 1 ano. Adicionalmente, existe uma extensa experiência pós-comercialização com a zonisamida no Japão desde 1989 e nos EUA desde 2000.

Deve notar-se que Zonegran é um derivado do benzisoxazol que contém um grupo sulfonamida. As reações adversas graves de base imunológica que estão associadas a medicamentos contendo um grupo sulfonamida incluem erupção cutânea, reações alérgicas e perturbações hematológicas graves, incluindo anemia aplástica, as quais, em casos muito raros, podem ser fatais (ver secção 4.4).

As reações adversas mais frequentes em estudos controlados de terapêutica adjuvante foram sonolência, tonturas e anorexia. As reações adversas mais frequentes num ensaio aleatorizado, controlado, em monoterapia, comparando a zonisamida com a carbamazepina de libertação prolongada foram: diminuição do bicarbonato, diminuição do apetite e diminuição do peso. A incidência de níveis anormalmente muito baixos de bicarbonato sérico (uma diminuição para menos de 17 mEq/l e de mais de 5 mEq/l) foi de 3,8%. A incidência de diminuições pronunciadas no peso de 20% ou mais foi de 0,7%.

#### Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas associadas ao Zonegran obtidas a partir dos estudos clínicos e da vigilância pós-comercialização encontram-se tabeladas abaixo. As frequências encontram-se organizadas de acordo com o seguinte esquema:

muito frequentes	≥ 1/10
frequentes	≥ 1/100, < 1/10
pouco frequentes	≥ 1/1.000, < 1/100
raras	≥ 1/10.000, < 1/1.000
muito raras	< 1/10.000
desconhecida	não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

**Tabela 4 Reações adversas associadas ao Zonegran obtidas a partir de estudos clínicos de uso adjuvante e na vigilância pós-comercialização**

<b>Classes de Sistemas de Órgãos (Terminologia MedDRA)</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Muito raras</b>
<b>Infeções e infestações</b>			Pneumonia Infeção do trato urinário	
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>		Equimose		Agranulocitose Anemia aplástica Leucocitose Leucopenia Linfoadenopatia Pancitopenia Trombocitopenia
<b>Doenças do sistema imunitário</b>		Hipersensibilidade		Síndrome de hipersensibilidade induzida por fármacos Erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistémicos
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	Anorexia		Hipocaliémia	Acidose metabólica Acidose tubular renal

<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b> (Terminologia MedDRA)	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Muito raras</b>
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	Agitação Irritabilidade Estados de confusão Depressão	Labilidade afetiva Ansiedade Insónia Disfunção psicótica	Estado colérico Agressão Ideação suicida Tentativa de suicídio	Alucinação
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Ataxia Tonturas Deterioração da memória Sonolência	Bradifrenia Perturbações da atenção Nistagmo Parestesia Disfunção da fala Tremores	Convulsões	Amnésia Coma Crise epilética de grande mal Síndrome miasténica Síndrome neurolética maligna Estado de mal epilético
<b>Afeções oculares</b>	Diplopia			Glaucoma de ângulo fechado Dor ocular Miopia Visão turva Acuidade visual reduzida
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>				Dispneia Pneumonia de aspiração Afeção respiratória Pneumonite por hipersensibilidade
<b>Doenças gastrointestinais</b>		Dor abdominal Obstipação Diarreia Dispepsia Náuseas	Vómitos	Pancreatite
<b>Afeções hepatobiliares</b>			Colecistite Colelitíase	Danos hepatocelulares
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>		Erupção cutânea Prurido Alopecia		Anidrose Eritema multiforme Síndrome de Stevens-Johnson Necrólise epidérmica tóxica
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>				Rabdomiólise
<b>Doenças renais e urinárias</b>		Nefrolitíase	Cálculos urinários	Hidronefrose Falência renal Parâmetros urinários anormais

<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b> (Terminologia MedDRA)	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco Frequentes</b>	<b>Muito raras</b>
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		Fadiga Doença do tipo gripal Pirexia Edema periférico		
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	Diminuição do bicarbonato	Diminuição de peso		Aumento da creatina-fosfocinase sanguínea Aumento da creatinina sanguínea Aumento da ureia sanguínea Testes anormais da função hepática
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>				Golpe de calor

Adicionalmente, houve casos isolados de Morte Súbita Inexplicada em Doentes Epiléticos (SUDEP) a receber Zonegran.

**Tabela 5 Reações adversas num ensaio aleatorizado, controlado, em monoterapia, comparando zonisamida com carbamazepina de libertação prolongada**

<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b> (Terminologia MedDRA†)	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Raras</b>
<b>Infeções e infestações</b>			Infeção do trato urinário Pneumonia
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>			Leucopenia Trombocitopenia
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>		Diminuição do apetite	Hipocaliemia
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>		Agitação Depressão Insónia Instabilidade do humor Ansiedade	Estados de confusão Psicose aguda Agressão Ideação suicida Alucinação
<b>Doenças do sistema nervoso</b>		Ataxia Tonturas Deterioração da memória Sonolência Bradifrenia Perturbações da atenção Parestesia	Nistagmo Disfunção da fala Tremores Convulsões
<b>Afeções oculares</b>		Diplopia	

<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b> (Terminologia MedDRA†)	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Raras</b>
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>			Afeção respiratória
<b>Doenças gastrointestinais</b>		Obstipação Diarreia Dispepsia Náuseas Vômitos	Dor abdominal
<b>Afeções hepatobiliares</b>			Colecistite aguda
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>		Erupção cutânea	Prurido Equimoses
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		Fadiga Pirexia Irritabilidade	
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	Diminuição do bicarbonato	Diminuição de peso Aumento da creatina-fosfocinase sanguínea Aumento da alanina-aminotransferase Aumento da aspartato-aminotransferase	Testes urinários anormais

† MedDRA versão 13.1

#### Informação adicional relativamente a populações especiais:

##### *Idosos*

Uma análise agrupada de dados de segurança em 95 indivíduos idosos demonstrou uma frequência de notificação de edema periférico e prurido relativamente mais elevada em comparação com a população adulta.

A revisão dos dados pós-comercialização sugere que os doentes com idade igual ou superior a 65 anos referem uma frequência mais elevada dos seguintes acontecimentos, em relação à população em geral: Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e Síndrome de Hipersensibilidade Induzida por Fármacos (DIHS).

##### *População pediátrica*

O perfil de acontecimentos adversos da zonisamida em doentes pediátricos com 6 a 17 anos de idade, em estudos clínicos controlados com placebo, foi consistente com o perfil observado nos adultos. De entre 465 indivíduos da base de dados de segurança pediátrica (incluindo mais 67 indivíduos da fase de extensão do ensaio clínico controlado) houve 7 mortes (1,5%; 14,6/1.000 anos-pessoa): 2 casos de estado epilepticus, dos quais um esteve relacionado com perda de peso grave (10% em 3 meses) num indivíduo com baixo peso e subsequente incumprimento na toma da medicação; 1 caso de lesão da cabeça/hematoma e 4 mortes em indivíduos com défices neurológicos funcionais pré-existentes devido a várias causas (2 casos de sépsis induzida por pneumonia/falência orgânica, 1 SUDEP e 1 lesão na cabeça). Um total de 70,4% dos indivíduos pediátricos que receberam ZNS no estudo controlado ou na sua extensão sem ocultação tiveram pelo menos uma medição do bicarbonato relacionada com o tratamento abaixo de 22 mmol/l. A duração das medições baixas de bicarbonato também foi longa (mediana de 188 dias).

Uma análise dos dados de segurança combinados de 420 indivíduos pediátricos (183 indivíduos com 6 a 11 anos de idade e 237 indivíduos com 12 a 16 anos de idade, com uma duração média de exposição de aproximadamente 12 meses) demonstrou uma frequência relativamente superior de notificações de pneumonia, desidratação, diminuição da sudação, alteração dos testes da função hepática, otite média, faringite, sinusite e infeção do trato respiratório superior, tosse, epistaxe e rinite, dores abdominais, vômitos, erupção cutânea e eczema, e febre, em comparação com a população adulta (em particular em indivíduos com menos de 12 anos de idade) e uma baixa incidência de amnésia, aumento da creatinina, linfadenopatia e trombocitopenia. A incidência da diminuição do peso corporal de 10% ou

mais foi de 10,7% (ver secção 4.4). Em alguns casos de diminuição do peso, houve um atraso na transição para o estadio de Tanner seguinte, assim como da maturação óssea.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

### **4.9 Sobredosagem**

Ocorreram casos de sobredosagem acidental e intencional em adultos e doentes pediátricos. Em alguns casos, a sobredosagem foi assintomática, particularmente quando se procedeu prontamente a emese ou a lavagem gástrica. Em outros casos, a sobredosagem foi seguida de sintomas como sonolência, náuseas, gastrite, nistagmo, mioclonus, coma, bradicardia, função renal reduzida, hipotensão e depressão respiratória. Foi registada uma concentração plasmática muito elevada de 100,1 µg/ml de zonisamida aproximadamente 31 horas após um doente ter ingerido uma sobredosagem de Zonegran e clonazepam. O doente entrou em estado comatoso e sofreu depressão respiratória, no entanto recuperou a consciência cinco dias depois não tendo sofrido quaisquer sequelas.

#### Tratamento

Não estão disponíveis antídotos específicos para a sobredosagem com Zonegran. Após a suspeita de uma sobredosagem recente, o esvaziamento do estômago através de lavagem gástrica ou a indução de emese podem ser indicadas em conjunto com as precauções habituais para proteger as vias aéreas. Está indicada a utilização de cuidados gerais de suporte, incluindo a monitorização frequente dos sinais vitais e uma vigilância apertada. A zonisamida apresenta uma semivida de eliminação prolongada, portanto, os seus efeitos podem ser persistentes. Apesar de não ter sido formalmente estudada para o tratamento da sobredosagem, a hemodiálise reduziu as concentrações plasmáticas da zonisamida num doente com função renal diminuída, podendo ser considerada como um tratamento para a sobredosagem, se clinicamente indicado.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antiepiléticos, outros antiepiléticos, código ATC: N03AX15

A zonisamida é um derivado do benzisoxazol. É um medicamento antiepilético com uma fraca atividade *in vitro* para a anidrase carbónica. Quimicamente, não apresenta qualquer relação com outros medicamentos antiepiléticos.

#### Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da zonisamida não está completamente elucidado, no entanto esta parece atuar sobre os canais de sódio e de cálcio sensíveis à voltagem, interrompendo, desta forma, o disparo neuronal sincronizado, reduzindo assim o alastramento das descargas das crises e impedindo a atividade epiléptica subsequente. A zonisamida exerce também um efeito modulatório na inibição neuronal mediada pelo GABA.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A atividade anticonvulsivante da zonisamida foi avaliada numa variedade de modelos, em diversas espécies com crises epilépticas induzidas ou inatas, e a zonisamida parece agir como um antiepilético de largo espectro nestes modelos. A zonisamida previne crises máximas induzidas por eletrochoques e

restringe o alastramento das crises, incluindo a propagação das crises desde o córtex até às estruturas subcorticais para além de suprimir a atividade do foco epileptogénico. No entanto, ao contrário da fenitoína e da carbamazepina, a zonisamida atua preferencialmente nas crises que têm origem no córtex.

### Eficácia e segurança clínicas

#### Monoterapia em crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária

A eficácia da zonisamida como monoterapia foi estabelecida numa comparação de não-inferioridade com dupla ocultação, em grupos paralelos com a carbamazepina de libertação prolongada (PR) em 583 indivíduos adultos com crises epiléticas parciais recentemente diagnosticadas, com ou sem generalização secundária de crises tónico-clónicas. Os indivíduos foram aleatorizados para a carbamazepina e para zonisamida e receberam tratamento durante um período de até 24 meses, dependendo da resposta. Os indivíduos foram titulados para a dose alvo inicial de 600 mg de carbamazepina ou 300 mg de zonisamida. Os indivíduos que sofriam uma crise epilética eram titulados para a dose alvo seguinte, ou seja, 800 mg de carbamazepina ou 400 mg de zonisamida. Os indivíduos que sofriam outra crise epilética eram titulados para a dose alvo máxima de 1200 mg de carbamazepina ou 500 mg de zonisamida. Os indivíduos que se mantinham livres de crises epiléticas durante 26 semanas num nível de dose alvo continuavam nessa dose durante mais 26 semanas. Os principais resultados deste estudo estão apresentados na tabela abaixo:

**Tabela 6 Resultados de eficácia para o Estudo de Monoterapia 310**

	Zonisamida	Carbamazepina		
n (população ITT)	281	300		
<b>Seis meses sem crises epiléticas</b>			Dif.	IC <sub>95%</sub>
População PP*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% ; 3,1%
População ITT	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% ; 1,4%
≤ 4 crises durante 3 meses de linha de base	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% ; 3,7%
> 4 crises durante 3 meses de linha de base	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% ; 5,6%
<b>Doze meses sem crises epiléticas</b>				
População PP	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2% ; 1,5%
população ITT	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1% ; 0,7%
≤ 4 crises durante 3 meses de linha de base	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% ; 1,3%
> 4 crises durante 3 meses de linha de base	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% ; 17,4%

	Zonisamida	Carbamazepina		
n (população ITT)	281	300		
<b>Subtipo de crise epilética (6 meses sem crises epiléticas – população PP)</b>				
Totalmente parcial	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% ; 0,0%
Parcial simples	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% ; 14,7%
Parcial complexa	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% ; -5,9%
Todas as tónico-clónicas generalizadas	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% ; 6,0%
Tónico-clónicas secundárias	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% ; 7,1%
Tónico-clónicas generalizadas	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% ; 10,5%

PP = População Por Protocolo; ITT = População com Intenção de Tratar

\*Objetivo primário

Terapêutica adjuvante no tratamento de crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária em adultos

Em adultos, a eficácia de Zonegran foi demonstrada em 4 estudos com dupla ocultação, controlados por placebo, por períodos de até 24 semanas, tanto com uma como com duas administrações diárias da dose. Estes estudos demonstram que a redução mediana na frequência das crises epiléticas parciais está relacionada com a dose de Zonegran mantendo uma eficácia sustida para doses de 300-500 mg por dia.

População pediátrica

Terapêutica adjuvante no tratamento de convulsões parciais, com ou sem generalização secundária, em doentes adolescentes e pediátricos (com 6 anos de idade ou mais)

Em doentes pediátricos (com 6 anos de idade ou mais), a eficácia foi demonstrada com zonisamida num estudo em dupla ocultação, controlado com placebo, que incluiu 207 indivíduos e com uma duração de tratamento de até 24 semanas. Observou-se uma redução de 50% ou mais na frequência de convulsões em relação ao início do tratamento e durante o período de dose estável de 12 semanas, em 50% dos indivíduos tratados com zonisamida e em 31% dos doentes a fazerem placebo.

As questões de segurança específicas encontradas nos estudos pediátricos foram: diminuição do apetite e perda de peso, diminuição dos níveis de bicarbonato, aumento do risco de cálculos renais e desidratação. Todos estes efeitos, e especificamente a perda de peso, poderão ter implicações nefastas no crescimento e desenvolvimento e podem levar à deterioração do estado de saúde geral. No seu conjunto, os dados dos efeitos do crescimento e desenvolvimento a longo prazo são limitados.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A zonisamida é quase completamente absorvida após administração oral, atingindo geralmente concentrações séricas ou plasmáticas de pico no período de 2 a 5 horas após a administração da dose. O metabolismo de primeira passagem é considerado como sendo desprezível. A biodisponibilidade absoluta é estimada em cerca de 100%. A biodisponibilidade oral não é afetada pelos alimentos, apesar de as concentrações plasmáticas e séricas de pico poderem estar um pouco atrasadas.

Os valores da AUC e da  $C_{max}$  da zonisamida aumentaram de forma quase linear após uma dose única ao longo do intervalo de doses de 100 - 800 mg e após doses múltiplas ao longo do intervalo de doses de 100 - 400 mg uma vez por dia. O aumento dos valores no estado estacionário demonstrou ser ligeiramente maior do que seria de esperar de acordo com a dose, provavelmente devido à ligação saturável da zonisamida aos eritrócitos. O estado estacionário foi atingido em 13 dias. Ocorre uma acumulação ligeiramente superior à esperada relativamente à administração de uma dose única.

### Distribuição

A zonisamida encontra-se ligada às proteínas plasmáticas humanas em 40 - 50%, tendo estudos *in vitro* demonstrado que este valor permanece inalterado na presença de diversos medicamentos antiepiléticos (tal como, fenitoína, fenobarbitona, carbamazepina e valproato de sódio). O volume de distribuição aparente é de aproximadamente 1,1 - 1,7 l/kg em adultos indicando que a zonisamida é extensamente distribuída nos tecidos. A razão eritrócitos/plasma é de aproximadamente 15 para concentrações baixas e de cerca de 3 para concentrações mais elevadas.

### Biotransformação

A zonisamida é metabolizada principalmente por clivagem redutora do anel benzisoxazol do fármaco original pela CYP3A4 para formar 2-sulfamoiacetilfenol (SMAP) e também por N-acetilação. O fármaco original e o SMAP podem adicionalmente ser glucoridados. Os metabolitos, que não puderam ser detetados no plasma, são desprovidos de atividade anticonvulsivante. Não há qualquer evidência de que a zonisamida induz o seu próprio metabolismo.

### Eliminação

A depuração aparente da zonisamida no estado estacionário após a administração oral é de aproximadamente 0,70 l/h, sendo a sua semivida de eliminação terminal de cerca de 60 horas na ausência de indutores da CYP3A4. A semivida de eliminação demonstrou ser independente da dose não sendo afetada pela administração repetida. A flutuação nas concentrações séricas ou plasmáticas ao longo de um intervalo de dosagem é baixa (< 30%). A principal via de excreção dos metabolitos da zonisamida e do fármaco original é pela urina. A depuração renal da zonisamida inalterada é relativamente baixa (aproximadamente 3,5 ml/min), sendo cerca de 15 - 30% da dose eliminada na forma inalterada.

### Linearidade/não linearidade

A exposição à zonisamida aumenta com o tempo até se atingir o estado estacionário em aproximadamente 8 semanas. Para o mesmo nível de dose, indivíduos com um peso corporal total mais elevado parecem ter concentrações séricas em estado estacionário mais baixas, mas este efeito parece ser relativamente modesto. A idade ( $\geq 12$  anos) e o sexo, após ajuste para efeitos de peso corporal, não exercem qualquer efeito aparente na exposição à zonisamida em doentes epiléticos durante a dosagem em estado estacionário. Não há necessidade de ajuste da dose com nenhum dos medicamentos antiepiléticos, incluindo os indutores da CYP3A4.

### Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A zonisamida reduz a frequência média de convulsões de 28 dias e esta redução é proporcional (log-linear) à concentração média de zonisamida.

### *Grupos especiais de doentes*

*Indivíduos com compromisso renal:* a depuração renal de doses únicas de zonisamida encontrava-se positivamente correlacionada com a depuração da creatinina. A AUC plasmática da zonisamida aumentou 35% em indivíduos com uma depuração da creatinina < 20 ml/min (ver também secção 4.2.).

*Doentes com compromisso da função hepática:* a farmacocinética da zonisamida em doentes com compromisso da função hepática não foi adequadamente estudada.

*Idosos:* não foi observada qualquer diferença clinicamente significativa na farmacocinética entre doentes jovens (com 21-40 anos) e idosos (65-75 anos).

*Crianças e adolescentes (5-18 anos):* dados limitados indicam que a farmacocinética em crianças e adolescentes doseados até ao estado estacionário com 1, 7 ou 12 mg/kg por dia, em doses divididas, é semelhante à que foi observada em adultos, após ajuste dos dados para o peso corporal.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

As observações não registadas em estudos clínicos, mas observadas no cão para níveis de exposição semelhantes aos clinicamente utilizados, consistiram em alterações hepáticas (aumento de tamanho, descoloração castanho-escura, aumento ligeiro no tamanho dos hepatócitos com corpos lamelares concêntricos no citoplasma e vacuolação citoplasmática) associadas a um metabolismo aumentado.

A zonisamida não demonstrou ser genotóxica nem possuir qualquer potencial carcinogénico.

A zonisamida provocou malformações no desenvolvimento de ratinhos, ratos e cães e demonstrou ser embriofetal em macacos quando administrada durante o período de organogénese com dosagens de zonisamida e níveis plasmáticos maternos semelhantes ou inferiores aos níveis terapêuticos humanos.

Num estudo de toxicidade oral de dose repetida em ratos jovens, com níveis de exposição similares aos que foram observados em doentes pediátricos com a dose máxima recomendada, observaram-se diminuições do peso corporal e alterações da anatomia patológica renal e dos parâmetros da patologia clínica, assim como alterações comportamentais. As alterações da anatomia patológica renal e dos parâmetros da patologia clínica foram considerados como estando relacionados com a inibição da anidrase carbónica pela zonisamida. Os efeitos com este nível de dose foram reversíveis durante o período de recuperação. Com um nível de dose mais elevado (2-3 vezes superior à exposição sistémica em comparação com a exposição terapêutica) os efeitos na anatomia patológica renal foram mais graves e apenas parcialmente reversíveis. A maior parte dos efeitos adversos observados em ratos jovens foram similares aos que foram observados nos estudos de toxicidade de dose repetida com zonisamida em ratos adultos, mas observaram-se gotas de hialina tubulares renais e hiperplasia transitória nos estudos com ratos jovens apenas. Com este nível de dose mais elevado, os ratos jovens revelaram uma redução nos parâmetros de crescimento, de aprendizagem e de desenvolvimento. Estes efeitos foram considerados provavelmente relacionados com a diminuição do peso corporal e com os efeitos farmacológicos exagerados da zonisamida, com a dose máxima tolerada.

Observou-se uma redução do número de corpos lúteos e de locais de implantação em ratos com níveis de exposição equivalentes à dose terapêutica máxima em humanos; observaram-se ciclos de óvulos irregulares e um número reduzido de fetos vivos com níveis de exposição três vezes superiores.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina

Óleo vegetal hidrogenado (de soja)

Laurilsulfato de sódio

#### Invólucro da cápsula

Gelatina

Dióxido de titânio (E171)

Goma laca

Propilenoglicol  
Hidróxido de potássio  
Óxido de ferro preto (E172)

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

*Blisters* em PVC/PVDC/alumínio, embalagens de 14, 28, 56 e 84 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 10/03/2005  
Data da última renovação: 21/12/2009

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Zonegran 100 mg cápsulas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 100 mg de zonisamida.

Excipientes: 0,002 mg de amarelo *sunset* FCF (E110) e 0,147 mg de vermelho *allura* AC (E129).

Excipiente com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 3 mg de óleo vegetal hidrogenado (de soja).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Corpo branco opaco e cabeça vermelha opaca impressa com “ZONEGRAN 100” a preto.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Zonegran é indicado como:

- monoterapia no tratamento de crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária, em doentes adultos com diagnóstico recente de epilepsia (ver secção 5.1);
- terapêutica adjuvante no tratamento de crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária, em adultos, adolescentes e crianças com 6 anos de idade ou mais.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia - adultos

##### *Aumento gradual da dose e manutenção*

Zonegran pode ser tomado em monoterapia ou adicionado à terapêutica existente, em adultos. A dose deve ser titulada com base no efeito clínico. As doses recomendadas para o aumento gradual e manutenção encontram-se na Tabela 1. Alguns doentes, especialmente aqueles que não estão a tomar agentes indutores da CYP3A4, podem responder a doses mais baixas.

##### *Suspensão do tratamento*

Quando for necessário suspender o tratamento com Zonegran, este deve ser retirado de forma gradual (ver secção 4.4). Em estudos clínicos com doentes adultos, foram utilizadas reduções da dose de 100 mg em intervalos semanais com o ajuste concomitante das doses dos outros medicamentos antiepiléticos (quando necessário).

**Tabela 1 Adultos – aumento gradual da dose e regime de manutenção recomendados**

Regime de tratamento	Fase de titulação			Dose de manutenção habitual
	Semana 1 + 2	Semana 3 + 4	Semana 5 + 6	
Monoterapia – Doentes adultos com diagnóstico recente	100 mg/dia (uma vez por dia)	200 mg/dia (uma vez por dia)	300 mg/dia (uma vez por dia)	300 mg por dia (uma vez por dia). Caso seja necessária uma dose mais elevada, aumentar em intervalos de duas semanas com incrementos de 100 mg até a um máximo de 500 mg.
Terapêutica adjuvante - com agentes indutores da CYP3A4 (ver secção 4.5)	Semana 1	Semana 2	Semanas 3 a 5	300 a 500 mg por dia (uma vez por dia ou em duas doses divididas).
	50 mg/dia (em duas doses divididas)	100 mg/dia (em duas doses divididas)	Aumentar em intervalos semanais com incrementos de 100 mg	
- sem agentes indutores da CYP3A4 ou na presença de compromisso renal ou hepático	Semana 1 + 2	Semana 3 + 4	Semana 5 a 10	300 a 500 mg por dia (uma vez por dia ou em duas doses divididas). Alguns doentes podem responder a doses mais baixas.
	50 mg/dia (em duas doses divididas)	100 mg/dia (em duas doses divididas)	Aumentar em intervalos de duas semanas com incrementos de 100 mg	

Recomendações posológicas gerais para Zonegran em populações especiais de doentesPopulação pediátrica (com 6 anos de idade ou mais)*Aumento gradual da dose e manutenção*

Zonegran deve ser adicionado à terapêutica existente para doentes pediátricos com 6 anos de idade ou mais. A dose deve ser titulada com base no efeito clínico. As doses recomendadas para o aumento gradual e manutenção encontram-se na Tabela 2. Alguns doentes, especialmente aqueles que não estão a tomar agentes indutores da CYP3A4, podem responder a doses mais baixas.

Os médicos devem chamar a atenção dos doentes pediátricos e dos seus pais/prestadores de cuidados para a Caixa de Alerta do Doente (no folheto informativo) sobre a prevenção de golpes de calor (ver secção 4.4: População pediátrica).

**Tabela 2 População pediátrica (com 6 anos de idade ou mais) – aumento gradual da dose e regime de manutenção recomendados**

Regime de tratamento	Fase de titulação		Dose de manutenção habitual	
	Semana 1	Semanas 2 a 8	Doentes com 20 a 55 kg <sup>a</sup> de peso	Doentes com > 55 kg de peso
Terapêutica adjuvante - com agentes indutores da CYP3A4 (ver secção 4.5)	1 mg/kg/dia (uma vez por dia)	Aumento em <b>intervalos semanais</b> com incrementos de 1 mg/kg	6 a 8 mg/kg/dia (uma vez por dia)	300 - 500 mg/dia (uma vez por dia)
	<b>Semana 1 + 2</b>	<b>Semanas ≥ 3</b>	6 a 8 mg/kg/dia (uma vez por dia)	300 - 500 mg/dia (uma vez por dia)
- sem agentes indutores da CYP3A4	1 mg/kg/dia (uma vez por dia)	Aumento em <b>intervalos de 2 em 2 semanas</b> com incrementos de 1 mg/kg		

**Nota:**

- a. Para assegurar que se mantém uma dose terapêutica, deve monitorizar-se o peso da criança e a dose deve ser revista já que ocorrem alterações do peso até a um peso de 55 kg. O regime posológico é de 6-8 mg/kg/dia até a uma dose máxima de 500 mg/dia.

A segurança e eficácia de Zonegran em crianças com menos de 6 anos de idade ou com menos de 20 kg não foram ainda estabelecidas.

Os dados de estudos clínicos em doentes com um peso corporal inferior a 20 kg são limitados. Assim, as crianças com 6 anos de idade ou mais e com um peso corporal inferior a 20 kg devem ser tratadas com precaução.

Nem sempre é possível atingir com precisão a dose calculada com as dosagens das cápsulas de Zonegran disponíveis no mercado. Por conseguinte, nestes casos recomenda-se que a dose total de Zonegran seja arredondada para cima ou para baixo até se atingir a dose disponível mais próxima das dosagens das cápsulas de Zonegran disponíveis no mercado (25 mg, 50 mg e 100 mg).

*Suspensão do tratamento*

Quando se pretende descontinuar o tratamento com Zonegran, isto deve ser feito gradualmente (ver secção 4.4). Em estudos clínicos com doentes pediátricos, a titulação decrescente foi completada com reduções da dose em intervalos semanais, com incrementos de cerca de 2 mg/kg (i.e. de acordo com o esquema da Tabela 3).

**Tabela 3 População pediátrica (6 anos de idade ou mais) – esquema de titulação decrescente da dose recomendado**

Peso	Diminuir em intervalos semanais com incrementos de:
20 – 28 kg	25 a 50 mg/dia*
29 – 41 kg	50 a 75 mg/dia*
42 – 55 kg	100 mg/dia*
>55 kg	100 mg/dia*

**Nota:**

- \* Todas as doses são uma vez por dia.

### Idosos

Deve ter-se precaução ao iniciar-se o tratamento em doentes idosos, uma vez que a informação existente sobre a utilização de Zonegran nestes doentes é limitada. Os médicos prescritores devem também ter em consideração o perfil de segurança de Zonegran (ver secção 4.8).

### Doentes com compromisso renal

É necessário ter-se precaução ao tratarem-se doentes com compromisso renal, uma vez que a informação existente sobre a utilização de Zonegran nestes doentes é limitada, podendo ser necessária uma titulação mais lenta do medicamento. Uma vez que a zonisamida e os seus metabolitos são excretados por via renal, o fármaco deve ser descontinuado em doentes que desenvolvam falência renal aguda ou naqueles em que se observe um aumento sustido e clinicamente significativo da creatinina sérica.

Em indivíduos com compromisso renal, a depuração renal de doses únicas de zonisamida demonstrou estar positivamente correlacionada com a depuração da creatinina. A AUC plasmática da zonisamida aumentou 35% em indivíduos com uma depuração da creatinina < 20 ml/min.

### Doentes com compromisso hepático

A utilização em doentes com compromisso hepático não foi estudada. Deste modo, a utilização em doentes com compromisso hepático grave não é recomendada. Deve ter-se precaução ao tratarem-se doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, podendo ser necessária uma titulação mais lenta de Zonegran.

### Modo de administração

As cápsulas de Zonegran destinam-se a ser utilizadas por via oral.

### Efeito dos alimentos

Zonegran pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou às sulfonamidas.

Zonegran contém óleo vegetal hidrogenado (de soja). Os doentes não podem tomar este medicamento se forem alérgicos ao amendoim ou à soja.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Erupção cutânea não explicada

<b>Ocorrem casos graves de erupção cutânea associados à terapêutica com Zonegran, incluindo casos de síndrome de Stevens-Johnson.</b>
---

Deve ser considerada a descontinuação do tratamento com Zonegran em doentes que desenvolvam erupção cutânea sem qualquer outra explicação aparente. Todos os doentes que desenvolvam erupção cutânea durante a terapêutica com Zonegran devem ser monitorizados de perto, com um cuidado especial para os que estiverem a receber medicação antiepilética concomitante que possa, de forma independente, induzir o aparecimento de erupção cutânea.

### Crises durante a suspensão

De acordo com a prática clínica corrente, a descontinuação de Zonegran em doentes epiléticos deve ser realizada por redução gradual da dose, por forma a reduzir a possibilidade de ocorrência de crises durante a suspensão do fármaco. Não existem dados suficientes relativamente à retirada de medicamentos antiepiléticos concomitantes uma vez atingido o controlo das crises com Zonegran na situação de terapêutica coadjuvante, por forma a obter uma monoterapia com Zonegran. Deste modo, a suspensão de medicamentos antiepiléticos concomitantemente administrados deve ser realizada com precaução.

### Reações à sulfonamida

Zonegran é um derivado do benzisoxazol que contém um grupo sulfonamida. As reações adversas graves de base imunológica que estão associadas a medicamentos contendo um grupo sulfonamida incluem erupção cutânea, reações alérgicas e perturbações hematológicas graves incluindo anemia aplástica, as quais, em casos muito raros, podem ser fatais.

Foram notificados casos de agranulocitose, trombocitopenia, leucopenia, anemia aplástica, pancitopenia e leucocitose. Não existe informação adequada para avaliar a relação, caso exista, entre a dose e a duração do tratamento e estes acontecimentos.

### Miopia aguda e glaucoma secundário de ângulo fechado

Foi notificada uma síndrome que consiste em miopia aguda associada a glaucoma secundário de ângulo fechado em doentes adultos e pediátricos a receberem zonisamida. Os sintomas incluem um aparecimento agudo de diminuição da acuidade visual e/ou dor ocular. Os achados oftalmológicos podem incluir miopia, atalampia, hiperemia (vermelhidão) ocular e aumento da pressão intraocular. Esta síndrome pode estar associada a efusão supraciliar resultando em deslocamento anterior do cristalino e da íris, com glaucoma secundário de ângulo fechado. Os sintomas podem ocorrer no período de umas horas a semanas após o início da terapêutica. O tratamento inclui a descontinuação da zonisamida, o mais rapidamente possível, de acordo com o critério do médico assistente, e medidas apropriadas para reduzir a pressão intraocular. A elevação da pressão intraocular de qualquer etiologia, se não tratada, pode levar a sequelas graves, incluindo a perda permanente da visão. Deve proceder-se com precaução ao tratar doentes com antecedentes de afeções oculares com zonisamida.

### Ideação e comportamento suicida

Foram notificados casos de ideação e comportamento suicida em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos, em várias indicações terapêuticas. Uma meta-análise de ensaios aleatorizados, controlados com placebo, com medicamentos antiepiléticos, mostrou também um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. Não se conhece ainda o mecanismo que explica este risco e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um aumento do risco para o Zonegran.

Por conseguinte, os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de ideação e comportamentos suicidas, devendo ser considerada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e os prestadores de cuidados aos doentes) devem ser aconselhados a procurar aconselhamento médico caso surjam sinais de ideação e comportamento suicida.

### Cálculos renais

Alguns doentes, especialmente aqueles com uma predisposição para nefrolitíase, podem ter um risco aumentado para a formação de cálculos renais e para sinais e sintomas associados, tais como, cólica renal, dores renais ou dores nos flancos. A nefrolitíase pode levar a lesão renal crónica. Os fatores de risco da nefrolitíase incluem formação anterior de cálculos, antecedentes familiares de nefrolitíase e hipercaleciúria. Nenhum destes fatores de risco permite prever com fiabilidade a formação de cálculos durante o tratamento com zonisamida. Adicionalmente, doentes a tomar outras medicações associadas a nefrolitíase podem estar sujeitos a um risco aumentado. Um aumento da ingestão de fluidos e da

excreção de urina pode ajudar a reduzir o risco de formação de cálculos, particularmente nos doentes que apresentam fatores de risco nesse sentido.

### Acidose metabólica

O tratamento com Zonegran está associado a acidose metabólica hiperclorémica, sem hiato aniônico, (ou seja, redução no bicarbonato sérico abaixo do intervalo normal de referência na ausência de alcalose respiratória crónica). Esta acidose metabólica é provocada pela perda de bicarbonato renal devido ao efeito inibitório da zonisamida sobre a anidrase carbónica. Este desequilíbrio eletrolítico foi observado com a utilização de Zonegran em ensaios clínicos controlados por placebo e na vigilância pós-comercialização. De uma forma geral, a acidose metabólica induzida pela zonisamida ocorre na fase inicial do tratamento apesar de poderem ocorrer casos em qualquer altura durante o tratamento. A redução dos níveis de bicarbonato é geralmente pequena a moderada (diminuição média de aproximadamente 3,5 mEq/l com doses diárias de 300 mg em adultos). Em casos raros os doentes podem ter diminuições mais pronunciadas. As afeções ou terapêuticas que predispõem para a acidose (tais como patologia renal, doença respiratória grave, estado de mal epilético, diarreia, cirurgia, dieta cetogénica ou medicamentos) podem ter um efeito aditivo relativamente aos efeitos de redução do bicarbonato da zonisamida.

O risco de indução de acidose metabólica pela zonisamida parece ser mais frequente e grave em doentes jovens. Deve ser realizada uma avaliação e monitorização apropriada dos níveis séricos de bicarbonato em doentes medicados com zonisamida que apresentem afeções subjacentes que possam aumentar o risco de acidose, em doentes que apresentem um risco aumentado de consequências adversas de acidose metabólica, e em doentes com sintomas sugestivos de acidose metabólica. Caso a acidose metabólica se venha a manifestar e persistir, deve ponderar-se a redução da dose ou a interrupção do tratamento com Zonegran (com descontinuação ou redução gradual da dose terapêutica) uma vez que poderá desenvolver-se osteopenia.

Caso a decisão tomada seja a de continuar a terapêutica com Zonegran na presença de uma acidose persistente, deve ser considerado o tratamento alcalino.

A acidose metabólica tem potencial para causar hiperamonemia, que tem sido notificada com ou sem encefalopatia durante o tratamento com zonisamida. O risco de hiperamonemia pode aumentar em doentes que tomam outros medicamentos em simultâneo que podem causar hiperamonemia (por exemplo, valproato) ou que têm uma perturbação subjacente do ciclo da ureia ou uma atividade mitocondrial hepática reduzida. Em doentes que desenvolvem letargia ou alterações do estado mental inexplicáveis durante o tratamento com zonisamida, recomenda-se considerar a encefalopatia hiperamonémica e medir os níveis de amónia.

Zonegran deve ser utilizado com precaução em doentes adultos que estejam a ser tratados em simultâneo com inibidores da anidrase carbónica como, por exemplo, o topiramato ou a acetazolamida, uma vez não existem dados suficientes para que possa ser excluída uma interação farmacodinâmica (ver também secção 4.4 População pediátrica e secção 4.5).

### Golpe de calor

Foram notificados casos de diminuição da sudorese e de temperatura corporal elevada, principalmente em doentes pediátricos (ver secção 4.4 População pediátrica para obter a advertência completa). Deve ter-se precaução em adultos quando Zonegran é receitado com outros medicamentos que predispõem os doentes para distúrbios relacionados com o calor; estes incluem inibidores da anidrase carbónica e medicamentos com atividade anticolinérgica (ver também secção 4.4 População pediátrica).

### Pancreatite

Em doentes a tomar Zonegran que desenvolvam sinais clínicos e sintomas de pancreatite, recomenda-se a monitorização dos níveis da lipase pancreática e da amilase. Caso a pancreatite seja evidente, na ausência de qualquer outra causa óbvia, recomenda-se que seja tida em consideração a descontinuação de Zonegran e que se inicie um tratamento apropriado.

## Rabdomiólise

Em doentes a tomar Zonegran que desenvolvam situações graves de dores musculares e/ou de fraqueza, independentemente da presença ou da ausência de febre, recomenda-se a avaliação dos marcadores de danos musculares, incluindo os níveis séricos da creatina-fosfocinase e da aldolase. Caso estejam elevados, na ausência de outras causas óbvias, tais como trauma ou crises de grande mal epilético, recomenda-se que seja tida em consideração a descontinuação de Zonegran e que se inicie um tratamento apropriado.

## Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar terão de utilizar um métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Zonegran e durante um mês após a suspensão do tratamento (ver secção 4.6). O Zonegran não poderá ser usado em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar um método contraceptivo eficaz, exceto se claramente necessário e apenas se o potencial benefício justificar o risco para o feto. Mulheres em tratamento com zonisamida com potencial para engravidar deverão procurar aconselhamento por parte de um especialista médico, relativamente aos possíveis efeitos do Zonegran no feto e estes riscos deverão ser discutidos com a doente, por oposição aos benefícios, antes de iniciar o tratamento. Antes de iniciar o tratamento com Zonegran numa mulher com potencial para engravidar, deve ser considerado efetuar um teste de gravidez. Mulheres que estejam a planejar ficarem grávidas deverão consultar os seus especialistas de forma a reavaliar o tratamento com Zonegran e considerar outras opções terapêuticas antes da conceção e antes de descontinuar a contraceção. Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a contactar imediatamente o seu médico caso engravidem ou se pensam estar grávidas e estão a tomar Zonegran. Os médicos que estejam a tratar doentes com Zonegran deverão assegurar que essas doentes estão totalmente informadas quanto à necessidade de utilizar um método contraceptivo eficaz e apropriada e devem usar a sua perceção clínica para avaliar se os contraceptivos orais ou as doses dos componentes dos contraceptivos orais são apropriados, tendo em conta a situação clínica individual dos doentes.

## Peso corporal

Zonegran pode provocar perda de peso. Pode considerar-se a utilização de um suplemento dietético ou um aumento da ingestão de alimentos caso o doente esteja a perder peso ou se encontre abaixo do peso normal enquanto estiver a tomar esta medicação. Caso ocorra uma perda substancial de peso não desejada, deve considerar-se a descontinuação de Zonegran. A perda de peso é potencialmente mais grave em crianças (ver secção 4.4 População pediátrica).

## População pediátrica

As advertências e precauções mencionadas acima são também aplicáveis a doentes adolescentes e pediátricos. As advertências e precauções mencionadas abaixo são mais relevantes nos doentes adolescentes e pediátricos.

### *Golpe de calor e desidratação*

#### Prevenção de golpe de calor e desidratação nas crianças

Zonegran pode fazer com que as crianças transpirem menos e sobreaqueçam e se a criança não for tratada, isto pode levar a lesão cerebral e morte. As crianças apresentam um maior risco, especialmente nos dias quentes.

Quando uma criança está a tomar Zonegran:

- A criança deve manter-se fresca, especialmente nos dias quentes
- A criança deve evitar fazer exercício excessivo, especialmente em dias quentes
- A criança deve beber bastante água fria
- A criança não deve tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

inibidores da anidrase carbónica (como o topiramato e a acetazolamida) e agentes anticolinérgicos (como a clomipramina, hidroxizina, difenidramina, haloperidol, imipramina e oxibutinina).

**SE QUALQUER UMA DAS SEGUINTE SITUAÇÕES OCORRER, A CRIANÇA PRECISA DE CUIDADOS MÉDICOS URGENTES:**

A pele fica muito quente com pouca ou nenhuma sudação, ou a criança fica confusa ou tem câibras musculares, ou o batimento cardíaco ou a respiração da criança tornam-se rápidos.

- Leve a criança para um local fresco e sombrio
- Mantenha a pele da criança fresca com água
- Dê água fria à criança para beber

Foram referidos casos de redução da sudação e elevação da temperatura corporal, principalmente em doentes pediátricos. Foi diagnosticado golpe de calor com necessidade de tratamento hospitalar em alguns casos. Foi referido golpe de calor com necessidade de tratamento hospitalar que levou a morte. A maior parte dos relatos ocorreu durante períodos de tempo quente. Os médicos devem falar com os doentes e com os seus prestadores de cuidados sobre a potencial gravidade do golpe de calor, as situações nas quais poderá surgir, assim como a ação a tomar em caso de haver quaisquer sinais ou sintomas. Os doentes ou os seus prestadores de cuidados devem ser avisados de que deverão ter o cuidado de manterem a hidratação e evitar exposição a temperaturas excessivas e exercício físico vigoroso, dependendo do estado do doente. Os prescritores devem chamar a atenção dos doentes pediátricos e dos seus pais/prestadores de cuidados para os conselhos no folheto informativo sobre a prevenção do golpe de calor e sobreaquecimento nas crianças, conforme descrito. No caso de sinais ou sintomas de desidratação, oligohidrose ou temperatura corporal elevada, deve considerar-se a descontinuação de Zonegran.

Zonegran não deve ser utilizado como comedicação em doentes pediátricos com outros medicamentos que predisõem os doentes a distúrbios relacionados com o calor; estes incluem inibidores da anidrase carbónica e medicamentos com atividade anticolinérgica.

*Peso corporal*

A perda de peso, com a conseqüente deterioração do estado geral e o incumprimento da toma da medicação antiepiléptica foi relacionada com um desfecho fatal (ver secção 4.8). Zonegran não é recomendado em doentes pediátricos com baixo peso (definição de acordo com as categorias do IMC ajustado em função da idade da OMS) ou com diminuição do apetite.

A incidência de diminuição do peso corporal é consistente em todos os grupos etários (ver secção 4.8); contudo, dada a gravidade potencial da perda de peso em crianças, o peso deve ser monitorizado nesta população. Deve considerar-se um suplemento alimentar ou o aumento da ingestão de alimentos se o doente não ganhar peso de acordo com as tabelas de crescimento, caso contrário deve descontinuar-se o Zonegran.

Os dados de estudos clínicos em doentes com um peso corporal inferior a 20 kg são limitados. Como tal, as crianças com 6 anos de idade ou mais, com um peso corporal inferior a 20 kg, devem ser tratadas com precaução. Desconhece-se o efeito a longo prazo da perda de peso no crescimento e desenvolvimento na população pediátrica.

*Acidose metabólica*

O risco de acidose metabólica induzida pela zonisamida parece ser mais frequente e grave nos doentes pediátricos e adolescentes. Deve efetuar-se uma avaliação e monitorização apropriada dos níveis séricos de bicarbonato nesta população (ver secção 4.4 – Acidose metabólica para obter a advertência completa; ver secção 4.8 para ver a incidência de bicarbonato baixo). Desconhece-se o efeito a longo prazo dos níveis baixos de bicarbonato no crescimento e desenvolvimento.

Zonegran não deve ser utilizado como comedicação nos doentes pediátricos com outros inibidores da anidrase carbónica, tais como o topiramato e a acetazolamida (ver secção 4.5).

### *Cálculos renais*

Ocorreram cálculos renais em doentes pediátricos (ver secção 4.4. Cálculos renais para obter a advertência completa). Alguns doentes, em especial aqueles com uma predisposição para nefrolitíase, podem ter um risco aumentado de formação de cálculos renais e sinais e sintomas associados, tais como cólica renal, dor renal ou dores nos flancos. A nefrolitíase pode levar a lesão renal crónica. Os fatores de risco de nefrolitíase incluem formação anterior de cálculos, antecedentes familiares de nefrolitíase e hipercalemiúria. Nenhum destes fatores de risco permite prever com fiabilidade a formação de cálculos durante o tratamento com zonisamida.

O aumento da ingestão de líquidos e do débito urinário pode ajudar a reduzir o risco de formação de cálculos, em particular naqueles com fatores de risco que predispõem para tal. Deve efetuar-se uma monitorização por ecografia renal, de acordo com o critério do médico. No caso de se detetarem cálculos renais, deve descontinuar-se o Zonegran.

### *Disfunção hepática*

Ocorreram níveis elevados dos parâmetros hepatobiliares, tais como a alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama-glutamilttransferase (GGT) e bilirrubina em doentes pediátricos e adolescentes, sem qualquer padrão consistente nas observações dos valores acima do limite superior normal. Contudo, no caso de se suspeitar de um acontecimento hepático, deve avaliar-se a função hepática e considerar-se a descontinuação de Zonegran.

### *Cognição*

A alteração cognitiva em doentes afetados por epilepsia foi associada à patologia subjacente e/ou à administração de tratamento antiepiléptico. Num estudo de zonisamida controlado com placebo, conduzido em doentes pediátricos e adolescentes, a proporção de doentes com cognição alterada foi numericamente superior no grupo da zonisamida, em comparação com o grupo do placebo.

### Excipientes

Zonegran 100 mg cápsulas contém um corante amarelo chamado amarelo *sunset* FCF (E110) e um corante vermelho chamado vermelho *allura* AC (E129), os quais podem causar reações alérgicas.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### *Efeito de Zonegran nas enzimas do citocromo P450*

Estudos *in vitro* utilizando microssomas hepáticos humanos demonstraram pouca ou nenhuma inibição (< 25%) das isoenzimas do citocromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4 para níveis de zonisamida aproximadamente duas vezes superiores ou mais relativamente às concentrações séricas clinicamente relevantes de zonisamida livre. Deste modo, não é de se esperar que Zonegran afete a farmacocinética de outros medicamentos por intermédio de mecanismos mediados pelo citocromo P450, tal como demonstrado *in vivo* para a carbamazepina, fenitoína, etinilestradiol e desipramina.

### *Potencial de Zonegran para afetar outros medicamentos*

#### *Medicamentos antiepilépticos*

Em doentes epilépticos, a dosagem em estado estacionário com Zonegran não resultou em qualquer efeito farmacocinético clinicamente relevante sobre a carbamazepina, a lamotrigina, a fenitoína ou o valproato de sódio.

#### *Contraceptivos orais*

Em estudos clínicos com voluntárias saudáveis, a dosagem em estado estacionário com Zonegran não afetou as concentrações séricas de etinilestradiol ou de noretisterona num contraceptivo oral combinado.

### *Inibidores da anidrase carbónica*

Zonegran deve ser utilizado com precaução em doentes adultos que estejam a ser tratados simultaneamente com inibidores da anidrase carbónica, tais como o topiramato e a acetazolamida, uma vez que não existem dados suficientes para que possa ser excluída uma possível interação farmacodinâmica (ver secção 4.4).

Zonegran não deve ser utilizado como comedição em doentes pediátricos com outros inibidores da anidrase carbónica, tais como o topiramato e a acetazolamida (ver secção 4.4 População pediátrica).

### *Substratos da glicoproteína-P (P-gp)*

Um estudo *in vitro* demonstrou que a zonisamida é um inibidor fraco da P-gp (MDR1) com um IC<sub>50</sub> de 267 µmol/l e que existe teoricamente a possibilidade de a zonisamida afetar a farmacocinética de substâncias que sejam substratos da P-gp. Aconselha-se cuidado no início e na descontinuação do tratamento com zonisamida, bem como na alteração da sua dose em doentes que estejam também a ser tratados com medicamentos que sejam substratos da P-gp (por ex., digoxina, quinidina).

### Potenciais interações medicamentosas que afetam o Zonegran

Em estudos clínicos, a coadministração de lamotrigina não aparentou ter qualquer efeito na farmacocinética da zonisamida. A conjugação de Zonegran com outros medicamentos suscetíveis de provocar urolitíase pode potenciar o risco de desenvolvimento de cálculos renais devendo evitar-se, deste modo, a administração concomitante destes medicamentos.

A zonisamida é parcialmente metabolizada pela CYP3A4 (clivagem redutora) e também pelas N-acetiltransferases com conjugação com o ácido glucurónico. Deste modo, as substâncias que podem induzir ou inibir estas enzimas podem afetar a farmacocinética da zonisamida:

- Indução enzimática: a exposição à zonisamida é mais baixa em doentes epiléticos a receber agentes indutores da CYP3A4 como a fenitoína, a carbamazepina e a fenobarbitona. É pouco provável que estes efeitos tenham significado clínico quando Zonegran é adicionado à terapêutica existente. No entanto, podem ocorrer alterações nas concentrações de zonisamida caso um antiepilético concomitante ou qualquer outro fármaco indutor da CYP3A4 seja retirado, introduzido ou tenha a sua dose alterada, podendo ser necessário ajustar a dose de Zonegran. A rifampicina é um potente indutor da CYP3A4. Caso seja necessária a coadministração, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado e a dose de Zonegran e de outros substratos da CYP3A4 deve ser ajustada, conforme necessário.
- Inibição da CYP3A4: com base em dados clínicos, os inibidores específicos e não específicos conhecidos da CYP3A4 não parecem ter qualquer efeito clinicamente relevante nos parâmetros de exposição farmacocinética da zonisamida. A dosagem em estado estacionário com cetoconazol (400 mg/dia) ou cimetidina (1200 mg/dia) não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética de uma dose única de zonisamida administrada a voluntários saudáveis. Deste modo, não devem ser necessárias modificações na dosagem de Zonegran quando este é coadministrado com inibidores conhecidos da CYP3A4.

### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar terão de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Zonegran, e durante um mês após a suspensão do tratamento.

O Zonegran não poderá ser usado em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar um método contraceptivo eficaz, a menos que seja claramente necessário e apenas se o potencial

benefício justificar o risco para o feto. Mulheres tratadas com zonisamida com potencial para engravidar deverão procurar aconselhamento médico por parte de um especialista. A mulher deve ser devidamente informada e compreender os possíveis efeitos da Zonéggran no feto e estes riscos devem ser discutidos com a paciente em relação aos benefícios antes de iniciar o tratamento. Os testes de gravidez em mulheres com potencial para engravidar devem ser considerados antes de se iniciar o tratamento com zonisamida. Mulheres que estejam a planear ficarem grávidas deverão consultar os seus especialistas de forma a reavaliar o tratamento com zonisamida e considerar outras opções terapêuticas antes da concepção e antes de descontinuar a contraceção..

Tal como acontece com todos os medicamentos antiepiléticos, deverá ser evitada a descontinuação súbita da zonisamida, pois poderá levar a ataques epilépticos por ressaca, os quais poderão ter consequências graves para a mulher e para o nascituro. O risco de defeitos congénitos é aumentado por um fator de 2 a 3 nos descendentes de mulheres tratadas com produtos antiepiléticos medicinais. Os reportados mais frequentemente são a fenda palatina, as malformações cardiovasculares e os defeitos no tubo neural. A terapêutica com antiepiléticos medicinais múltiplos poderá estar associada a um maior risco de malformações congénitas do que a monoterapêutica.

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Zonéggran em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). No ser humano o potencial risco de malformações congénitas maiores e perturbações do desenvolvimento neurológico são desconhecidos.

Os dados de um estudo de registo sugerem um aumento na proporção de bebés nascidos com baixo peso no nascimento (BPN), pré-termo, ou pequenos para a sua idade gestacional (PIG). Estes aumentos são de 5% a 8% para BPN, de 8% a 10% para nascimento pré-termo e de 7% a 12% para PIG, todos em comparação com mães tratadas com monoterapêutica com lamotrigina.

O Zonéggran não poderá ser usado durante a gravidez, a menos que seja claramente necessário e apenas se o potencial benefício justificar o risco para o feto. Se for prescrito Zonéggran durante a gravidez, as doentes deverão estar totalmente informadas sobre os potenciais danos no feto e deverão usar a dose mínima eficaz, juntamente com uma monitorização cuidadosa.

### Amamentação

A zonisamida é excretada no leite humano; a concentração no leite é semelhante à do plasma materno. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Zonéggran. Devido ao tempo de retenção corporal prolongado da zonisamida, a amamentação não poderá ser reiniciada até um mês após o final da terapêutica com Zonéggran.

### Fertilidade

Não existem dados clínicos disponíveis sobre os efeitos de zonisamida na fertilidade humana. Estudos efetuados em animais demonstraram haver alterações nos parâmetros da fertilidade (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, tendo em conta que alguns doentes podem sentir sonolência ou dificuldade em concentrar-se, particularmente no início do tratamento ou após um aumento da dose, os doentes devem ser aconselhados a ter cuidado durante atividades que requeiram um elevado grau de atenção, por exemplo, a condução ou utilização de máquinas.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

Zonegran foi administrado a mais de 1.200 doentes em estudos clínicos, mais de 400 dos quais receberam Zonegran durante pelo menos 1 ano. Adicionalmente, existe uma extensa experiência pós-comercialização com a zonisamida no Japão desde 1989 e nos EUA desde 2000.

Deve notar-se que Zonegran é um derivado do benzisoxazol que contém um grupo sulfonamida. As reações adversas graves de base imunológica que estão associadas a medicamentos contendo um grupo sulfonamida incluem erupção cutânea, reações alérgicas e perturbações hematológicas graves, incluindo anemia aplástica, as quais, em casos muito raros, podem ser fatais (ver secção 4.4).

As reações adversas mais frequentes em estudos controlados de terapêutica adjuvante foram sonolência, tonturas e anorexia. As reações adversas mais frequentes num ensaio aleatorizado, controlado, em monoterapia, comparando a zonisamida com a carbamazepina de libertação prolongada foram: diminuição do bicarbonato, diminuição do apetite e diminuição do peso. A incidência de níveis anormalmente muito baixos de bicarbonato sérico (uma diminuição para menos de 17 mEq/l e de mais de 5 mEq/l) foi de 3,8%. A incidência de diminuições pronunciadas no peso de 20% ou mais foi de 0,7%.

### Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas associadas ao Zonegran obtidas a partir dos estudos clínicos e da vigilância pós-comercialização encontram-se tabeladas abaixo. As frequências encontram-se organizadas de acordo com o seguinte esquema:

muito frequentes	$\geq 1/10$
frequentes	$\geq 1/100, < 1/10$
pouco frequentes	$\geq 1/1.000, < 1/100$
raras	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
muito raras	$< 1/10.000$
desconhecida	não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

**Tabela 4** Reações adversas associadas ao Zonegran obtidas a partir de estudos clínicos de uso adjuvante na vigilância pós-comercialização

Classes de Sistemas de Órgãos (Terminologia MedDRA)	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Muito raras
<b>Infeções e infestações</b>			Pneumonia Infeção do trato urinário	
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>		Equimose		Agranulocitose Anemia aplástica Leucocitose Leucopenia Linfoadenopatia Pancitopenia Trombocitopenia

<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b> (Terminologia MedDRA)	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco Frequentes</b>	<b>Muito raras</b>
<b>Doenças do sistema imunitário</b>		Hipersensibilidade		Síndrome de hipersensibilidade induzida por fármacos Erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	Anorexia		Hipocaliémia	Acidose metabólica Acidose tubular renal
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	Agitação Irritabilidade Estados de confusão Depressão	Labilidade afetiva Ansiedade Insónia Disfunção psicótica	Estado colérico Agressão Ideação suicida Tentativa de suicídio	Alucinação
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Ataxia Tonturas Deterioração da memória Sonolência	Bradifrenia Perturbações da atenção Nistagmo Parestesia Disfunção da fala Tremores	Convulsões	Amnésia Coma Crise epilética de grande mal Síndrome miasténica Síndrome neurolética maligna Estado de mal epilético
<b>Afeções oculares</b>	Diplopia			Glaucoma de ângulo fechado Dor ocular Miopia Visão turva Acuidade visual reduzida
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>				Dispneia Pneumonia de aspiração Afeção respiratória Pneumonite por hipersensibilidade
<b>Doenças gastrointestinais</b>		Dor abdominal Obstipação Diarreia Dispepsia Náuseas	Vómitos	Pancreatite
<b>Afeções hepatobiliares</b>			Colecistite Colelitíase	Danos hepatocelulares
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>		Erupção cutânea Prurido Alopecia		Anidrose Eritema multiforme Síndrome de Stevens-Johnson Necrólise epidérmica tóxica

<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b> (Terminologia MedDRA)	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco Frequentes</b>	<b>Muito raras</b>
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>				Rabdomiólise
<b>Doenças renais e urinárias</b>		Nefrolitíase	Cálculos urinários	Hidronefrose Falência renal Parâmetros urinários anormais
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		Fadiga Doença do tipo gripal Pirexia Edema periférico		
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	Diminuição do bicarbonato	Diminuição de peso		Aumento da creatina-fosfoquinase sanguínea Aumento da creatinina sanguínea Aumento da ureia sanguínea Testes anormais da função hepática
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>				Golpe de calor

Adicionalmente, houve casos isolados de Morte Súbita Inexplicada em Doentes Epiléticos (SUDEP) a receber Zonegran.

**Tabela 5 Reações adversas num ensaio aleatorizado, controlado, em monoterapia, comparando zonisamida com carbamazepina de libertação prolongada**

<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b> (Terminologia MedDRA†)	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Raras</b>
<b>Infeções e infestações</b>			Infeção do trato urinário Pneumonia
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>			Leucopenia Trombocitopenia
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>		Diminuição do apetite	Hipocaliemia
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>		Agitação Depressão Insónia Instabilidade do humor Ansiedade	Estados de confusão Psicose aguda Agressão Ideação suicida Alucinação

<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b> (Terminologia MedDRA†)	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Raras</b>
<b>Doenças do sistema nervoso</b>		Ataxia Tonturas Deterioração da memória Sonolência Bradifrenia Perturbações da atenção Parestesia	Nistagmo Disfunção da fala Tremores Convulsões
<b>Afeções oculares</b>		Diplopia	
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>			Afeção respiratória
<b>Doenças gastrointestinais</b>		Obstipação Diarreia Dispepsia Náuseas Vômitos	Dor abdominal
<b>Afeções hepatobiliares</b>			Colecistite aguda
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>		Erupção cutânea	Prurido Equimoses
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		Fadiga Pirexia Irritabilidade	
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	Diminuição do bicarbonato	Diminuição de peso Aumento da creatina-fosfocinase sanguínea Aumento da alanina-aminotransferase Aumento da aspartato-aminotransferase	Testes urinários anormais

† MedDRA versão 13.1

#### Informação adicional relativamente a populações especiais:

##### *Idosos*

Uma análise agrupada de dados de segurança em 95 indivíduos idosos demonstrou uma frequência de notificação de edema periférico e prurido relativamente mais elevada em comparação com a população adulta.

A revisão dos dados pós-comercialização sugere que os doentes com idade igual ou superior a 65 anos referem uma frequência mais elevada dos seguintes acontecimentos, em relação à população em geral: Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e Síndrome de Hipersensibilidade Induzida por Fármacos (DIHS).

##### *População pediátrica*

O perfil de acontecimentos adversos da zonisamida em doentes pediátricos com 6 a 17 anos de idade, em estudos clínicos controlados com placebo, foi consistente com o perfil observado nos adultos. De entre 465 indivíduos da base de dados de segurança pediátrica (incluindo mais 67 indivíduos da fase de extensão do ensaio clínico controlado) houve 7 mortes (1,5%; 14,6/1.000 anos-pessoa): 2 casos de estado epilepticus, dos quais um esteve relacionado com perda de peso grave (10% em 3 meses) num indivíduo com baixo peso e subsequente incumprimento na toma da medicação; 1 caso de lesão da cabeça/hematoma e 4 mortes em indivíduos com défices neurológicos funcionais pré-existentes devido a várias causas (2 casos de sépsis induzida por pneumonia/falência orgânica, 1 SUDEP e 1 lesão na cabeça). Um total de 70,4% dos indivíduos pediátricos que receberam ZNS no estudo controlado ou na sua extensão sem ocultação tiveram pelo menos uma medição do bicarbonato

relacionada com o tratamento abaixo de 22 mmol/l. A duração das medições baixas de bicarbonato também foi longa (mediana de 188 dias).

Uma análise dos dados de segurança combinados de 420 indivíduos pediátricos (183 indivíduos com 6 a 11 anos de idade e 237 indivíduos com 12 a 16 anos de idade, com uma duração média de exposição de aproximadamente 12 meses) demonstrou uma frequência relativamente superior de notificações de pneumonia, desidratação, diminuição da sudação, alteração dos testes da função hepática, otite média, faringite, sinusite e infecção do trato respiratório superior, tosse, epistaxe e rinite, dores abdominais, vômitos, erupção cutânea e eczema, e febre, em comparação com a população adulta (em particular em indivíduos com menos de 12 anos de idade) e uma baixa incidência de amnésia, aumento da creatinina, linfadenopatia e trombocitopenia. A incidência da diminuição do peso corporal de 10% ou mais foi de 10,7% (ver secção 4.4). Em alguns casos de diminuição do peso, houve um atraso na transição para o estadió de Tanner seguinte, assim como da maturação óssea.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

### **4.9 Sobredosagem**

Ocorreram casos de sobredosagem acidental e intencional em adultos e doentes pediátricos. Em alguns casos, a sobredosagem foi assintomática, particularmente quando se procedeu prontamente a emese ou a lavagem gástrica. Em outros casos, a sobredosagem foi seguida de sintomas como sonolência, náuseas, gastrite, nistagmo, mioclonus, coma, bradicardia, função renal reduzida, hipotensão e depressão respiratória. Foi registada uma concentração plasmática muito elevada de 100,1 µg/ml de zonisamida aproximadamente 31 horas após um doente ter ingerido uma sobredosagem de Zonegran e clonazepam. O doente entrou em estado comatoso e sofreu depressão respiratória, no entanto recuperou a consciência cinco dias depois não tendo sofrido quaisquer sequelas.

#### Tratamento

Não estão disponíveis antídotos específicos para a sobredosagem com Zonegran. Após a suspeita de uma sobredosagem recente, o esvaziamento do estômago através de lavagem gástrica ou a indução de emese podem ser indicadas em conjunto com as precauções habituais para proteger as vias aéreas. Está indicada a utilização de cuidados gerais de suporte, incluindo a monitorização frequente dos sinais vitais e uma vigilância apertada. A zonisamida apresenta uma semivida de eliminação prolongada, portanto, os seus efeitos podem ser persistentes. Apesar de não ter sido formalmente estudada para o tratamento da sobredosagem, a hemodiálise reduziu as concentrações plasmáticas da zonisamida num doente com função renal diminuída, podendo ser considerada como um tratamento para a sobredosagem, se clinicamente indicado.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antiepiléticos, outros antiepiléticos, código ATC: N03AX15

A zonisamida é um derivado do benzisoxazol. É um medicamento antiepilético com uma fraca atividade *in vitro* para a anidrase carbónica. Quimicamente, não apresenta qualquer relação com outros medicamentos antiepiléticos.

## Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da zonisamida não está completamente elucidado, no entanto esta parece atuar sobre os canais de sódio e de cálcio sensíveis à voltagem, interrompendo, desta forma, o disparo neuronal sincronizado, reduzindo assim o alastramento das descargas das crises e impedindo a atividade epiléptica subsequente. A zonisamida exerce também um efeito modulatório na inibição neuronal mediada pelo GABA.

## Efeitos farmacodinâmicos

A atividade anticonvulsivante da zonisamida foi avaliada numa variedade de modelos, em diversas espécies com crises epilépticas induzidas ou inatas, e a zonisamida parece agir como um antiepilético de largo espectro nestes modelos. A zonisamida previne crises máximas induzidas por eletrochoques e restringe o alastramento das crises, incluindo a propagação das crises desde o córtex até às estruturas subcorticais para além de suprimir a atividade do foco epileptogénico. No entanto, ao contrário da fenitoína e da carbamazepina, a zonisamida atua preferencialmente nas crises que têm origem no córtex.

## Eficácia e segurança clínicas

### Monoterapia em crises epilépticas parciais, com ou sem generalização secundária

A eficácia da zonisamida como monoterapia foi estabelecida numa comparação de não-inferioridade com dupla ocultação, em grupos paralelos com a carbamazepina de libertação prolongada (PR) em 583 indivíduos adultos com crises epilépticas parciais recentemente diagnosticadas, com ou sem generalização secundária de crises tónico-clónicas. Os indivíduos foram aleatorizados para a carbamazepina e para zonisamida e receberam tratamento durante um período de até 24 meses, dependendo da resposta. Os indivíduos foram titulados para a dose alvo inicial de 600 mg de carbamazepina ou 300 mg de zonisamida. Os indivíduos que sofriam uma crise epiléptica eram titulados para a dose alvo seguinte, ou seja, 800 mg de carbamazepina ou 400 mg de zonisamida. Os indivíduos que sofriam outra crise epiléptica eram titulados para a dose alvo máxima de 1200 mg de carbamazepina ou 500 mg de zonisamida. Os indivíduos que se mantinham livres de crises epilépticas durante 26 semanas num nível de dose alvo continuavam nessa dose durante mais 26 semanas. Os principais resultados deste estudo estão apresentados na tabela abaixo:

**Tabela 6 Resultados de eficácia para o Estudo de Monoterapia 310**

	<b>Zonisamida</b>	<b>Carbamazepina</b>		
n (população ITT)	281	300		
<b>Seis meses sem crises epilépticas</b>			Dif.	IC <sub>95%</sub>
População PP*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% ; 3,1%
População ITT	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% ; 1,4%
≤ 4 crises durante 3 meses de linha de base	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% ; 3,7%
> 4 crises durante 3 meses de linha de base	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% ; 5,6%

	<b>Zonisamida</b>	<b>Carbamazepina</b>		
n (população ITT)	281	300		
<b>Doze meses sem crises epiléticas</b>				
População PP	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2% ; 1,5%
população ITT	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1% ; 0,7%
≤ 4 crises durante 3 meses de linha de base	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% ; 1,3%
> 4 crises durante 3 meses de linha de base	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% ; 17,4%
<b>Subtipo de crise epilética (6 meses sem crises epiléticas – população PP)</b>				
Totalmente parcial	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% ; 0,0%
Parcial simples	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% ; 14,7%
Parcial complexa	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% ; -5,9%
Todas as tónico-clónicas generalizadas	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% ; 6,0%
Tónico-clónicas secundárias	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% ; 7,1%
Tónico-clónicas generalizadas	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% ; 10,5%

PP = População Por Protocolo; ITT = População com Intenção de Tratar

\*Objetivo primário

Terapêutica adjuvante no tratamento de crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária em adultos

Em adultos, a eficácia de Zonegran foi demonstrada em 4 estudos com dupla ocultação, controlados por placebo, por períodos de até 24 semanas, tanto com uma como com duas administrações diárias da dose. Estes estudos demonstram que a redução mediana na frequência das crises epiléticas parciais está relacionada com a dose de Zonegran mantendo uma eficácia sustida para doses de 300-500 mg por dia.

População pediátrica

Terapêutica adjuvante no tratamento de convulsões parciais, com ou sem generalização secundária, em doentes adolescentes e pediátricos (com 6 anos de idade ou mais)

Em doentes pediátricos (com 6 anos de idade ou mais), a eficácia foi demonstrada com zonisamida num estudo em dupla ocultação, controlado com placebo, que incluiu 207 indivíduos e com uma duração de tratamento de até 24 semanas. Observou-se uma redução de 50% ou mais na frequência de convulsões em relação ao início do tratamento e durante o período de dose estável de 12 semanas, em 50% dos indivíduos tratados com zonisamida e em 31% dos doentes a fazerem placebo.

As questões de segurança específicas encontradas nos estudos pediátricos foram: diminuição do apetite e perda de peso, diminuição dos níveis de bicarbonato, aumento do risco de cálculos renais e desidratação. Todos estes efeitos, e especificamente a perda de peso, poderão ter implicações nefastas

no crescimento e desenvolvimento e podem levar à deterioração do estado de saúde geral. No seu conjunto, os dados dos efeitos do crescimento e desenvolvimento a longo prazo são limitados.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A zonisamida é quase completamente absorvida após administração oral, atingindo geralmente concentrações séricas ou plasmáticas de pico no período de 2 a 5 horas após a administração da dose. O metabolismo de primeira passagem é considerado como sendo desprezível. A biodisponibilidade absoluta é estimada em cerca de 100%. A biodisponibilidade oral não é afetada pelos alimentos, apesar de as concentrações plasmáticas e séricas de pico poderem estar um pouco atrasadas.

Os valores da AUC e da  $C_{max}$  da zonisamida aumentaram de forma quase linear após uma dose única ao longo do intervalo de doses de 100 - 800 mg e após doses múltiplas ao longo do intervalo de doses de 100 - 400 mg uma vez por dia. O aumento dos valores no estado estacionário demonstrou ser ligeiramente maior do que seria de esperar de acordo com a dose, provavelmente devido à ligação saturável da zonisamida aos eritrócitos. O estado estacionário foi atingido em 13 dias. Ocorre uma acumulação ligeiramente superior à esperada relativamente à administração de uma dose única.

### Distribuição

A zonisamida encontra-se ligada às proteínas plasmáticas humanas em 40 - 50%, tendo estudos *in vitro* demonstrado que este valor permanece inalterado na presença de diversos medicamentos antiepiléticos (tal como, fenitoína, fenobarbitona, carbamazepina e valproato de sódio). O volume de distribuição aparente é de aproximadamente 1,1 - 1,7 l/kg em adultos indicando que a zonisamida é extensamente distribuída nos tecidos. A razão eritrócitos/plasma é de aproximadamente 15 para concentrações baixas e de cerca de 3 para concentrações mais elevadas.

### Biotransformação

A zonisamida é metabolizada principalmente por clivagem redutora do anel benzisoxazol do fármaco original pela CYP3A4 para formar 2-sulfamoiacetilfenol (SMAP) e também por N-acetilação. O fármaco original e o SMAP podem adicionalmente ser glucoridados. Os metabolitos, que não puderam ser detetados no plasma, são desprovidos de atividade anticonvulsivante. Não há qualquer evidência de que a zonisamida induz o seu próprio metabolismo.

### Eliminação

A depuração aparente da zonisamida no estado estacionário após a administração oral é de aproximadamente 0,70 l/h, sendo a sua semivida de eliminação terminal de cerca de 60 horas na ausência de indutores da CYP3A4. A semivida de eliminação demonstrou ser independente da dose não sendo afetada pela administração repetida. A flutuação nas concentrações séricas ou plasmáticas ao longo de um intervalo de dosagem é baixa (< 30%). A principal via de excreção dos metabolitos da zonisamida e do fármaco original é pela urina. A depuração renal da zonisamida inalterada é relativamente baixa (aproximadamente 3,5 ml/min), sendo cerca de 15 - 30% da dose eliminada na forma inalterada.

### Linearidade/não linearidade

A exposição à zonisamida aumenta com o tempo até se atingir o estado estacionário em aproximadamente 8 semanas. Para o mesmo nível de dose, indivíduos com um peso corporal total mais elevado parecem ter concentrações séricas em estado estacionário mais baixas, mas este efeito parece ser relativamente modesto. A idade ( $\geq 12$  anos) e o sexo, após ajuste para efeitos de peso corporal, não exercem qualquer efeito aparente na exposição à zonisamida em doentes epiléticos durante a dosagem em estado estacionário. Não há necessidade de ajuste da dose com nenhum dos medicamentos antiepiléticos, incluindo os indutores da CYP3A4.

## Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A zonisamida reduz a frequência média de convulsões de 28 dias e esta redução é proporcional (log-linear) à concentração média de zonisamida.

### *Grupos especiais de doentes*

*Indivíduos com compromisso renal:* a depuração renal de doses únicas de zonisamida encontrava-se positivamente correlacionada com a depuração da creatinina. A AUC plasmática da zonisamida aumentou 35% em indivíduos com uma depuração da creatinina < 20 ml/min (ver também secção 4.2.).

*Doentes com compromisso da função hepática:* a farmacocinética da zonisamida em doentes com compromisso da função hepática não foi adequadamente estudada.

*Idosos:* não foi observada qualquer diferença clinicamente significativa na farmacocinética entre doentes jovens (com 21-40 anos) e idosos (65-75 anos).

*Crianças e adolescentes (5-18 anos):* dados limitados indicam que a farmacocinética em crianças e adolescentes doseados até ao estado estacionário com 1, 7 ou 12 mg/kg por dia, em doses divididas, é semelhante à que foi observada em adultos, após ajuste dos dados para o peso corporal.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

As observações não registadas em estudos clínicos, mas observadas no cão para níveis de exposição semelhantes aos clinicamente utilizados, consistiram em alterações hepáticas (aumento de tamanho, descoloração castanho-escura, aumento ligeiro no tamanho dos hepatócitos com corpos lamelares concêntricos no citoplasma e vacuolação citoplasmática) associadas a um metabolismo aumentado.

A zonisamida não demonstrou ser genotóxica nem possuir qualquer potencial carcinogénico.

A zonisamida provocou malformações no desenvolvimento de ratinhos, ratos e cães e demonstrou ser embriofetal em macacos quando administrada durante o período de organogénese com dosagens de zonisamida e níveis plasmáticos maternos semelhantes ou inferiores aos níveis terapêuticos humanos.

Num estudo de toxicidade oral de dose repetida em ratos jovens, com níveis de exposição similares aos que foram observados em doentes pediátricos com a dose máxima recomendada, observaram-se diminuições do peso corporal e alterações da anatomia patológica renal e dos parâmetros da patologia clínica, assim como alterações comportamentais. As alterações da anatomia patológica renal e dos parâmetros da patologia clínica foram considerados como estando relacionados com a inibição da anidrase carbónica pela zonisamida. Os efeitos com este nível de dose foram reversíveis durante o período de recuperação. Com um nível de dose mais elevado (2-3 vezes superior à exposição sistémica em comparação com a exposição terapêutica) os efeitos na anatomia patológica renal foram mais graves e apenas parcialmente reversíveis. A maior parte dos efeitos adversos observados em ratos jovens foram similares aos que foram observados nos estudos de toxicidade de dose repetida com zonisamida em ratos adultos, mas observaram-se gotas de hialina tubulares renais e hiperplasia transitória nos estudos com ratos jovens apenas. Com este nível de dose mais elevado, os ratos jovens revelaram uma redução nos parâmetros de crescimento, de aprendizagem e de desenvolvimento. Estes efeitos foram considerados provavelmente relacionados com a diminuição do peso corporal e com os efeitos farmacológicos exagerados da zonisamida, com a dose máxima tolerada.

Observou-se uma redução do número de corpos lúteos e de locais de implantação em ratos com níveis de exposição equivalentes à dose terapêutica máxima em humanos; observaram-se ciclos de óvulos irregulares e um número reduzido de fetos vivos com níveis de exposição três vezes superiores.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina  
Óleo vegetal hidrogenado (de soja)  
Laurilsulfato de sódio

#### Invólucro da cápsula

Gelatina  
Dióxido de titânio (E171)  
Vermelho *allura* AC (E129)  
Amarelo *sunset* FCF (E110)  
Goma laca  
Propilenoglicol  
Hidróxido de potássio  
Óxido de ferro preto (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

*Blisters* em PVC/PVDC/alumínio, embalagens de 28, 56, 84, 98 e 196 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 10/03/2005

Data da última renovação: 21/12/2009

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

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

<O folheto informativo impresso do medicamento deve indicar o nome e o endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em questão.>

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zonegran 25 mg cápsulas  
zonisamida

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada cápsula contém 25 mg de zonisamida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Óleo vegetal hidrogenado (de soja)

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 cápsulas  
28 cápsulas  
56 cápsulas  
84 cápsulas

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/307/001	14 cápsulas
EU/1/04/307/005	28 cápsulas
EU/1/04/307/002	56 cápsulas
EU/1/04/307/013	84 cápsulas

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA ao Público**

Medicamento sujeito a receita médica

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Zonegran 25 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

Embalagem “*blister*”

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zonegran 25 mg cápsulas  
zonisamida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amdipharm

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zonegran 50 mg cápsulas  
zonisamida

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada cápsula contém 50 mg de zonisamida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Óleo vegetal hidrogenado (de soja)

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 cápsulas  
28 cápsulas  
56 cápsulas  
84 cápsulas

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/307/010	14 cápsulas
EU/1/04/307/009	28 cápsulas
EU/1/04/307/003	56 cápsulas
EU/1/04/307/012	84 cápsulas

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA ao Público**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Zonegran 50 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

Embalagem “*blister*”

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zonegran 50 mg cápsulas  
zonisamida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amdipharm

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zonegran 100 mg cápsulas  
zonisamida

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada cápsula contém 100 mg de zonisamida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém também óleo vegetal hidrogenado (de soja), amarelo *sunset* FCF (E110) e vermelho *allura* AC (E129). Para mais informações, consulte o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 cápsulas  
56 cápsulas  
84 cápsulas  
98 cápsulas  
196 cápsulas

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA ao Público**

Medicamento sujeito a receita médica

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Zonegran 100 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

Embalagem “*blister*”

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zonegran 100 mg cápsulas  
zonisamida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amdipharm

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Zonegran 25 mg, 50 mg, e 100 mg cápsulas zonisamida

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Zonegran e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zonegran
3. Como tomar Zonegran
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Zonegran
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Zonegran e para que é utilizado**

Zonegran contém a substância ativa zonisamida e é utilizado como fármaco antiepilético.

Zonegran é utilizado no tratamento de crises que afetam uma parte do cérebro (crises parciais), que podem ou não ser seguidas por crises que afetam a totalidade do cérebro (generalização secundária).

Zonegran pode ser utilizado:

- Isoladamente, para tratar crises epiléticas em adultos.
- Com outros medicamentos antiepiléticos, para tratar crises epiléticas em adultos, adolescentes e crianças com 6 anos de idade ou mais.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Zonegran**

##### **Não tome Zonegran:**

- se tem alergia à zonisamida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6),
- se tem alergia a qualquer outro medicamento do grupo das sulfonamidas. Os exemplos incluem: antibióticos do grupo das sulfonamidas, diuréticos do grupo das tiazidas e antidiabéticos do grupo das sulfonilureias,
- se tem alergia ao amendoim ou à soja, não utilize este medicamento.

##### **Advertências e precauções**

Zonegran pertence a um grupo de medicamentos (sulfonamidas) que podem provocar reações alérgicas graves, erupções na pele graves e problemas no sangue, os quais, em casos muito raros, podem ser fatais (ver secção 4. Efeitos secundários possíveis).

**Podem ocorrer erupções na pele graves com a terapêutica com Zonegran, incluindo casos de síndrome de Stevens-Johnson.**

A utilização de Zonegran pode causar níveis elevados de amónia no sangue, o que pode levar a uma alteração da função cerebral, sobretudo se estiver a tomar outros medicamentos que possam aumentar

os níveis de amónia (por exemplo, valproato), se tiver uma doença genética que provoque a acumulação de amónia em excesso no organismo (perturbação do ciclo da ureia) ou se tiver problemas hepáticos. Informe imediatamente o seu médico se ficar excecionalmente sonolento ou confuso.

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Zonegran se:

- tiver menos de 12 anos de idade, já que poderá apresentar um maior risco de *redução da sudação, golpe de calor, pneumonia e problemas de fígado*. Se tiver menos de 6 anos de idade, Zonegran não é recomendado para si.
- for idoso, pois a sua dose de Zonegran pode precisar de ser ajustada e pode ter uma maior probabilidade de desenvolver uma reação alérgica, uma erupção na pele grave, inchaço dos pés e das pernas e comichão durante o tratamento com Zonegran (ver secção 4 Efeitos secundários possíveis).
- sofrer de problemas de fígado, pois a sua dose de Zonegran pode precisar de ser ajustada.
- tiver problemas nos olhos, como glaucoma.
- sofrer de problemas nos rins, pois a sua dose de Zonegran pode precisar de ser ajustada.
- tiver tido anteriormente pedras nos rins, pois pode ter um risco aumentado de desenvolver mais pedras. **Reduza o risco de desenvolver pedras nos rins bebendo água em quantidade suficiente.**
- viver ou estiver de férias num local onde está calor. Zonegran pode provocar uma redução da transpiração o que pode levar a um aumento da temperatura corporal. **Reduza o risco de sobreaquecimento bebendo água em quantidade suficiente e mantendo-se fresco.**
- tiver baixo peso ou tiver perdido muito peso, pois Zonegran pode provocar uma perda adicional de peso. Informe o seu médico pois é possível que o seu peso tenha de ser vigiado.
- estiverem grávidas ou ficarem grávidas (ver secção “gravidez, amamentação e fertilidade” para mais informações).

Se algum destes sintomas se aplicar a si, informe o seu médico antes de tomar Zonegran.

### Crianças e adolescentes

Fale com o seu médico sobre os seguintes riscos:

#### Prevenção de golpe de calor e desidratação nas crianças

Zonegran pode fazer com que a sua criança transpire menos e sobreaqueça e, se a sua criança não for tratada, isto pode levar a lesão cerebral e morte. As crianças apresentam um maior risco, especialmente nos dias quentes.

Quando a sua criança estiver a tomar Zonegran:

- Mantenha a sua criança fresca, especialmente nos dias quentes
- A sua criança deve evitar fazer exercício excessivo, especialmente em dias quentes
- Dê bastante água fria à sua criança para beber
- A sua criança não deve tomar os seguintes medicamentos:

inibidores da anidrase carbónica (como o topiramato e a acetazolamida) e agentes anticolinérgicos (como a clomipramina, hidroxizina, difenidramina, haloperidol, imipramina e oxibutinina).

Se a pele da sua criança estiver muito quente com pouca ou nenhuma sudação, ou se ficar confusa, tiver câibras musculares, ou o batimento cardíaco ou a respiração da sua criança tornarem-se rápidos:

- Leve a sua criança para um local fresco, à sombra
- Mantenha a pele da sua criança fresca com água fresca (não fria) aplicada com uma esponja
- Dê água fria à sua criança para beber
- Procure ajuda médica urgente.

- Peso corporal: deve monitorizar o peso da sua criança mensalmente e ver o seu médico assim que possível se a sua criança não estiver a ganhar peso suficiente. Zonegran não é recomendado para crianças com um baixo peso ou com pouco apetite e deve ser utilizado com precaução naqueles com menos de 20 kg.
- Nível aumentado de ácido no sangue e pedras nos rins: reduza estes riscos ao assegurar que a sua criança bebe água suficiente e não está a tomar qualquer outro medicamento que possa causar pedras nos rins (ver outros medicamentos). O seu médico monitorizará os níveis de bicarbonato no sangue da sua criança assim como os seus rins (ver também secção 4).

Não dê este medicamento a crianças com menos de 6 anos de idade, dado não se saber se os potenciais benefícios são superiores aos riscos para este grupo etário.

### **Outros medicamentos e Zonegran**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

- Zonegran deve ser utilizado com precaução em adultos quando tomado com medicamentos que podem provocar pedras nos rins, tais como o topiramato ou a acetazolamida. Esta combinação não é recomendada em crianças.
- Zonegran pode provocar eventualmente um aumento dos níveis sanguíneos de medicamentos como a digoxina e a quinidina podendo, desta forma, ser necessário efetuar uma diminuição das suas doses.
- Outros medicamentos como a fenitoína, a carbamazepina, a fenobarbitona e a rifampicina podem diminuir os seus níveis sanguíneos de Zonegran, o que pode requerer um ajuste na sua dose de Zonegran.

### **Zonegran com alimentos e bebidas**

Zonegran pode ser tomado com ou sem alimentos.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se for uma mulher com potencial para engravidar, tem de utilizar uma contraceção adequada enquanto estiver a tomar Zonegran e durante um mês após ter terminado a sua toma.

Se está a planear engravidar, fale com o seu médico antes de parar a contraceção e antes de engravidar sobre a possibilidade de mudar para outros tratamentos adequados. Se está grávida ou pensa estar grávida, informe imediatamente o seu médico. Não deverá interromper o seu tratamento sem discutir o assunto com o seu médico.

Só pode tomar Zonegran durante a gravidez caso o seu médico assim o determine. A investigação científica demonstrou um risco aumentado de malformações congénitas nas crianças de mulheres a tomar medicamentos antiepiléticos. O risco de defeitos congénitos ou perturbações do desenvolvimento neurológico (problemas de desenvolvimento cerebral) para o seu filho após tomar Zonegran durante a sua gravidez é desconhecido. Um estudo mostrou que bebés nascidos de mães a usar zonisamida durante a gravidez eram mais pequenos do que o esperado para a sua idade ao nascer, comparativamente a bebés nascidos de mães tratadas com monoterapêutica com lamotrigina. Assegure-se de que está totalmente informada sobre os riscos e os benefícios da utilização de zonisamida para a epilepsia durante a gravidez.

Não amamente durante o tempo que estiver a tomar Zonegran ou durante o primeiro mês depois de ter terminado a sua toma.

Não existem dados clínicos sobre os efeitos da zonisamida na fertilidade humana. Estudos em animais demonstraram alterações nos parâmetros de fertilidade.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Zonegran pode afetar a sua concentração, a capacidade de resposta/reacção e pode fazê-lo sentir-se com sono, particularmente no início do tratamento ou depois de um aumento da dose. Tenha especial cuidado na condução de veículos e utilização de máquinas no caso de Zonegran o afetar desta forma.

## Informações importantes sobre alguns componentes de Zonegran

### Zonegran contém amarelo *sunset* FCF (E110) e vermelho *allura* AC (E129)

Zonegran 100 mg cápsulas contém um corante chamado amarelo *sunset* FCF (E110) e outro chamado vermelho *allura* AC (E129), os quais podem provocar reações alérgicas.

Zonegran contém óleo de soja. Se tem alergia ao amendoim ou à soja, não utilize este medicamento.

### 3. Como tomar Zonegran

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

#### Dose recomendada em adultos

##### Quando tomar Zonegran isoladamente:

- A dose inicial é de 100 mg tomados uma vez por dia.
- Esta poderá ser aumentada até 100 mg em intervalos de duas semanas.
- A dose recomendada é de 300 mg uma vez por dia.

##### Quando tomar Zonegran com outros medicamentos antiepiléticos:

- A dose inicial é de 50 mg por dia divididos em duas doses iguais de 25 mg.
- Esta poderá ser aumentada até 100 mg em intervalos de uma ou duas semanas.
- A dose diária recomendada é entre 300 mg a 500 mg.
- Algumas pessoas respondem a doses mais baixas. A dose pode ser aumentada de forma mais lenta se tiver efeitos secundários, se for idoso ou se sofrer de problemas nos rins ou no fígado.

##### Utilização em crianças (com 6 a 11 anos de idade) e adolescentes (com 12 a 17 anos de idade) com pelo menos 20 kg de peso:

- A dose inicial é de 1 mg por kg de peso corporal tomada uma vez por dia.
- Esta pode ser aumentada em 1 mg por kg de peso corporal em intervalos de uma a duas semanas.
- A dose diária recomendada é de 6 a 8 mg por kg de peso corporal para uma criança com um peso corporal até 55 kg ou 300 a 500 mg para uma criança com um peso corporal superior a 55 kg (a dose que for mais baixa) tomados uma vez por dia.

*Exemplo: uma criança que pesa 25 kg deve tomar 25 mg uma vez por dia durante a primeira semana e depois aumentar a dose diária em 25 mg no início de cada semana até se atingir uma dose diária entre 150 e 200 mg.*

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que o efeito de Zonegran é demasiado forte ou demasiado fraco.

- As cápsulas de Zonegran têm de ser engolidas inteiras com água.
- Não mastigar as cápsulas.
- Zonegran pode ser tomado uma ou duas vezes por dia, de acordo com a indicação do seu médico.
- Se tomar Zonegran duas vezes por dia, tome metade da dose diária de manhã e metade à noite.

##### Se tomar mais Zonegran do que deveria

Se tomou eventualmente mais Zonegran do que deveria, informe imediatamente o seu acompanhante (familiar ou amigo), o seu médico ou farmacêutico, ou contacte a emergência hospitalar mais próxima, levando o medicamento consigo. Pode ficar com sono e possivelmente perder a consciência. Pode também sentir-se mal disposto, ter dores de estômago, pequenas contrações musculares, movimentos dos olhos, sentir-se a desmaiar, ter um batimento cardíaco mais lento e uma redução das funções respiratória e renal. Não tente conduzir.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Zonegran**

- Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, não se preocupe: tome a próxima dose no seu devido tempo.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de tomar Zonegran**

- Zonegran destina-se a ser tomado como um medicamento a longo prazo. Não reduza a dose ou suspenda o medicamento a menos que o seu médico assim o determine.
- Caso o seu médico lhe aconselhe a deixar de tomar Zonegran, a sua dose será gradualmente reduzida de forma a diminuir o risco de aparecimento de mais crises.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Zonegran pertence a um grupo de medicamentos (sulfonamidas) que podem provocar reações alérgicas graves, erupções na pele graves e problemas no sangue, os quais, em casos muito raros, podem ser fatais.

### **Contacte imediatamente o seu médico se:**

- tiver dificuldade em respirar, tiver a face, a língua ou os lábios inchados, ou uma erupção na pele grave, pois estes sintomas podem indicar que está a sofrer uma reação alérgica grave.
- tiver sinais de golpe de calor – temperatura corporal elevada mas com pouca ou nenhuma sudorese, batimento cardíaco e respiração rápidas, câibras musculares e confusão.
- tiver pensamentos de autoagressão ou de suicídio. Um pequeno número de pessoas que iniciaram tratamento com antiepiléticos como o Zonegran teve pensamentos de autoagressão ou de suicídio.
- tiver dores musculares ou uma sensação de fraqueza, pois isto pode ser sinal de uma degradação muscular anormal que pode levar a problemas nos rins.
- sentir uma dor súbita nas costas ou no estômago, sentir dor ao urinar ou notar a presença de sangue na urina, pois isto pode ser um sinal de pedras nos rins.
- desenvolver problemas de visão, tais como dor no olho ou visão turva, enquanto estiver a tomar Zonegran.

### **Contacte o seu médico logo que possível se:**

- tiver uma erupção na pele sem explicação aparente, pois esta pode vir a desenvolver-se numa erupção na pele mais grave ou provocar a descamação da pele.
- sentir-se anormalmente cansado ou com febre, tiver dores de garganta, gânglios inchados ou notar que lhe aparecem marcas de contusões com mais facilidade, pois isto pode significar que sofre de um problema no sangue.
- tiver sinais de níveis elevados de ácido no sangue - dores de cabeça, sonolência, falta de ar e perda de apetite. O seu médico pode querer observar ou tratar isto.

O seu médico pode decidir que deve interromper o tratamento com Zonegran.

Os efeitos secundários mais frequentes de Zonegran são ligeiros. Estes ocorrem durante o primeiro mês de tratamento e normalmente diminuem com a progressão do tratamento. Em crianças com 6 a 17 anos de idade, os efeitos secundários foram consistentes com aqueles descritos abaixo, com as seguintes exceções: pneumonia, desidratação, diminuição da sudorese (frequente) e alteração das enzimas hepáticas (pouco frequentes).

**Efeitos secundários muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- agitação, irritabilidade, confusão, depressão.
- coordenação muscular deficiente, tonturas, deterioração da memória, sonolência, visão dupla.
- perda de apetite, diminuição dos níveis sanguíneos de bicarbonato (uma substância que evita que o seu sangue se torne ácido).

**Efeitos secundários frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- dificuldade em dormir, pensamentos estranhos ou pouco comuns, sentir-se ansioso ou emocional.
- pensamento lento, perda de concentração, anomalias na fala, sensação anormal na pele (sensação de formigueiro), tremores, movimento involuntário dos olhos.
- pedras nos rins.
- erupções na pele, comichão, reações alérgicas, febre, cansaço, sintomas do tipo gripe, queda de cabelo.
- equimose (uma pequena mancha na pele provocada pelo derrame de sangue a partir de vasos sanguíneos danificados).
- diminuição de peso, náuseas, indigestão, dores de estômago, diarreia (fezes moles), prisão de ventre.
- inchaço dos pés e das pernas.

**Efeitos secundários pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- estado colérico, agressão, pensamentos suicidas, tentativas de suicídio.
- vômitos.
- inflamação da vesícula biliar, pedras biliares.
- pedras urinárias.
- infecção/inflamação dos pulmões e infecções do trato urinário.
- baixos níveis de potássio no sangue, convulsões/crises epiléticas.

**Efeitos secundários muito raros** (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas):

- alucinações, perda de memória, coma, síndrome neurolético maligno (incapacidade de se mover, suores, febre, incontinência), estado de mal epilético (crises epiléticas prolongadas ou repetidas).
- afeções respiratórias, falta de ar, inflamação dos pulmões.
- inflamação do pâncreas (dor grave no estômago ou nas costas).
- problemas no fígado, falha dos rins, aumento dos níveis de creatinina no sangue (um produto de degradação que os seus rins deveriam normalmente remover).
- situações graves de erupção na pele ou descamação da pele (ao mesmo tempo pode sentir-se mal disposto ou desenvolver febre).
- degradação muscular anormal (pode sentir dor ou fraqueza dos músculos) que pode levar a problemas nos rins.
- inchaço das glândulas, alterações do sangue (diminuição do número de células sanguíneas, o que pode tornar as infecções mais prováveis e pode fazê-lo parecer pálido, sentir-se cansado ou com febre ou desenvolver facilmente nódos negros).
- diminuição da transpiração e golpe de calor.
- glaucoma, que é um bloqueio de líquido no olho que provoca um aumento da pressão no olho. Podem ocorrer dor no olho, visão turva ou diminuição da visão e estes podem ser sinais de glaucoma.

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Zonegran

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no *blister* e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Não utilize este medicamento se verificar qualquer tipo de dano nas cápsulas, *blister* ou embalagem exterior ou quaisquer sinais visíveis de deterioração do medicamento. Devolva a embalagem ao seu farmacêutico.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Zonegran

A substância ativa de Zonegran é a zonisamida.

Zonegran 25 mg cápsulas contém 25 mg de zonisamida. Zonegran 50 mg cápsulas contém 50 mg de zonisamida. Zonegran 100 mg cápsulas contém 100 mg de zonisamida.

- Os outros componentes presentes no conteúdo das cápsulas são: celulose microcristalina, óleo vegetal hidrogenado (de soja) e laurilsulfato de sódio.
- O invólucro das cápsulas contém: gelatina, dióxido de titânio (E171), goma laca, propilenoglicol, hidróxido de potássio, óxido de ferro preto (E172). Adicionalmente, o invólucro da cápsula de 100 mg contém amarelo *sunset* FCF (E110) e vermelho *allura* (E129).

**Ver secção 2 para informação importante relativamente aos componentes: amarelo *sunset* FCF (E110), vermelho *allura* AC (E129) e óleo vegetal hidrogenado (de soja).**

### Qual o aspeto de Zonegran e o conteúdo da embalagem

- As cápsulas de Zonegran 25 mg possuem corpo branco opaco e cabeça branca opaca e são impressas com “ZONEGRAN 25” a preto.
- As cápsulas de Zonegran 50 mg possuem corpo branco opaco e cabeça cinzenta opaca e são impressas com “ZONEGRAN 50” a preto.
- As cápsulas de Zonegran 100 mg possuem corpo branco opaco e cabeça vermelha opaca e são impressas com “ZONEGRAN 100” a preto.

As cápsulas de Zonegran são acondicionadas em embalagens *blister* fornecidas em caixas contendo:

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

É possível que nem todas as apresentações sejam comercializadas

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

E-mail: medicalinformation@advanzpharma.com

**Fabricante**

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**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

**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

**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

**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

**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

**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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

#### **Anexo IV**

### **Conclusões científicas e fundamentos para alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

### **Conclusões científicas**

Tendo em consideração o Relatório de Avaliação do PRAC sobre o(s) PSUR(s) para a zonisamida, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

A "utilização na gravidez" é um risco potencial importante para a zonisamida. A zonisamida não deve ser utilizada durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem contraceptivos eficazes, a menos que seja claramente necessário e apenas se o potencial benefício for considerado para justificar o risco para o feto. Os dados clínicos sobre os riscos potenciais de malformações congénitas e perturbações do desenvolvimento neurológico associadas à utilização da zonisamida durante a gravidez são muito limitados e estes riscos permanecem desconhecidos. A informação actual sobre o produto indica que o potencial risco da utilização de zonisamida durante a gravidez no ser humano é desconhecido, no entanto, não se refere especificamente aos riscos de malformação congénita e perturbações de desenvolvimento neurológico. Considera-se que a informação sobre o produto deve reflectir claramente os conhecimentos científicos actualmente disponíveis em relação a estes potenciais riscos, para assegurar que os profissionais de saúde e os pacientes estejam adequadamente informados sobre o que se sabe sobre os riscos associados à utilização durante a gravidez. Além disso, as medidas de minimização do risco em relação à utilização em mulheres com potencial para engravidar e na gravidez, estabelecidas na informação sobre o produto, requerem alterações. Tendo em conta o requisito das mulheres com potencial para engravidar utilizarem contraceptivos eficazes durante o tratamento e as incertezas sobre os riscos para o feto associados à utilização durante a gravidez, os testes de gravidez devem ser considerados antes do início do tratamento para excluir a gravidez, como é recomendado para outros medicamentos antiepilépticos. Além disso, a informação sobre o produto deve reflectir claramente que a reavaliação da terapia antiepiléptica deve ter lugar antes da concepção e antes da interrupção da contracepção, enquanto que a necessidade de revisão urgente por parte do médico assistente da paciente em caso de suspeita ou confirmação de gravidez deve reflectir-se claramente na informação sobre o produto. O PRAC concluiu que a informação sobre o medicamento, dos medicamentos que contêm zonisamida deve ser alterada em conformidade.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

### **Fundamentos para a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

Com base nas conclusões científicas para a zonisamida, o CHMP é de opinião que o balanço benefício/risco do(s) medicamento(s) contendo zonisamida permanece inalterado, sujeito às alterações propostas para a informação do medicamento.

O CHMP recomenda que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado devem ser alterados.