

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zonegran 25 mg capsule

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare capsulă conține zonisamidă 25 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Capsulă.

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

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Zonegran este indicat ca:

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

### **4.2 Doze și mod de administrare**

#### Doze - Adulți

##### *Creșterea treptată a dozelor și doze de întreținere*

La pacienții adulți, Zonegran poate fi administrat în monoterapie sau adăugat la tratamentul existent.

Doza trebuie crescută treptat în funcție de efectele clinice. În Tabelul 1 sunt prezentate creșterea treptată a dozelor și dozele de întreținere recomandate. Unii pacienți, în special cei care nu utilizau inductori ai CYP3A4, ar putea răspunde la doze mai scăzute.

##### *Întreruperea tratamentului*

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

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

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

Recomandări generale privind dozele de Zonegran la anumite grupe de pacienți

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

*Creșterea treptată a dozelor și doze de întreținere*

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

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

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

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

**Notă:**

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

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

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

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

*Întreruperea tratamentului*

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

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

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

**Notă:**

- \* Toate dozele se administrează o dată pe zi.

## Vârstnici

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

## Pacienți cu insuficiență renală

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

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

## Pacienți cu insuficiență hepatică

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

## Mod de administrare

Zonegran capsule se administrează pe cale orală.

## Efectul alimentelor

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

## **4.3 Contraindicații**

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

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

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Erupții cutanate inexplicabile

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

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

### Crize epileptice la întreruperea tratamentului

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

### Reacții la sulfonamidă

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

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

### Miopie acută și glaucom secundar cu unghi închis

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

### Ideație suicidară și comportament suicidar

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

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

### Litiază renală

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

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

### Acidoză metabolică

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

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

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

Acidoza metabolică are potențialul de a determina hiperamoniemie, care a fost raportată cu sau fără encefalopatie în timpul tratamentului cu zonisamidă. Riscul de hiperamoniemie poate fi crescut la pacienții tratați în mod concomitent cu alte medicamente care pot cauza hiperamoniemie (de exemplu, valproat) sau care au o tulburare subiacentă a ciclului ureei sau activitate mitocondrială hepatică redusă. La pacienții care dezvoltă letargie inexplicabilă sau modificări ale stării mintale în timpul tratamentului cu zonisamidă, se recomandă să se ia în considerare encefalopatia asociată cu hiperamoniemia și să se măsoare nivelurile de amoniac.

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

### Șoc caloric

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

### Pancreatită

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

## Rabdomioliză

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

## Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu ZONEGRAN și timp de o lună după oprirea acestuia (vezi pct. 4.6). ZONEGRAN nu trebuie utilizat la femeile cu potențial fertil, care nu utilizează metode contraceptive eficiente, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar și numai dacă se consideră că beneficiul potențial justifică riscul pentru făt. Femeile cu potențial fertil tratate cu zonisamidă trebuie să primească recomandări medicale de specialitate. Pacienta trebuie să primească informații complete și să înțeleagă efectele posibile ale ZONEGRAN asupra fătului, iar aceste riscuri, împreună cu beneficiile, trebuie discutate cu pacienta înainte de instituirea tratamentului. Înainte de începerea tratamentului cu ZONEGRAN la femeile cu potențial fertil, trebuie luat în considerare un test de sarcină. Femeile care intenționează să rămână gravide trebuie să efectueze un consult la medicul specialist curanț pentru a se reevalua tratamentul cu ZONEGRAN și a se lua în considerare alte opțiuni de tratament înainte de concepție și înainte de oprirea contracepției. Femeile cu potențial fertil trebuie să fie sfătuite să contacteze medicul curant imediat dacă rămân gravide sau cred că pot fi gravide și iau ZONEGRAN. Medicul care supraveghează pacientele tratate cu ZONEGRAN trebuie să se asigure că acestea sunt complet informate cu privire la necesitatea de a utiliza o metodă adecvată și eficientă de contracepție, și să folosească evaluarea clinică generală pentru a vedea dacă contraceptivele orale (CO) sau dozele componentelor acestora sunt adecvate relativ la situația clinică individuală a pacientei.

## Greutate corporală

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

## Copii și adolescenți

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

### *Șoc caloric și deshidratare*

#### Prevenirea supraîncălzirii și deshidratării la copii

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

Când un copil ia ZONEGRAN:

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

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



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

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

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

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

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

*Greutate corporală*

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

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

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

*Acidoză metabolică*

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

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

### *Litiază renală*

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

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

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

### *Disfuncție hepatică*

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

### *Funcție cognitivă*

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

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### *Efectul Zonegran asupra enzimelor citocromului P450*

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

### *Potențialul Zonegran de a influența alte medicamente*

#### *Medicamente antiepileptice*

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

#### *Contraceptive orale*

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

#### *Inhibitorii de anhidrază carbonică*

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

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

#### *Substraturi ale P-gp*

Un studiu *in vitro* arată că zonisamida este un inhibitor slab al P-gp (MDR1), cu o valoare a concentrației inhibitorii ( $CI_{50}$ ) de 267  $\mu\text{mol/l}$ ; în consecință, există potențialul teoretic ca zonisamida să afecteze farmacocinetica substanțelor care reprezintă substraturi ale P-gp. Se recomandă precauție la începerea sau oprirea tratamentului cu zonisamidă, precum și la modificarea dozei de zonisamidă la pacienții cărora li se administrează, de asemenea, medicamente care reprezintă substraturi ale P-gp (de exemplu, digoxină, chinidină).

#### Potențialul altor medicamente de a influența Zonegran

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

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

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

#### Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femei aflate la vârsta fertilă

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

Zonegran nu trebuie utilizat la femeile cu potențial fertil, care nu utilizează metode contraceptive eficiente, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar și numai dacă se consideră că beneficiul potențial justifică riscul pentru făt. Femeile cu potențial fertil tratate cu zonisamidă trebuie să primească recomandări medicale de specialitate. Pacienta trebuie să primească informații complete și să înțeleagă efectele posibile ale Zonegran asupra fătului, iar aceste riscuri, împreună cu beneficiile,

trebuie discutate cu pacienta înainte de instituirea tratamentului. Înainte de începerea tratamentului cu Zonegran la femeile cu potențial fertil, trebuie luat în considerare un test de sarcină. Femeile care intenționează să rămână gravide trebuie să efectueze un consult la medicii specialiști curanți pentru a se reevalua tratamentul cu zonisamidă și a se lua în considerare alte opțiuni de tratament înainte de concepție și înainte de oprirea contracepției.

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

### Sarcina

Datele provenite din utilizarea Zonegran la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). La om, riscul potențial de malformații congenitale majore și tulburări de dezvoltare neurologică nu este cunoscut.

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

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

### Alăptarea

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

### Fertilitatea

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

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

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

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

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

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

Cele mai frecvente reacții adverse constatate în cadrul studiilor controlate, cu utilizare ca terapie adjuvantă, au fost somnolența, amețala și anorexia. Cele mai frecvente reacții adverse în cadrul unui studiu clinic randomizat, controlat, cu administrare de monoterapie, în care s-a comparat zonisamida cu carbamazepina cu eliberare prelungită, au fost scăderea concentrațiilor serice ale bicarbonatului, scăderea apetitului alimentar și scăderea ponderală. Frecvența valorilor extrem de scăzute ale concentrațiilor serice de bicarbonat (o scădere sub 17 mEq/l și cu mai mult de 5 mEq/l) a fost de 3,8%. Frecvența scăderilor ponderale semnificative, cu cel puțin 20%, a fost de 0,7%.

### Lista tabelară a reacțiilor adverse

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

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

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

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte rare
<b>Infecții și infestări</b>			Pneumonie Infecții de tract urinar	
<b>Tulburări hematologice și limfatic</b>		Echimoze		Agranulocitoză Anemie aplastică Leucocitoză Leucopenie Limfadenopatie Pancitopenie Trombocitopenie

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b> (terminologia MedDRA)	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Foarte rare</b>
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>		Hipersensibilitate		Sindrom de hipersensibilitate indus de medicamente Erupecie cutanată indusă de medicamente, asociată cu eozinofilie și simptome sistemice
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Anorexie		Hipokaliemie	Acidoză metabolică Acidoză tubulară renală
<b>Tulburări psihice</b>	Agitație Iritabilitate Stare de confuzie Depresie	Labilitate emoțională Anxietate Insomnie Tulburări psihotice	Furie Agresivitate Ideație suicidală Tentativă de suicid	Halucinații
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Ataxie Amețeli Tulburări de memorie Somnolență	Bradifrenie Tulburări de atenție Nistagmus Parestezie Tulburări de vorbire Tremor	Convulsii	Amnezie Comă Crize de grand-mal Sindrom miastenic Sindrom neuroleptic malign Status epilepticus
<b>Tulburări oculare</b>	Diplopie			Glaucom cu unghi închis Durere oculară Miopie Vedere încețoșată Acuitate vizuală redusă
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>				Dispnee Pneumonie de aspirație Tulburări respiratorii Pneumonită de hipersensibilizare
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>		Durere abdominală Constipație Diaree Dispepsie Greață	Vărsături	Pancreatită
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			Colecistită Litiază biliară	Afectare hepatocelulară
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		Erupecii cutanate Prurit Alopecie		Anhidroză Eritem multiform Sindrom Stevens-Johnson Necroliză epidermică toxică

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b> (terminologia MedDRA)	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Foarte rare</b>
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>				Rabdomioliză
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		Litiază renală	Calculoză urinară	Hidronefroză Insuficiență renală Anomalii de urinare
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Oboseală Boală de tip gripal Stare febrilă Edeme periferice		
<b>Investigații diagnostice</b>	Scăderea concentrației de bicarbonat	Scădere a greutateii		Creșterea concentrației creatin-fosfokinazei sanguine Creșterea creatininemiei Creșterea uremiei Rezultate anormale ale testelor funcției hepatice
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>				Șoc caloric

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

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

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b> (terminologia MedDRA†)	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>
<b>Infecții și infestări</b>			Infecții de tract urinar Pneumonie
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>			Leucopenie Trombocitopenie
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Scăderea apetitului alimentar	Hipokaliemie
<b>Tulburări psihice</b>		Agitație Depresie Insomnie Modificări ale dispoziției Anxietate	Stare confuzională Psihoză acută Agresivitate Ideație suicidară Halucinații

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b> (terminologia MedDRA†)	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>		Ataxie Amețeli Tulburări de memorie Somnolență Bradifrenie Tulburări de atenție Parestezie	Nistagmus Tulburări de vorbire Tremor Convulsii
<b>Tulburări oculare</b>		Diplopie	
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>			Tulburări respiratorii
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>		Constipație Diaree Dispepsie Greață Vărsături	Durere abdominală
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			Colecistită acută
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		Erupții cutanate tranzitorii	Prurit Echimoze
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Fatigabilitate Febră Iritabilitate	
<b>Investigații diagnostice</b>	Scăderea concentrației de bicarbonat	Scădere ponderală Creșterea concentrației plasmatică de creatin-fosfokinazei Creșterea concentrației de alanin aminotransferază Creșterea concentrației de aspartat aminotransferază	Rezultate anormale ale analizei urinei

† MedDRA versiunea 13.1

#### Informații suplimentare privind grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

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

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

##### *Copii și adolescenți*

Profilul evenimentelor adverse al zonisamidei la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani din cadrul studiilor clinice placebo controlate a fost similar celui al adulților. În rândul celor 465 de subiecți din baza de date privind siguranța la copii și adolescenți (inclusiv 67 de subiecți suplimentari din faza de prelungire a studiului clinic controlat) s-au înregistrat 7 decese (1,5%; 14,6/1000 de persoane-ani): 2 cazuri de status epilepticus, din care unul a fost legat de scăderea severă în greutate (10% în 3 luni) la un subiect subponderal și de incapacitatea ulterioară de a lua medicația; 1 caz de leziune la nivelul capului/hematom; și 4 decese la pacienții cu deficite neurologice funcționale anterioare din diverse cauze (2 cazuri de sepsie indusă de pneumonie/insuficiență de organe, 1 caz de moarte subită inexplicabilă la subiecții cu epilepsie (SUDEP, Sudden Unexplained Death in Epilepsy



Patients) și 1 caz de leziune la nivelul capului). În total, 70,4% dintre subiecții copii și adolescenți cărora li s-a administrat ZNS în cadrul studiului controlat sau în faza de prelungire deschisă a acestuia au înregistrat cel puțin o măsurătoare a bicarbonatului sub 22 mmol/l provocată de tratament. Durata măsurătorilor scăzute ale bicarbonatului a fost, de asemenea, lungă (mediană de 188 zile).

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

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

## **4.9 Supradozaj**

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

### Tratament

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

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

## Mecanism de acțiune

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

## Efecte farmacodinamice

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

## Eficacitate și siguranță clinică

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

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

Rezultatele principale ale acestui studiu sunt prezentate în acest tabel:

**Tabelul 6 Rezultatele privind eficacitatea pentru Studiul 310 privind monoterapia**

	<b>Zonisamidă</b>	<b>Carbamazepină</b>		
n (Populația IDT)	281	300		
<b>Șase luni fără crize epileptice</b>			Dif.	$\hat{I}_{95\%}$
Populația PP*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% ; 3,1%
Populația IDT	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% ; 1,4%
≤ 4 crize epileptice pe parcursul perioadei inițiale de 3 luni	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% ; 3,7%
> 4 crize epileptice pe parcursul perioadei inițiale de 3 luni	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% ; 5,6%

	<b>Zonisamidă</b>	<b>Carbamazepină</b>		
n (Populația IDT)	281	300		
<b>Perioada de 12 luni fără crize epileptice</b>				
Populația PP	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2% ; 1,5%
Populația IDT	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1% ; 0,7%
≤ 4 crize epileptice pe parcursul perioadei inițiale de 3 luni	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% ; 1,3%
> 4 crize epileptice pe parcursul perioadei inițiale de 3 luni	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% ; 17,4%
<b>Subtipul crizelor epileptice (populația PP fără crize epileptice timp de 6 luni)</b>				
Toate parțiale	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% ; 0,0%
Parțiale simple	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% ; 14,7%
Parțiale complexe	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% ; -5,9%
Toate tonico-clonice generalizate	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% ; 6,0%
Tonico-clonice secundare	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% ; 7,1%
Tonico-clonice generalizate	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% ; 10,5%

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

\*Criteriul final principal

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

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

Copii și adolescenți

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

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

Problemele de siguranță specifice care au fost întâmpinate în cadrul studiilor la copii și adolescenți au fost: scăderea apetitului alimentar și scăderea în greutate, scăderea concentrațiilor de bicarbonat, creșterea riscului de litiază renală și deshidratarea. Toate aceste efecte și, în mod specific, scăderea în greutate, pot avea implicații dăunătoare pentru creștere și dezvoltare și pot duce la deteriorarea stării

generale de sănătate. În ansamblu, datele privind efectele pe termen lung asupra creșterii și dezvoltării sunt limitate.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

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

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

### Distribuție

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

### Metabolizare

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

### Eliminare

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

### Liniaritate/Non-liniaritate

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

## Relație farmacocinetică/farmacodinamică

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

### *Grupe de pacienți cu caracteristici speciale*

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

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

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

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

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

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

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

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

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul capsulei

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

#### Capsula

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

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

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

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 10/03/2005

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21/12/2009

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zonegran 50 mg capsule.

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține zonisamidă 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

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

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Zonegran este indicat ca:

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

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze - Adulți

##### *Creșterea treptată a dozelor și doze de întreținere*

La pacienții adulți, Zonegran poate fi administrat în monoterapie sau adăugat la tratamentul existent.

Doza trebuie crescută treptat în funcție de efectele clinice. În Tabelul 1 sunt prezentate creșterea treptată a dozelor și dozele de întreținere recomandate. Unii pacienți, în special cei care nu utilizau inductori ai CYP3A4, ar putea răspunde la doze mai scăzute.

##### *Întreruperea tratamentului*

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



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

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

Recomandări generale privind dozele de Zonegran la anumite grupe de pacienți

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

*Creșterea treptată a dozelor și doze de întreținere*

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

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

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

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

**Notă:**

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

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

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

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

*Întreruperea tratamentului*

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

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

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

**Notă:**

- \* Toate dozele se administrează o dată pe zi.

### Vârstnici

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

### Pacienți cu insuficiență renală

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

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

### Pacienți cu insuficiență hepatică

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

### Mod de administrare

Zonegran capsule se administrează pe cale orală.

### Efectul alimentelor

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

## **4.3 Contraindicații**

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

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

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Erupții cutanate inexplicabile

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

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

### Crize epileptice la întreruperea tratamentului

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

### Reacții la sulfonamidă

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

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

### Miopie acută și glaucom secundar cu unghi închis

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

### Ideație suicidară și comportament suicidar

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

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

### Litiază renală

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

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

### Acidoză metabolică

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

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

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

Acidoza metabolică are potențialul de a determina hiperamoniemie, care a fost raportată cu sau fără encefalopatie în timpul tratamentului cu zonisamidă. Riscul de hiperamoniemie poate fi crescut la pacienții tratați în mod concomitent cu alte medicamente care pot cauza hiperamoniemie (de exemplu, valproat) sau care au o tulburare subiacentă a ciclului ureei sau activitate mitocondrială hepatică redusă. La pacienții care dezvoltă letargie inexplicabilă sau modificări ale stării mintale în timpul tratamentului cu zonisamidă, se recomandă să se ia în considerare encefalopatia asociată cu hiperamoniemia și să se măsoare nivelurile de amoniac.

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

### Șoc caloric

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

### Pancreatită

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

## Rabdomioliză

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

## Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu ZONEGRAN și timp de o lună după oprirea acestuia (vezi pct. 4.6). ZONEGRAN nu trebuie utilizat la femeile cu potențial fertil, care nu utilizează metode contraceptive eficiente, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar și numai dacă se consideră că beneficiul potențial justifică riscul pentru făt. Femeile cu potențial fertil tratate cu zonisamidă trebuie să primească recomandări medicale de specialitate. Pacienta trebuie să primească informații complete și să înțeleagă efectele posibile ale ZONEGRAN asupra fătului, iar aceste riscuri, împreună cu beneficiile, trebuie discutate cu pacienta înainte de instituirea tratamentului. Înainte de începerea tratamentului cu ZONEGRAN la femeile cu potențial fertil, trebuie luat în considerare un test de sarcină. Femeile care intenționează să rămână gravide trebuie să efectueze un consult la medicul specialist curanț pentru a se reevalua tratamentul cu ZONEGRAN și a se lua în considerare alte opțiuni de tratament înainte de concepție și înainte de oprirea contracepției. Femeile cu potențial fertil trebuie să fie sfătuite să contacteze medicul curant imediat dacă rămân gravide sau cred că pot fi gravide și iau ZONEGRAN. Medicul care supraveghează pacientele tratate cu ZONEGRAN trebuie să se asigure că acestea sunt complet informate cu privire la necesitatea de a utiliza o metodă adecvată și eficientă de contracepție, și să folosească evaluarea clinică generală pentru a vedea dacă contraceptivele orale (CO) sau dozele componentelor acestora sunt adecvate relativ la situația clinică individuală a pacientei.

## Greutate corporală

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

## Copii și adolescenți

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

### *Șoc caloric și deshidratare*

#### Prevenirea supraîncălzirii și deshidratării la copii

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

Când un copil ia ZONEGRAN:

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

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

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

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

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

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

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

#### *Greutate corporală*

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

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

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

#### *Acidoză metabolică*

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

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

### *Litiază renală*

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

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

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

### *Disfuncție hepatică*

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

### *Funcție cognitivă*

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

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### *Efectul Zonegran asupra enzimelor citocromului P450*

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

### *Potențialul Zonegran de a influența alte medicamente*

#### *Medicamente antiepileptice*

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

#### *Contraceptive orale*

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

#### *Inhibitorii de anhidrază carbonică*

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



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

#### *Substraturi ale P-gp*

Un studiu *in vitro* arată că zonisamida este un inhibitor slab al P-gp (MDR1), cu o valoare a concentrației inhibitorii (CI<sub>50</sub>) de 267 μmol/l; în consecință, există potențialul teoretic ca zonisamida să afecteze farmacocinetica substanțelor care reprezintă substraturi ale P-gp. Se recomandă precauție la începerea sau oprirea tratamentului cu zonisamidă, precum și la modificarea dozei de zonisamidă la pacienții cărora li se administrează, de asemenea, medicamente care reprezintă substraturi ale P-gp (de exemplu, digoxină, chinidină).

#### Potențialul altor medicamente de a influența Zonegran

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

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

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

#### Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femei aflate la vârsta fertilă

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

Zonegran nu trebuie utilizat la femeile cu potențial fertil, care nu utilizează metode contraceptive eficiente, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar și numai dacă se consideră că beneficiul potențial justifică riscul pentru făt. Femeile cu potențial fertil tratate cu zonisamidă trebuie să primească recomandări medicale de specialitate. Pacienta trebuie să primească informații complete și să înțeleagă efectele posibile ale Zonegran asupra fătului, iar aceste riscuri, împreună cu beneficiile,

trebuie discutate cu pacienta înainte de instituirea tratamentului. Înainte de începerea tratamentului cu Zonegran la femeile cu potențial fertil, trebuie luat în considerare un test de sarcină. Femeile care intenționează să rămână gravide trebuie să efectueze un consult la medicii specialiști curanți pentru a se reevalua tratamentul cu zonisamidă și a se lua în considerare alte opțiuni de tratament înainte de concepție și înainte de oprirea contracepției.

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

### Sarcina

Datele provenite din utilizarea Zonegran la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). La om, riscul potențial de malformații congenitale majore și de tulburări ale dezvoltării neurologice nu este cunoscut.

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

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

### Alăptarea

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

### Fertilitatea

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

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

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

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

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

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

Cele mai frecvente reacții adverse constatate în cadrul studiilor controlate, cu utilizare ca terapie adjuvantă, au fost somnolența, amețeaua și anorexia. Cele mai frecvente reacții adverse în cadrul unui studiu clinic randomizat, controlat, cu administrare de monoterapie, în care s-a comparat zonisamida cu carbamazepina cu eliberare prelungită, au fost scăderea concentrațiilor serice ale bicarbonatului, scăderea apetitului alimentar și scăderea ponderală. Frecvența valorilor extrem de scăzute ale concentrațiilor serice de bicarbonat (o scădere sub 17 mEq/l și cu mai mult de 5 mEq/l) a fost de 3,8%. Frecvența scăderilor ponderale semnificative, cu cel puțin 20%, a fost de 0,7%.

### Lista tabelară a reacțiilor adverse

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

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

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

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte rare
<b>Infecții și infestări</b>			Pneumonie Infecții de tract urinar	
<b>Tulburări hematologice și limfatic</b>		Echimoze		Agranulocitoză Anemie aplastică Leucocitoză Leucopenie Limfadenopatie Pancitopenie Trombocitopenie

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b> (terminologia MedDRA)	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Foarte rare</b>
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>		Hipersensibilitate		Sindrom de hipersensibilitate indus de medicamente Erupecie cutanată indusă de medicamente, asociată cu eozinofilie și simptome sistemice
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Anorexie		Hipokaliemie	Acidoză metabolică Acidoză tubulară renală
<b>Tulburări psihice</b>	Agitație Iritabilitate Stare de confuzie Depresie	Labilitate emoțională Anxietate Insomnie Tulburări psihotice	Furie Agresivitate Ideație suicidală Tentativă de suicid	Halucinații
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Ataxie Amețeli Tulburări de memorie Somnolență	Bradifrenie Tulburări de atenție Nistagmus Parestezie Tulburări de vorbire Tremor	Convulsii	Amnezie Comă Crize de grand-mal Sindrom miastenic Sindrom neuroleptic malign Status epilepticus
<b>Tulburări oculare</b>	Diplopie			Glaucom cu unghi închis Durere oculară Miopie Vedere încețoșată Acuitate vizuală redusă
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>				Dispnee Pneumonie de aspirație Tulburări respiratorii Pneumonită de hipersensibilizare
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>		Durere abdominală Constipație Diaree Dispepsie Greață	Vărsături	Pancreatită
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			Colecistită Litiază biliară	Afectare hepatocelulară
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		Erupecii cutanate Prurit Alopecie		Anhidroză Eritem multiform Sindrom Stevens-Johnson Necroliză epidermică toxică

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b> (terminologia MedDRA)	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Foarte rare</b>
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>				Rabdomioliză
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		Litiază renală	Calculoză urinară	Hidronefroză Insuficiență renală Anomalii de urinare
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Oboseală Boală de tip gripal Stare febrilă Edeme periferice		
<b>Investigații diagnostice</b>	Scăderea concentrației de bicarbonat	Scădere a greutateii		Creșterea concentrației creatin-fosfokinazei sanguine Creșterea creatininemiei Creșterea uremiei Rezultate anormale ale testelor funcției hepatice
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>				Șoc caloric

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

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

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b> (terminologia MedDRA†)	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>
<b>Infecții și infestări</b>			Infecții de tract urinar Pneumonie
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>			Leucopenie Trombocitopenie
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Scăderea apetitului alimentar	Hipokaliemie
<b>Tulburări psihice</b>		Agitație Depresie Insomnie Modificări ale dispoziției Anxietate	Stare confuzională Psihoză acută Agresivitate Ideație suicidară Halucinații

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b> (terminologia MedDRA†)	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>		Ataxie Amețeli Tulburări de memorie Somnolență Bradifrenie Tulburări de atenție Parestezie	Nistagmus Tulburări de vorbire Tremor Convulsii
<b>Tulburări oculare</b>		Diplopie	
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>			Tulburări respiratorii
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>		Constipație Diaree Dispepsie Greață Vărsături	Durere abdominală
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			Colecistită acută
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		Erupții cutanate tranzitorii	Prurit Echimoze
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Fatigabilitate Febră Iritabilitate	
<b>Investigații diagnostice</b>	Scăderea concentrației de bicarbonat	Scădere ponderală Creșterea concentrației plasmatică de creatin-fosfokinazei Creșterea concentrației de alanin aminotransferază Creșterea concentrației de aspartat aminotransferază	Rezultate anormale ale analizei urinei

† MedDRA versiunea 13.1

#### Informații suplimentare privind grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

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

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

##### *Copii și adolescenți*

Profilul evenimentelor adverse al zonisamidei la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani din cadrul studiilor clinice placebo controlate a fost similar celui al adulților. În rândul celor 465 de subiecți din baza de date privind siguranța la copii și adolescenți (inclusiv 67 de subiecți suplimentari din faza de prelungire a studiului clinic controlat) s-au înregistrat 7 decese (1,5%; 14,6/1000 de persoane-ani): 2 cazuri de status epilepticus, din care unul a fost legat de scăderea severă în greutate (10% în 3 luni) la un subiect subponderal și de incapacitatea ulterioară de a lua medicația; 1 caz de leziune la nivelul capului/hematom; și 4 decese la pacienții cu deficite neurologice funcționale anterioare din diverse cauze (2 cazuri de sepsie indusă de pneumonie/insuficiență de organe, 1 caz de moarte subită inexplicabilă la subiecții cu epilepsie (SUDEP, Sudden Unexplained Death in Epilepsy

Patients) și 1 caz de leziune la nivelul capului). În total, 70,4% dintre subiecții copii și adolescenți cărora li s-a administrat ZNS în cadrul studiului controlat sau în faza de prelungire deschisă a acestuia au înregistrat cel puțin o măsurătoare a bicarbonatului sub 22 mmol/l provocată de tratament. Durata măsurătorilor scăzute ale bicarbonatului a fost, de asemenea, lungă (mediană de 188 zile).

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

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

## **4.9 Supradozaj**

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

### Tratament

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

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

## Mecanism de acțiune

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

## Efecte farmacodinamice

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

## Eficacitate și siguranță clinică

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

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

Rezultatele principale ale acestui studiu sunt prezentate în acest tabel:

**Tabelul 6 Rezultatele privind eficacitatea pentru Studiul 310 privind monoterapia**

	<b>Zonisamidă</b>	<b>Carbamazepină</b>		
n (Populația IDT)	281	300		
<b>Șase luni fără crize epileptice</b>			Dif.	$\hat{I}_{95\%}$
Populația PP*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% ; 3,1%
Populația IDT	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% ; 1,4%
≤ 4 crize epileptice pe parcursul perioadei inițiale de 3 luni	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% ; 3,7%
> 4 crize epileptice pe parcursul perioadei inițiale de 3 luni	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% ; 5,6%



	<b>Zonisamidă</b>	<b>Carbamazepină</b>		
n (Populația IDT)	281	300		
<b>Perioada de 12 luni fără crize epileptice</b>				
Populația PP	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2% ; 1,5%
Populația IDT	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1% ; 0,7%
≤ 4 crize epileptice pe parcursul perioadei inițiale de 3 luni	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% ; 1,3%
> 4 crize epileptice pe parcursul perioadei inițiale de 3 luni	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% ; 17,4%
<b>Subtipul crizelor epileptice (populația PP fără crize epileptice timp de 6 luni)</b>				
Toate parțiale	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% ; 0,0%
Parțiale simple	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% ; 14,7%
Parțiale complexe	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% ; -5,9%
Toate tonico-clonice generalizate	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% ; 6,0%
Tonico-clonice secundare	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% ; 7,1%
Tonico-clonice generalizate	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% ; 10,5%

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

\*Criteriul final principal

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

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

Copii și adolescenți

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

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

Problemele de siguranță specifice care au fost întâmpinate în cadrul studiilor la copii și adolescenți au fost: scăderea apetitului alimentar și scăderea în greutate, scăderea concentrațiilor de bicarbonat, creșterea riscului de litiază renală și deshidratarea. Toate aceste efecte și, în mod specific, scăderea în greutate, pot avea implicații dăunătoare pentru creștere și dezvoltare și pot duce la deteriorarea stării

generale de sănătate. În ansamblu, datele privind efectele pe termen lung asupra creșterii și dezvoltării sunt limitate.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

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

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

### Distribuție

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

### Metabolizare

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

### Eliminare

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

### Liniaritate/Non-liniaritate

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

## Relație farmacocinetică/farmacodinamică

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

### *Grupe de pacienți cu caracteristici speciale*

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

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

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

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

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

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

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

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

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul capsulei

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

#### Capsula

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

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

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

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 10/03/2005

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21/12/2009

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zonegran 100 mg capsule

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține zonisamidă 100 mg.

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

Excipient cu efect cunoscut:

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

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

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Zonegran este indicat ca:

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

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze - Adulți

##### *Creșterea treptată a dozelor și doze de întreținere*

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

##### *Întreruperea tratamentului*

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

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

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

Recomandări generale privind dozele de Zonegran la anumite grupe de pacienți

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

*Creșterea treptată a dozelor și doze de întreținere*

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

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

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

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

**Notă:**

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

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

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

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

*Întreruperea tratamentului*

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

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

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

**Notă:**

- \* Toate dozele se administrează o dată pe zi.



### Vârstnici

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

### Pacienți cu insuficiență renală

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

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

### Pacienți cu insuficiență hepatică

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

### Mod de administrare

Zonegran capsule se administrează pe cale orală.

### Efectul alimentelor

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

## **4.3 Contraindicații**

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

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

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Erupții cutanate inexplicabile

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

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

## Crize epileptice la întreruperea tratamentului

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

## Reacții la sulfonamidă

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

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

## Miopie acută și glaucom secundar cu unghi închis

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

## Ideație suicidară și comportament suicidar

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

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

## Litiază renală

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

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

### Acidoză metabolică

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

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

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

Acidoza metabolică are potențialul de a determina hiperamoniemie, care a fost raportată cu sau fără encefalopatie în timpul tratamentului cu zonisamidă. Riscul de hiperamoniemie poate fi crescut la pacienții tratați în mod concomitent cu alte medicamente care pot cauza hiperamoniemie (de exemplu, valproat) sau care au o tulburare subiacentă a ciclului ureei sau activitate mitocondrială hepatică redusă. La pacienții care dezvoltă letargie inexplicabilă sau modificări ale stării mintale în timpul tratamentului cu zonisamidă, se recomandă să se ia în considerare encefalopatia asociată cu hiperamoniemia și să se măsoare nivelurile de amoniac.

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

### Șoc caloric

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

### Pancreatită

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

## Rabdomioliză

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

## Femei aflate la vârsta fertilă

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

## Greutate corporală

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

## Copii și adolescenți

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

### *Șoc caloric și deshidratare*

#### Prevenirea supraîncălzirii și deshidratării la copii

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

Când un copil ia Zonegran:

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

**DACĂ APAR ORICARE DINTRE URMĂTOARELE, COPILUL NECESITĂ ÎNGRIJIRE**

**MEDICALĂ DE URGENȚĂ:**

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

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

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

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

*Greutate corporală*

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

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

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

*Acidoză metabolică*

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

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

*Litiază renală*

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

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

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

#### *Disfuncție hepatică*

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

#### *Funcție cognitivă*

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

#### Excipienți

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

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Efectul Zonegran asupra enzimelor citocromului P450

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

#### Potențialul Zonegran de a influența alte medicamente

##### *Medicamente antiepileptice*

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

##### *Contraceptive orale*

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

##### *Inhibitorii de anhidrază carbonică*

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

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

#### *Substraturi ale P-gp*

Un studiu *in vitro* arată că zonisamida este un inhibitor slab al P-gp (MDR1), cu o valoare a concentrației inhibitorii (CI<sub>50</sub>) de 267 μmol/l; în consecință, există potențialul teoretic ca zonisamida să afecteze farmacocinetica substanțelor care reprezintă substraturi ale P-gp. Se recomandă precauție la începerea sau oprirea tratamentului cu zonisamidă, precum și la modificarea dozei de zonisamidă la pacienții cărora li se administrează, de asemenea, medicamente care reprezintă substraturi ale P-gp (de exemplu, digoxină, chinidină).

#### Potențialul altor medicamente de a influența Zonegran

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

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

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

#### Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femei aflate la vârsta fertilă

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

Zonegran nu trebuie utilizat la femeile cu potențial fertil, care nu utilizează metode contraceptive eficiente, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar și numai dacă se consideră că beneficiul potențial justifică riscul pentru făt. Femeile cu potențial fertil tratate cu zonisamidă trebuie să primească recomandări medicale de specialitate. Pacienta trebuie să primească informații complete și

să înțeleagă efectele posibile ale Zonegran asupra fătului, iar aceste riscuri, împreună cu beneficiile, trebuie discutate cu pacienta înainte de instituirea tratamentului. Înainte de începerea tratamentului cu Zonegran la femeile cu potențial fertil, trebuie luat în considerare un test de sarcină. Femeile care intenționează să rămână gravide trebuie să efectueze un consult la medicii specialiști curanți pentru a se reevalua tratamentul cu zonisamidă și a se lua în considerare alte opțiuni de tratament înainte de concepție și înainte de oprirea contracepției.

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

### Sarcina

Datele provenite din utilizarea Zonegran la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). La om, riscul potențial de malformații congenitale majore și de tulburări ale dezvoltării neurologice nu este cunoscut.

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

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

### Alăptarea

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

### Fertilitatea

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

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

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



## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

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

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

Cele mai frecvente reacții adverse constatate în cadrul studiilor controlate, cu utilizare ca terapie adjuvantă, au fost somnolența, amețeaua și anorexia. Cele mai frecvente reacții adverse în cadrul unui studiu clinic randomizat, controlat, cu administrare de monoterapie, în care s-a comparat zonisamida cu carbamazepina cu eliberare prelungită, au fost scăderea concentrațiilor serice ale bicarbonatului, scăderea apetitului alimentar și scăderea ponderală. Frecvența valorilor extrem de scăzute ale concentrațiilor serice de bicarbonat (o scădere sub 17 mEq/l și cu mai mult de 5 mEq/l) a fost de 3,8%. Frecvența scăderilor ponderale semnificative, cu cel puțin 20%, a fost de 0,7%.

### Lista tabelară a reacțiilor adverse

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

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

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

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte rare
<b>Infecții și infestări</b>			Pneumonie Infecții de tract urinar	
<b>Tulburări hematologice și limfatic</b>		Echimoze		Agranulocitoză Anemie aplastică Leucocitoză Leucopenie Limfadenopatie Pancitopenie Trombocitopenie

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b> (terminologia MedDRA)	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Foarte rare</b>
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>		Hipersensibilitate		Sindrom de hipersensibilitate indus de medicamente Erupecie cutanată indusă de medicamente, asociată cu eozinofilie și simptome sistemice
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Anorexie		Hipokaliemie	Acidoză metabolică Acidoză tubulară renală
<b>Tulburări psihice</b>	Agitație Iritabilitate Stare de confuzie Depresie	Labilitate emoțională Anxietate Insomnie Tulburări psihotice	Furie Agresivitate Ideație suicidală Tentativă de suicid	Halucinații
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Ataxie Amețeli Tulburări de memorie Somnolență	Bradifrenie Tulburări de atenție Nistagmus Parestezie Tulburări de vorbire Tremor	Convulsii	Amnezie Comă Crize de grand-mal Sindrom miastenic Sindrom neuroleptic malign Status epilepticus
<b>Tulburări oculare</b>	Diplopie			Glaucom cu unghi închis Durere oculară Miopie Vedere încețoșată Acuitate vizuală redusă
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>				Dispnee Pneumonie de aspirație Tulburări respiratorii Pneumonită de hipersensibilizare
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>		Durere abdominală Constipație Diaree Dispepsie Greață	Vărsături	Pancreatită
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			Colecistită Litiază biliară	Afectare hepatocelulară
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		Erupecii cutanate Prurit Alopecie		Anhidroză Eritem multiform Sindrom Stevens-Johnson Necroliză epidermică toxică

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b> (terminologia MedDRA)	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Foarte rare</b>
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>				Rabdomioliză
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		Litiază renală	Calculoză urinară	Hidronefroză Insuficiență renală Anomalii de urinare
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Oboseală Boală de tip gripal Stare febrilă Edeme periferice		
<b>Investigații diagnostice</b>	Scăderea concentrației de bicarbonat	Scădere a greutateii		Creșterea concentrației creatin-fosfokinazei sanguine Creșterea creatininemiei Creșterea uremiei Rezultate anormale ale testelor funcției hepatice
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>				Șoc caloric

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

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

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b> (terminologia MedDRA†)	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>
<b>Infecții și infestări</b>			Infecții de tract urinar Pneumonie
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>			Leucopenie Trombocitopenie
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Scăderea apetitului alimentar	Hipokaliemie
<b>Tulburări psihice</b>		Agitație Depresie Insomnie Modificări ale dispoziției Anxietate	Stare confuzională Psihoză acută Agresivitate Ideație suicidară Halucinații

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b> (terminologia MedDRA†)	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>		Ataxie Amețeli Tulburări de memorie Somnolență Bradifrenie Tulburări de atenție Parestezie	Nistagmus Tulburări de vorbire Tremor Convulsii
<b>Tulburări oculare</b>		Diplopie	
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>			Tulburări respiratorii
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>		Constipație Diaree Dispepsie Greață Vărsături	Durere abdominală
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			Colecistită acută
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		Erupții cutanate tranzitorii	Prurit Echimoze
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Fatigabilitate Febră Iritabilitate	
<b>Investigații diagnostice</b>	Scăderea concentrației de bicarbonat	Scădere ponderală Creșterea concentrației plasmatică de creatin-fosfokinazei Creșterea concentrației de alanin aminotransferază Creșterea concentrației de aspartat aminotransferază	Rezultate anormale ale analizei urinei

† MedDRA versiunea 13.1

#### Informații suplimentare privind grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

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

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

##### *Copii și adolescenți*

Profilul evenimentelor adverse al zonisamidei la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani din cadrul studiilor clinice placebo controlate a fost similar celui al adulților. În rândul celor 465 de subiecți din baza de date privind siguranța la copii și adolescenți (inclusiv 67 de subiecți suplimentari din faza de prelungire a studiului clinic controlat) s-au înregistrat 7 decese (1,5%; 14,6/1000 de persoane-ani): 2 cazuri de status epilepticus, din care unul a fost legat de scăderea severă în greutate (10% în 3 luni) la un subiect subponderal și de incapacitatea ulterioară de a lua medicația; 1 caz de leziune la nivelul capului/hematom; și 4 decese la pacienții cu deficite neurologice funcționale anterioare din diverse cauze (2 cazuri de sepsie indusă de pneumonie/insuficiență de organe, 1 caz de moarte subită inexplicabilă la subiecții cu epilepsie (SUDEP, Sudden Unexplained Death in Epilepsy

Patients) și 1 caz de leziune la nivelul capului). În total, 70,4% dintre subiecții copii și adolescenți cărora li s-a administrat ZNS în cadrul studiului controlat sau în faza de prelungire deschisă a acestuia au înregistrat cel puțin o măsurătoare a bicarbonatului sub 22 mmol/l provocată de tratament. Durata măsurătorilor scăzute ale bicarbonatului a fost, de asemenea, lungă (mediană de 188 zile). O analiză globală a datelor privind siguranța provenite de la 420 de subiecți copii și adolescenți (183 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani și 237 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 12 și 16 ani, cu o durată de expunere medie de aproximativ 12 luni) a arătat o frecvență de raportare relativ mai ridicată a cazurilor de pneumonie, deshidratare, scădere a volumului transpirației, teste anormale ale funcției hepatice, otită medie, faringită, sinuzită și infecție a tractului respirator superior, tuse, epistaxis și rinită, durere abdominală, vărsături, erupție cutanată și eczemă, și febră, comparativ cu populația adultă (îndeosebi la subiecții cu vârsta sub 12 ani) și, cu o incidență scăzută, a cazurilor de amnezie, creștere a creatininei, limfadenopatie și trombocitopenie. Incidența scăderii greutatei corporale cu peste 10% a fost de 10,7% (vezi pct. 4.4). În unele cazuri de scădere în greutate, s-a înregistrat o întârziere a trecerii la următorul stadiu Tanner și a maturizării osoase.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

#### **4.9 Supradozaj**

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

#### Tratament

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

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

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

## Mecanism de acțiune

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

## Efecte farmacodinamice

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

## Eficacitate și siguranță clinică

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

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

Rezultatele principale ale acestui studiu sunt prezentate în acest tabel:

**Tabelul 6 Rezultatele privind eficacitatea pentru Studiul 310 privind monoterapia**

	<b>Zonisamidă</b>	<b>Carbamazepină</b>		
n (Populația IDT)	281	300		
<b>Șase luni fără crize epileptice</b>			Dif.	$\hat{I}_{95\%}$
Populația PP*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% ; 3,1%
Populația IDT	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% ; 1,4%
≤ 4 crize epileptice pe parcursul perioadei inițiale de 3 luni	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% ; 3,7%
> 4 crize epileptice pe parcursul perioadei inițiale de 3 luni	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% ; 5,6%

	<b>Zonisamidă</b>	<b>Carbamazepină</b>		
n (Populația IDT)	281	300		
<b>Perioada de 12 luni fără crize epileptice</b>				
Populația PP	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2% ; 1,5%
Populația IDT	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1% ; 0,7%
≤ 4 crize epileptice pe parcursul perioadei inițiale de 3 luni	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% ; 1,3%
> 4 crize epileptice pe parcursul perioadei inițiale de 3 luni	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% ; 17,4%
<b>Subtipul crizelor epileptice (populația PP fără crize epileptice timp de 6 luni)</b>				
Toate parțiale	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% ; 0,0%
Parțiale simple	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% ; 14,7%
Parțiale complexe	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% ; -5,9%
Toate tonico-clonice generalizate	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% ; 6,0%
Tonico-clonice secundare	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% ; 7,1%
Tonico-clonice generalizate	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% ; 10,5%

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

\*Criteriul final principal

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

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

Copii și adolescenți

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

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

Problemele de siguranță specifice care au fost întâmpinate în cadrul studiilor la copii și adolescenți au fost: scăderea apetitului alimentar și scăderea în greutate, scăderea concentrațiilor de bicarbonat, creșterea riscului de litiază renală și deshidratarea. Toate aceste efecte și, în mod specific, scăderea în greutate, pot avea implicații dăunătoare pentru creștere și dezvoltare și pot duce la deteriorarea stării

generale de sănătate. În ansamblu, datele privind efectele pe termen lung asupra creșterii și dezvoltării sunt limitate.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

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

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

### Distribuție

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

### Metabolizare

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

### Eliminare

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

### Liniaritate/Non-liniaritate

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



## Relație farmacocinetică/farmacodinamică

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

### *Grupe de pacienți cu caracteristici speciale*

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

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

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

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

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

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

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

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

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul capsulei

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

#### Capsula

Gelatină  
Dioxid de titan (E171)  
Roșu Allura (E129)  
Galben amurg FCF (E110)  
Shellac  
Propilenglicol  
Hidroxid de potasiu  
Oxid negru de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

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

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/04/307/006

EU/1/04/307/004

EU/1/04/307/011

EU/1/04/307/007

EU/1/04/307/008

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 10/03/2005

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21/12/2009

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

## **ANEXA II**

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

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

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

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

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

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

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zonegran 25 mg capsule  
zonisamidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare capsulă conține zonisamidă 25 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Ulei vegetal hidrogenat (din boabe de soia)

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 capsule  
28 capsule  
56 capsule  
84 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.



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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Zonegran 25 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

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

**Blister**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zonegran 25 mg capsule  
zonisamidă

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

Amdipharm

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zonegran 50 mg capsule  
zonisamidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare capsulă conține zonisamidă 50 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Ulei vegetal hidrogenat (din boabe de soia)

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 capsule  
28 capsule  
56 capsule  
84 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

**7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Zonegran 50 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

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

**Blister**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zonegran 50 mg capsule  
zonisamidă

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

Amdipharm

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zonegran 100 mg capsule  
zonisamidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare capsulă conține zonisamidă 100 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

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

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 capsule  
56 capsule  
84 capsule  
98 capsule  
196 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

**7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Zonegran 100 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

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

**Blister**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zonegran 100 mg capsule  
zonisamidă

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

Amdipharm

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**



## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Zonegran 25 mg, 50 mg și 100 mg capsule zonisamidă

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

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

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

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

#### **1. Ce este Zonegran și pentru ce se utilizează**

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

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

Zonegran poate fi utilizat:

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

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zonegran**

##### **Nu luați Zonegran:**

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

##### **Atenționări și precauții:**

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

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

Administrarea Zonegran poate duce la niveluri ridicate ale amoniacului în sânge, care pot duce la o modificare a funcției cerebrale, în special dacă luați și alte medicamente care pot crește nivelurile amoniacului (de exemplu, valproat), dacă aveți o tulburare genetică ce cauzează acumularea unor

cantități prea mari de amoniac în organism (tulburarea ciclului ureei) sau dacă aveți probleme hepatice. Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă deveniți neobișnuit de somnolent sau confuz.

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

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

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

### Copii și adolescenți

Discutați cu medicul dumneavoastră despre următoarele riscuri:

#### Prevenirea supraîncălzirii și deshidratării la copii

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

Când copilul dumneavoastră ia Zonegran:

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

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

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

- Greutatea corporală: Trebuie să monitorizați în fiecare lună greutatea copilului dumneavoastră și să consultați medicul cât mai curând posibil în cazul în care copilul dumneavoastră nu ia suficient în greutate. Zonegran nu este recomandat copiilor care sunt subponderali sau au un apetit alimentar scăzut și trebuie utilizat cu atenție la copii cu greutatea sub 20 kg.
- Concentrații crescute de acid în sânge și litiaza renală: Reduceți aceste riscuri asigurându-vă că copilul dumneavoastră consumă suficientă apă și nu ia niciun alt medicament care ar putea provoca litiază renală (vezi Alte medicamente). Medicul dumneavoastră va monitoriza concentrațiile sanguine de bicarbonat și rinichii copilului dumneavoastră (vezi și pct. 4).

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

### **Zonegran împreună cu alte medicamente**

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

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

### **Zonegran împreună cu alimente și băuturi**

Zonegran poate fi luat cu sau fără alimente.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

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

Dacă intenționați să rămână gravidă, adresați-vă medicului înainte de a opri contracepția și înainte de a rămâne gravidă despre posibilitatea de a lua în considerare alte opțiuni de tratament. Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, spuneți-i imediat medicului. Nu trebuie să opriți tratamentul fără să discutați mai întâi despre acest lucru cu medicul dumneavoastră. Trebuie să luați Zonegran în timpul sarcinii numai dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru. Cercetările au evidențiat un risc mai mare de malformații congenitale la copiii femeilor tratate cu medicamente antiepileptice. Nu se cunoaște riscul de defecte congenitale sau de tulburări de dezvoltare neurologică (copii cu probleme de dezvoltare a creierului) după tratamentul cu Zonegran în timpul sarcinii. Un studiu a demonstrat că, în comparație cu copiii născuți ai mamei tratate cu lamotrigină administrată ca medicament unic, copiii născuți de către mamele care au utilizat zonisamidă în timpul sarcinii au fost mai mici decât se aștepta pentru vârsta lor la naștere. Asigurați-vă că sunteți complet informată cu privire la riscurile și beneficiile utilizării zonisamidei pentru tratamentul epilepsiei în timpul sarcinii.

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

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

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

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

## **Informații importante privind unele componente ale Zonegran**

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

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

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

### **3. Cum să luați Zonegran**

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

#### **Doza recomandată la adult**

##### **Când luați Zonegran ca singur medicament:**

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

##### **Când luați Zonegran împreună cu alte medicamente antiepileptice:**

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

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

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

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

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

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

#### **Dacă luați mai mult Zonegran decât trebuie**

În cazul în care ați luat o cantitate mai mare de Zonegran decât ar fi trebuit, spuneți imediat unei persoane care are grijă de dumneavoastră (o rudă sau un prieten), medicului dumneavoastră sau farmacistului, sau mergeți imediat la serviciul de urgențe al celui mai apropiat spital, luând medicamentul cu dumneavoastră. S-ar putea să deveniți somnolent și să vă pierdeți cunoștința. S-ar

putea de asemenea să prezentați greață, dureri de stomac, contracții musculare, mișcări anormale ale ochilor, senzație de leșin, bătăi lente ale inimii și reducere a funcției respiratorii și a rinichilor. Nu încercați să conduceți vehicule.

#### **Dacă uitați să luați Zonegran**

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

#### **Dacă încetați să luați Zonegran:**

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

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

## **4. Reacții adverse posibile**

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

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

#### **Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă:**

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

#### **Luați legătura cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil dacă:**

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

Medicul dumneavoastră poate decide că trebuie să încetați utilizarea Zonegran.

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

deshidratare, scădere a volumului transpirației (frecvente) și enzime hepatice anormale (mai puțin frecvente).

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Raportarea reacțiilor adverse**

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

## 5. Cum se păstrează Zonegran

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

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

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Zonegran

Substanța activă din Zonegran este zonisamida.

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

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

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

### Cum arată Zonegran și conținutul ambalajului

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

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

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

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

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

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



**Fabricantul**

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

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Germania

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Italia**

Amdipharm Limited  
Tel: +39 02 600 630 37

**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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Amdipharm Limited

Τηλ: +44 (0) 208 588 9131

**Latvija**

Amdipharm Limited

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

**Acest prospect a fost revizuit în**

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

## **Anexa IV**

### **Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață**

## **Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS), concluziile științifice sunt următoarele:

”Utilizarea în timpul sarcinii” este un risc potențial important pentru zonisamidă. Zonisamida nu trebuie utilizată în timpul sarcinii sau la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente, decât dacă este absolut necesar și numai dacă se consideră că beneficiul potențial justifică riscul pentru făt. Datele clinice privind riscurile potențiale de malformație congenitală și tulburări de dezvoltare neurologică, asociate cu utilizarea zonisamidei în timpul sarcinii, sunt foarte limitate și aceste riscuri rămân necunoscute. Informațiile actuale despre medicament indică faptul că riscul potențial al utilizării zonisamidei în timpul sarcinii la om este necunoscut, cu toate acestea, nu se referă în mod specific la riscurile de malformații congenitale și tulburări de dezvoltare neurologică. Se consideră că informațiile despre medicament trebuie să reflecte în mod clar cunoștințele științifice disponibile până în prezent, în legătură cu aceste riscuri potențiale, pentru a se asigura că profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții sunt informați în mod adecvat cu privire la ceea ce se știe despre riscurile asociate utilizării în timpul sarcinii. În plus, măsurile de minimizare a riscului în legătură cu utilizarea la femeile cu potențial fertil și în timpul sarcinii, prevăzute în informațiile despre medicament, trebuie modificate. Luând în considerare cerința ca femeile cu potențial fertil să utilizeze o metodă de contracepție eficientă pe tot parcursul tratamentului și incertitudinile cu privire la riscurile pentru făt asociate cu utilizarea în timpul sarcinii, un test pentru sarcină trebuie luat în considerare înainte de inițierea tratamentului pentru a exclude sarcina, așa cum se recomandă pentru alte medicamente antiepileptice. Mai mult, informațiile despre medicament trebuie să indice clar că reevaluarea terapiei antiepileptice trebuie să aibă loc înainte de concepție și înainte de întreruperea contracepției, în timp ce necesitatea examinării urgente a pacientei de către medicul curant al pacientei, în cazul unei sarcini suspectate sau confirmate, trebuie să fie reflectată în mod clar în informațiile despre medicament. PRAC a concluzionat că informațiile despre medicament ale medicamentelor care conțin zonisamidă trebuie modificate în consecință.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

### **Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru zonisamidă, CHMP este de părere că raportul beneficiu-risc al medicamentului (medicamentelor) care conține (conțin) zonisamidă este neschimbat, cu condiția modificărilor propuse privind informațiile despre medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.