

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zonegran 25 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 25 mg di zonisamide.

Eccipiente con effetti noti:

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zonegran è indicato come:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia - Adulti

Incremento della dose e dose di mantenimento

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

Sospensione

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

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

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

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

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

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

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

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

Nota:

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

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

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

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

Sospensione

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

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

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

Nota:

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

Anziani

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

Pazienti con compromissione della funzione renale

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

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

Pazienti con compromissione della funzione epatica

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

Modo di somministrazione

Zonegran capsule rigide è per uso orale.

Effetto del cibo

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

4.3 Controindicazioni

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rash di natura inspiegabile

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

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

Crisi epilettiche al momento della sospensione

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

Reazioni ai sulfamidici

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

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

Miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario

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

Ideazione e comportamento suicidari

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

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

Calcoli renali

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

Acidosi metabolica

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

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

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

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

Colpo di calore

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

Pancreatite

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

Rabdomiolisi

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

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Zonegran e per un mese dopo la sua interruzione (vedere paragrafo 4.6). Zonegran non deve essere utilizzato in donne in età fertile che non utilizzino metodi contraccettivi efficaci, tranne in casi di evidente necessità e solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio per il feto. Lo specialista deve informare le donne in età fertile dei possibili effetti di Zonegran sul feto e tali rischi devono essere discussi con la paziente in relazione ai benefici prima di iniziare il trattamento. Le donne che stanno pianificano

una gravidanza devono discutere con il proprio specialista la rivalutazione del trattamento con Zonegran e prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche. I medici che sottopongono i pazienti a trattamento con Zonegran devono accertarsi che i pazienti siano pienamente consapevoli della necessità di utilizzare misure contraccettive efficaci e appropriate e di valutare, sulla base del giudizio clinico, se i contraccettivi orali, o i dosaggi dei componenti dei contraccettivi orali, siano adeguati rispetto alla condizione clinica del singolo paziente.

Peso corporeo

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

Popolazione pediatrica

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

Colpo di calore e disidratazione

Prevenzione dell'ipertermia e della disidratazione nei bambini

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

Mentre un bambino assume Zonegran:

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

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

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

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

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

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

di calore e dell'ipertermia nei bambini. Nell'eventualità di segni o sintomi di disidratazione, oligoidrosi o temperatura corporea elevata, si deve considerare l'interruzione di Zonegran.

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

Peso corporeo

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

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

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

Acidosi metabolica

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

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

Calcoli renali

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

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

Disfunzione epatica

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

Cognizione

La compromissione cognitiva nei pazienti epilettici è stata associata alla patologia di fondo e/o alla somministrazione delle terapie antiepilettiche. In uno studio controllato verso placebo sulla

somministrazione di zonisamide a pazienti pediatrici e adolescenti, la percentuale di pazienti con compromissione cognitiva è stata numericamente maggiore nel gruppo zonisamide, rispetto al gruppo placebo.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di Zonegran sugli enzimi del citocromo P450

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

Potenziale influenza di Zonegran su altri medicinali

Medicinali antiepilettici

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

Contraccettivi orali

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

Inibitori dell'anidasi carbonica

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

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

Substrati della P-gp

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

Poteniali interazioni di medicinali che influiscono su Zonegran

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

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

- Induzione enzimatica: l'esposizione a zonisamide è inferiore nei pazienti epilettici che ricevono agenti induttori del CYP3A4, quali fenitoina, carbamazepina e fenobarbital. È improbabile che questi effetti siano clinicamente significativi se Zonegran è aggiunto alla terapia esistente; tuttavia, possono verificarsi variazioni nelle concentrazioni di zonisamide se, in concomitanza, vengono sospesi o introdotti antiepilettici o altri medicinali induttori del CYP3A4, o se ne viene

aggiustato il dosaggio; in tal caso potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di Zonegran. La rifampicina è un potente induttore del CYP3A4. Se è necessaria la co-somministrazione, il paziente deve essere sottoposto a stretta osservazione e la dose di Zonegran e degli altri substrati del CYP3A4 aggiustata secondo necessità.

- Inibizione del CYP3A4: sulla base dei dati clinici, sembra che gli inibitori noti del CYP3A4, specifici e non specifici, non abbiano effetti clinicamente rilevanti sui parametri di esposizione farmacocinetica di zonisamide. La somministrazione allo *steady-state* di ketoconazolo (400 mg/die) o cimetidina (1200 mg/die) non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica dopo dose singola di zonisamide somministrata a soggetti sani. Pertanto, non dovrebbe essere necessaria una modificazione del dosaggio di Zonegran in caso di co-somministrazione con noti inibitori del CYP3A4.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Zonegran non deve essere utilizzato in donne in età fertile che non utilizzino metodi contraccettivi efficaci, tranne in casi di evidente necessità e solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio per il feto. Lo specialista deve informare le donne in età fertile trattate con Zonegran. Le donne che stanno pianificando una gravidanza devono discutere con il proprio specialista la rivalutazione del trattamento con zonisamide e prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche.

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

Gravidanza

I dati relativi all'uso di zonisamide in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

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

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

Allattamento

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

l'allattamento non deve essere ripreso fino a un mese dopo il completamento della terapia con Zonegran.

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

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

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

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

Elenco tabellare delle reazioni avverse

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

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

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

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

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

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

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

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

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

† MedDRA versione 13.1

Informazioni supplementari su popolazioni speciali:

Anziani

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

Trattamento

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Meccanismo d'azione

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

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

Effetti farmacodinamici

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

Efficacia e sicurezza clinica

Monoterapia nelle crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria

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

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

Tabella 6 Risultati di efficacia per lo studio in monoterapia 310

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

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

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

*Endpoint primario

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

I valori di AUC e C_{max} di zonisamide sono aumentati in modo quasi lineare dopo una dose singola, nel range di dosaggio di 100-800 mg, e dopo dosi multiple nel range di dosaggio di 100-400 mg una volta

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Linearità/Non linearità

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

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

Gruppi speciali di pazienti

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

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Zonisamide non è risultata genotossica e non ha potenziale cancerogeno.

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

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

Involucro della capsula

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eisai Limited,
European Knowledge Centre,
Mosquito Way,
Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN,
Regno Unito

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zonegran 50 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 50 mg di zonisamide.

Eccipiente con effetti noti:

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zonegran è indicato come:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia - Adulti

Incremento della dose e dose di mantenimento

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

Sospensione

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

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

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

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

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

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

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

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

Nota:

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

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

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

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

Sospensione

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

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

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

Nota:

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

Anziani

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

Pazienti con compromissione della funzione renale

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

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

Pazienti con compromissione della funzione epatica

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

Modo di somministrazione

Zonegran capsule rigide è per uso orale.

Effetto del cibo

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

4.3 Controindicazioni

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rash di natura inspiegabile

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

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

Crisi epilettiche al momento della sospensione

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

Reazioni ai sulfamidici

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

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

Miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario

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

Ideazione e comportamento suicidari

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

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

Calcoli renali

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

Acidosi metabolica

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

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

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

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

Colpo di calore

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

Pancreatite

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

Rabdomiolisi

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

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Zonegran e per un mese dopo la sua interruzione (vedere paragrafo 4.6). Zonegran non deve essere utilizzato in donne in età fertile che non utilizzino metodi contraccettivi efficaci, tranne in casi di evidente necessità e solo se il potenziale beneficio che giustifica il rischio per il feto. Lo specialista deve informare le donne in età fertile dei possibili effetti di Zonegran sul feto e tali rischi devono essere discussi con la paziente in relazione ai benefici prima di iniziare il trattamento. Le donne che stanno

pianificano una gravidanza devono discutere con il proprio specialista la rivalutazione del trattamento con Zonegran e prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche. I medici che sottopongono i pazienti a trattamento con Zonegran devono accertarsi che i pazienti siano pienamente consapevoli della necessità di utilizzare misure contraccettive efficaci e appropriate e di valutare, sulla base del giudizio clinico, se i contraccettivi orali, o i dosaggi dei componenti dei contraccettivi orali, siano adeguati rispetto alla condizione clinica del singolo paziente.

Peso corporeo

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

Popolazione pediatrica

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

Colpo di calore e disidratazione

Prevenzione dell'ipertermia e della disidratazione nei bambini

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

Mentre un bambino assume Zonegran:

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

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

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

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

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

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

di calore e dell'ipertermia nei bambini. Nell'eventualità di segni o sintomi di disidratazione, oligoidrosi o temperatura corporea elevata, si deve considerare l'interruzione di Zonegran.

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

Peso corporeo

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

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

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

Acidosi metabolica

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

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

Calcoli renali

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

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

Disfunzione epatica

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

Cognizione

La compromissione cognitiva nei pazienti epilettici è stata associata alla patologia di fondo e/o alla somministrazione delle terapie antiepilettiche. In uno studio controllato verso placebo sulla

somministrazione di zonisamide a pazienti pediatrici e adolescenti, la percentuale di pazienti con compromissione cognitiva è stata numericamente maggiore nel gruppo zonisamide, rispetto al gruppo placebo.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di Zonegran sugli enzimi del citocromo P450

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

Potenziale influenza di Zonegran su altri medicinali

Medicinali antiepilettici

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

Contraccettivi orali

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

Inibitori dell'anidasi carbonica

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

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

Substrati della P-gp

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

Poteniali interazioni di medicinali che influiscono su Zonegran

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

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

- Induzione enzimatica: l'esposizione a zonisamide è inferiore nei pazienti epilettici che ricevono agenti induttori del CYP3A4, quali fenitoina, carbamazepina e fenobarbital. È improbabile che questi effetti siano clinicamente significativi se Zonegran è aggiunto alla terapia esistente; tuttavia, possono verificarsi variazioni nelle concentrazioni di zonisamide se, in concomitanza, vengono sospesi o introdotti antiepilettici o altri medicinali induttori del CYP3A4, o se ne viene

aggiustato il dosaggio; in tal caso potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di Zonegran. La rifampicina è un potente induttore del CYP3A4. Se è necessaria la co-somministrazione, il paziente deve essere sottoposto a stretta osservazione e la dose di Zonegran e degli altri substrati del CYP3A4 aggiustata secondo necessità.

- Inibizione del CYP3A4: sulla base dei dati clinici, sembra che gli inibitori noti del CYP3A4, specifici e non specifici, non abbiano effetti clinicamente rilevanti sui parametri di esposizione farmacocinetica di zonisamide. La somministrazione allo *steady-state* di ketoconazolo (400 mg/die) o cimetidina (1200 mg/die) non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica dopo dose singola di zonisamide somministrata a soggetti sani. Pertanto, non dovrebbe essere necessaria una modificazione del dosaggio di Zonegran in caso di co-somministrazione con noti inibitori del CYP3A4.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Zonegran non deve essere utilizzato in donne in età fertile che non utilizzino metodi contraccettivi efficaci, tranne in casi di evidente necessità e solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio per il feto. Lo specialista deve informare le donne in età fertile trattate con Zonegran. Le donne che stanno pianificando una gravidanza devono discutere con il proprio specialista la rivalutazione del trattamento con zonisamide e prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche.

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

Gravidanza

I dati relativi all'uso di zonisamide in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

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

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

Allattamento

Zonisamide è escreta nel latte materno; la concentrazione nel latte materno è simile a quella del plasma materno. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi

dalla terapia con Zonegran. A causa del lungo tempo di ritenzione di zonisamide nell'organismo, l'allattamento non deve essere ripreso fino a un mese dopo il completamento della terapia con Zonegran.

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

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

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

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

Elenco tabellare delle reazioni avverse

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

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

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

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

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

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

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

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

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

† MedDRA versione 13.1

Informazioni supplementari su popolazioni speciali:

Anziani

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

Trattamento

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Meccanismo d'azione

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

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

Effetti farmacodinamici

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

Efficacia e sicurezza clinica

Monoterapia nelle crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria

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

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

Tabella 6 Risultati di efficacia per lo studio in monoterapia 310

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

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

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

*Endpoint primario

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

I valori di AUC e C_{max} di zonisamide sono aumentati in modo quasi lineare dopo una dose singola, nel range di dosaggio di 100-800 mg, e dopo dosi multiple nel range di dosaggio di 100-400 mg una volta

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Linearità/Non linearità

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

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

Gruppi speciali di pazienti

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

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Zonisamide non è risultata genotossica e non ha potenziale cancerogeno.

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

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

Involucro della capsula

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eisai Limited,
European Knowledge Centre,
Mosquito Way,
Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN,
Regno Unito

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zonegran 100 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di zonisamide.

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

Eccipiente con effetti noti:

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zonegran è indicato come:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia - Adulti

Incremento della dose e dose di mantenimento

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

Sospensione

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

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

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

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

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

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

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

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

Nota:

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

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

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

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

Sospensione

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

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

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

Nota:

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

Anziani

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

Pazienti con compromissione della funzione renale

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

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

Pazienti con compromissione della funzione epatica

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

Modo di somministrazione

Zonegran capsule rigide è per uso orale.

Effetto del cibo

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

4.3 Controindicazioni

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rash di natura inspiegabile

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

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

Crisi epilettiche al momento della sospensione

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

Reazioni ai sulfamidici

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

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

Miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario

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

Ideazione e comportamento suicidari

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

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

Calcoli renali

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

Acidosi metabolica

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

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

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

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

Colpo di calore

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

Pancreatite

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

Rabdomiolisi

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

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Zonegran e per un mese dopo la sua interruzione (vedere paragrafo 4.6). Zonegran non deve essere utilizzato in donne in età fertile che non utilizzino metodi contraccettivi efficaci, tranne in casi di evidente necessità e solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio per il feto. Lo specialista deve informare le donne in età fertile dei possibili effetti di Zonegran sul feto e tali rischi devono essere discussi con la paziente in relazione ai benefici prima di iniziare il trattamento. Le donne che stanno pianificano

una gravidanza devono discutere con il proprio specialista la rivalutazione del trattamento con Zonegran e prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche. I medici che sottopongono i pazienti a trattamento con Zonegran devono accertarsi che i pazienti siano pienamente consapevoli della necessità di utilizzare misure contraccettive efficaci e appropriate e di valutare, sulla base del giudizio clinico, se i contraccettivi orali, o i dosaggi dei componenti dei contraccettivi orali, siano adeguati rispetto alla condizione clinica del singolo paziente.

Peso corporeo

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

Popolazione pediatrica

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

Colpo di calore e disidratazione

Prevenzione dell'ipertermia e della disidratazione nei bambini

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

Mentre un bambino assume Zonegran:

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

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

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

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

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

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

di calore e dell'ipertermia nei bambini. Nell'eventualità di segni o sintomi di disidratazione, oligoidrosi o temperatura corporea elevata, si deve considerare l'interruzione di Zonegran.

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

Peso corporeo

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

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

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

Acidosi metabolica

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

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

Calcoli renali

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

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

Disfunzione epatica

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

Cognizione

La compromissione cognitiva nei pazienti epilettici è stata associata alla patologia di fondo e/o alla somministrazione delle terapie antiepilettiche. In uno studio controllato verso placebo sulla

somministrazione di zonisamide a pazienti pediatrici e adolescenti, la percentuale di pazienti con compromissione cognitiva è stata numericamente maggiore nel gruppo zonisamide, rispetto al gruppo placebo.

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di Zonegran sugli enzimi del citocromo P450

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

Potenziale influenza di Zonegran su altri medicinali

Medicinali antiepilettici

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

Contraccettivi orali

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

Inibitori dell'anidrasi carbonica

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

Substrati della P-gp

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

Potenziali interazioni di medicinali che influiscono su Zonegran

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

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

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

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Zonegran non deve essere utilizzato in donne in età fertile che non utilizzino metodi contraccettivi efficaci, tranne in casi di evidente necessità e solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio per il feto. Lo specialista deve informare le donne in età fertile trattate con Zonegran. Le donne che stanno pianificando una gravidanza devono discutere con il proprio specialista la rivalutazione del trattamento con zonisamide e prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche.

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

Gravidanza

I dati relativi all'uso di zonisamide in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

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

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

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

Elenco tabellare delle reazioni avverse

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

molto comune	≥1/10
comune	≥1/100, <1/10
non comune	≥1/1.000, <1/100
raro	≥1/10.000, <1/1.000
molto raro	<1/10.000

non nota

la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

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

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

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

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

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

Classificazione per sistemi e organi (terminologia MedDRA†)	Molto comune	Comune	Non comune
Infezioni ed infestazioni			Infezione del tratto urinario Polmonite
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia Trombocitopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito	Ipokaliemia

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

† MedDRA versione 13.1

Informazioni supplementari su popolazioni speciali:

Anziani

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

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

Popolazione pediatrica

Il profilo degli eventi avversi di zonisamide nei pazienti pediatrici di età compresa fra 6 e 17 anni, in studi clinici controllati verso placebo, è stato coerente con quello degli adulti. Fra 465 soggetti nel database di sicurezza pediatrica (compresi altri 67 soggetti dalla fase di estensione dello studio clinico

controllato), vi sono stati 7 decessi (1,5%; 14,6/1000 anni-persona): 2 casi di stato epilettico, di cui uno correlato con grave calo ponderale (10% entro 3 mesi) in un soggetto sottopeso, e successiva mancata assunzione della terapia farmacologica; 1 caso di trauma cranico/ematoma e 4 decessi in soggetti con deficit neurologici funzionali pregressi, per varie cause (2 casi di sepsi indotta da polmonite/insufficienza d'organo, 1 SUDEP e 1 trauma cranico). In totale il 70,4% dei pazienti pediatrici che hanno ricevuto ZNS nello studio controllato, o nella sua estensione in aperto, ha evidenziato almeno una misurazione di bicarbonato emergente dal trattamento inferiore a 22 mmol/l. Anche la persistenza di livelli ridotti di bicarbonato è stata lunga (mediana 188 giorni). Un'analisi in pool dei dati di sicurezza su 420 soggetti pediatrici (183 soggetti di età compresa fra 6 e 11 anni e 237 soggetti di età compresa fra 12 e 16 anni, con una durata media di esposizione pari a 12 mesi circa), ha mostrato una frequenza di segnalazione relativamente maggiore di polmonite, disidratazione, ridotta sudorazione, anomalie nei test di funzionalità epatica, otite media, faringite, sinusite e infezione delle vie respiratorie superiori, tosse, epistassi e rinite, dolore addominale, vomito, rash, eczema e febbre, rispetto alla popolazione adulta (in particolare nei soggetti di età inferiore a 12 anni) e inoltre, con bassa incidenza, amnesia, aumento della creatinina, linfadenopatia e trombocitopenia. L'incidenza di un calo ponderale pari a 10% o più è stata del 10,7% (vedere paragrafo 4.4). In alcuni casi di riduzione del peso corporeo, vi è stato un ritardo nel passaggio allo stadio di Tanner successivo e nella maturazione ossea.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

Trattamento

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

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

Efficacia e sicurezza clinica

Monoterapia nelle crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria

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

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

Tabella 6 Risultati di efficacia per lo studio in monoterapia 310

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

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

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

*Endpoint primario

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

I valori di AUC e C_{max} di zonisamide sono aumentati in modo quasi lineare dopo una dose singola, nel range di dosaggio di 100-800 mg, e dopo dosi multiple nel range di dosaggio di 100-400 mg una volta al giorno. L'aumento allo *steady state* era leggermente superiore a quanto previsto in base alla dose, probabilmente a causa del legame saturabile di zonisamide agli eritrociti. Lo *steady state* è stato raggiunto entro 13 giorni. Un accumulo leggermente superiore al previsto si verifica rispetto alla somministrazione singola.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Linearità/Non linearità

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

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

Gruppi speciali di pazienti

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

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Zonisamide non è risultata genotossica e non ha potenziale cancerogeno.

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

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

Involucro della capsula

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

Potassio idrossido
Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eisai Limited,
European Knowledge Centre,
Mosquito Way,
Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN,
Regno Unito

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10/03/2005

Data del rinnovo più recente: 21/12/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zonegran 25 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 25 mg di zonisamide.

Eccipiente: 0,75 mg di aspartame (E951) per compressa orodispersibile

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

Zonegran 25 mg compresse orodispersibili sono compresse tonde, di colore da bianco a biancastro, con impresso il dosaggio della compressa ("25").

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zonegran è indicato come:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia - Adulti

Incremento della dose e dose di mantenimento

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

Sospensione

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

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

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

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

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

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

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

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

Nota:

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

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

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

Con i dosaggi delle compresse di Zonegran disponibili in commercio non è sempre possibile ottenere con precisione la dose calcolata. In questi casi, si raccomanda perciò di arrotondare la dose totale di Zonegran per eccesso o per difetto alla dose più vicina a quella ottenibile con i dosaggi delle compresse di Zonegran disponibili in commercio (25 mg, 50 mg, 100 mg e 300 mg).

Sospensione

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

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

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

Nota:

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

Anziani

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

Pazienti con compromissione della funzione renale

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

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

Pazienti con compromissione della funzione epatica

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

Modo di somministrazione

Zonegran compresse orodispersibili è per uso orale.

La compressa orodispersibile di Zonegran deve essere messa in bocca, sulla lingua, dove si disperde rapidamente nella saliva. È difficile estrarre dalla bocca la compressa orodispersibile intatta. Poiché la compressa orodispersibile è sensibile all'umidità, deve essere assunta immediatamente dopo l'apertura del blister, con o senza liquidi.

Effetto del cibo

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rash di natura inspiegabile

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

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

Crisi epilettiche al momento della sospensione

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

Zonegran somministrato come farmaco in aggiunta, al fine di realizzare la monoterapia con Zonegran. La sospensione di medicinali antiepilettici concomitanti pertanto deve essere effettuata con cautela.

Reazioni ai sulfamidici

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

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

Miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario

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

Ideazione e comportamento suicidari

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

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

Calcoli renali

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

Acidosi metabolica

Il trattamento con Zonegran è associato ad acidosi metabolica ipercloremica senza gap anionico (ossia una riduzione del bicarbonato sierico al di sotto del range di normalità, in assenza di alcalosi respiratoria cronica). Tale acidosi metabolica è causata da perdita di bicarbonato a livello renale, dovuta all'effetto inibitorio di zonisamide sull'anidrasi carbonica. Questo squilibrio elettrolitico è stato osservato con l'uso di Zonegran in studi clinici controllati verso placebo e nel periodo post-marketing. Generalmente l'acidosi metabolica indotta da zonisamide si verifica all'inizio del trattamento, sebbene possano manifestarsi casi in qualsiasi momento durante il trattamento. La riduzione dei livelli di bicarbonato è solitamente lieve-moderata (riduzione media di circa 3,5 mEq/l a dosi giornaliere di 300 mg negli adulti); raramente nei pazienti possono manifestarsi riduzioni più gravi. Le condizioni mediche o le terapie che predispongono ad acidosi (quali malattia renale, gravi disturbi respiratori, stato di male epilettico, diarrea, intervento chirurgico, dieta chetogenica o medicinali) possono potenziare gli effetti di riduzione del bicarbonato di zonisamide.

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

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

Colpo di calore

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

Pancreatite

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

Rabdomiolisi

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

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Zonegran e per un mese dopo la sua interruzione (vedere paragrafo 4.6). Zonegran non deve essere utilizzato in donne in età fertile che non utilizzino metodi contraccettivi efficaci, tranne in casi di evidente necessità e solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio per il feto. Lo specialista deve informare le donne in età fertile dei possibili effetti di Zonegran sul feto e tali rischi devono essere discussi con la paziente in relazione ai benefici prima di iniziare il trattamento. Le donne che stanno pianificando una gravidanza devono discutere con il proprio specialista la rivalutazione del trattamento con Zonegran e prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche. I medici che sottopongono i pazienti a trattamento con Zonegran devono accertarsi che i pazienti siano pienamente consapevoli della necessità di utilizzare misure contraccettive efficaci e appropriate e di valutare, sulla base del giudizio clinico, se i contraccettivi orali, o i dosaggi dei componenti dei contraccettivi orali, siano adeguati rispetto alla condizione clinica del singolo paziente.

Peso corporeo

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

Popolazione pediatrica

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

Colpo di calore e disidratazione

Prevenzione dell'ipertermia e della disidratazione nei bambini

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

Mentre un bambino assume Zonegran:

- Il bambino deve mantenersi fresco, specialmente in presenza di temperature molto alte
- Il bambino deve evitare qualsiasi attività fisica intensa, specialmente in caso di temperature elevate
- Il bambino deve bere abbondante acqua fredda
- Il bambino non deve assumere questi medicinali inibitori dell'anidasi carbonica (come topiramato e acetazolamide) e farmaci anticolinergici (come clomipramina, idrossizina, difenidramina, aloperidolo, imipramina e ossibutinina).

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

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

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

Casi di riduzione della sudorazione e innalzamento della temperatura corporea sono stati segnalati principalmente nei pazienti pediatrici. In alcuni casi è stato diagnosticato colpo di calore che ha richiesto il trattamento ospedaliero. È stato riferito colpo di calore che ha richiesto trattamento

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

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

Peso corporeo

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

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

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

Acidosi metabolica

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

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

Calcoli renali

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

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

Disfunzione epatica

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

Cognizione

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

Eccipienti

Zonegran compresse orodispersibili contiene un dolcificante denominato aspartame (E951), che è una fonte di fenilalanina e può essere dannoso per i soggetti affetti da fenilchetonuria.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di Zonegran sugli enzimi del citocromo P450

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

Potenziale influenza di Zonegran su altri medicinali

Medicinali antiepilettici

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

Contraccettivi orali

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

Inibitori dell'anidraasi carbonica

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

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

Substrati della P-gp

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

Potenziati interazioni di medicinali che influiscono su Zonegran

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

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

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

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Zonegran non deve essere utilizzato in donne in età fertile che non utilizzino metodi contraccettivi efficaci, tranne in casi di evidente necessità e solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio per il feto. Lo specialista deve informare le donne in età fertile trattate con Zonegran. Le donne che stanno pianificando una gravidanza devono discutere con il proprio specialista la rivalutazione del trattamento con zonisamide e prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche.

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

Gravidanza

I dati relativi all'uso di zonisamide in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

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

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

Le reazioni avverse più comuni, negli studi controllati di terapia aggiuntiva, sono state sonnolenza, capogiri e anoressia. Le reazioni avverse più comuni, osservate in uno studio clinico in monoterapia randomizzato e controllato, che ha confrontato zonisamide con carbamazepina a rilascio prolungato, sono state riduzione dei livelli di bicarbonato, riduzione dell'appetito e calo ponderale. L'incidenza di riduzione anomala marcata dei livelli sierici di bicarbonato (una riduzione a un valore inferiore a

17 mEq/l e di più di 5 mEq/l) è stata del 3,8%. L'incidenza di un marcato calo ponderale del 20% o più è stata dello 0,7%.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

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

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

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

Classificazione per sistemi e organi (terminologia MedDRA)	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro
Infezioni ed infestazioni			Polmonite Infezione del tratto urinario	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Ecchimosi		Agranulocitosi Anemia aplastica Leucocitosi Leucopenia Linfoadenopatia Pancitopenia Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità		Sindrome di ipersensibilità da farmaci Rash da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia		Ipokaliemia	Acidosi metabolica Acidosi renale tubulare
Disturbi psichiatrici	Agitazione Irritabilità Stato confusional e Depression e	Labilità affettiva Ansia Insonnia Disturbo psicotico	Rabbia Aggressività Ideazione suicidaria Tentativo di suicidio	Allucinazioni
Patologie del sistema nervoso	Atassia Capogiri Deficit della memoria Sonnolenza	Bradifrenia Disturbo dell'attenzione Nistagmo Parestesia Disturbo del linguaggio Tremore	Convulsioni	Amnesia Coma Crisi di grande male Sindrome miastenica Sindrome Neurolettica Maligna Stato di male epilettico

Classificazione per sistemi e organi (terminologia MedDRA)	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro
Patologie dell'occhio	Diplopia			Glaucoma ad angolo chiuso Dolore oculare Miopia Visione offuscata Riduzione dell'acuità visiva
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Dispnea Polmonite da aspirazione Disturbo respiratorio Polmonite da ipersensibilità
Patologie gastrointestinali		Dolori addominali Costipazione Diarrea Dispepsia Nausea	Vomito	Pancreatite
Patologie epatobiliari			Colecistite Colelitiasi	Danno epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash Prurito Alopecia		Anidrosi Eritema multiforme Sindrome di Stevens-Johnson Necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie		Nefrolitiasi	Calcoli urinari	Idronefrosi Insufficienza renale Anomalia nelle urine
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento Sindrome influenzale Piressia Edema periferico		
Esami diagnostici	Riduzione dei bicarbonati	Calo ponderale		Aumento della creatinfosfochinasi ematica Aumento della creatininemia Aumento dell'azotemia Anomalie nei test di funzionalità epatica
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura				Colpo di calore

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

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

Classificazione per sistemi e organi (terminologia MedDRA†)	Molto comune	Comune	Non comune
Infezioni ed infestazioni			Infezione del tratto urinario Polmonite
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia Trombocitopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito	Ipokaliemia
Disturbi psichiatrici		Agitazione Depressione Insonnia Sbalzi di umore Ansia	Stato confusionale Psicosi acuta Aggressività Ideazione suicidaria Allucinazioni
Patologie del sistema nervoso		Atassia Capogiri Deficit della memoria Sonnolenza Bradifrenia Disturbo dell'attenzione Parestesia	Nistagmo Disturbo del linguaggio Tremore Convulsioni
Patologie dell'occhio		Diplopia	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Disturbo respiratorio
Patologie gastrointestinali		Costipazione Diarrea Dispepsia Nausea Vomito	Dolore addominale
Patologie epatobiliari			Colecistite acuta
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash	Prurito Ecchimosi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento Piressia Irritabilità	
Esami diagnostici	Riduzione dei bicarbonati	Calo ponderale Aumento della creatinfosfochinasi ematica Aumento dell'alanina aminotransferasi Aumento dell'aspartato aminotransferasi	Esame delle urine anormale

† MedDRA versione 13.1

Informazioni supplementari su popolazioni speciali:

Anziani

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

Trattamento

Non sono disponibili antidoti specifici per il sovradosaggio di Zonegran. A seguito di sospetto recente sovradosaggio, può essere indicato lo svuotamento dello stomaco tramite lavanda gastrica o induzione di emesi, con le abituali precauzioni per proteggere le vie respiratorie. È indicata una terapia di supporto generale, incluso il monitoraggio frequente delle funzioni vitali e l'attenta osservazione.

Zonisamide ha una lunga emivita di eliminazione, quindi i suoi effetti possono persistere nel tempo. Sebbene non sia stata formalmente studiata per il trattamento del sovradosaggio, l'emodialisi ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di zonisamide in un paziente con ridotta funzione renale e può essere considerata come trattamento del sovradosaggio, se clinicamente indicata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

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

Efficacia e sicurezza clinica

Monoterapia nelle crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria

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

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

Tabella 6 Risultati di efficacia per lo studio in monoterapia 310

	Zonisamide	Carbamazepina		
n (popolazione ITT)	281	300		
Libertà dalle crisi per sei mesi			Diff	IC _{95%}
Popolazione PP*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2%; 3,1%
Popolazione ITT	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6%; 1,4%
≤ 4 crisi durante il periodo basale di 3 mesi	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7%; 3,7%
> 4 crisi durante il periodo basale di 3 mesi	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5%; 5,6%
Libertà dalle crisi per dodici mesi				
Popolazione PP	67,6%	74,7%	-7,9%	-17,2%; 1,5%
Popolazione ITT	55,9%	62,3%	-7,7%	-16,1%; 0,7%
≤ 4 crisi durante il periodo basale di 3 mesi	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7%; 1,3%
> 4 crisi durante il periodo basale di 3 mesi	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9%; 17,4%
Sottotipo di crisi (libertà da crisi per 6 mesi-popolazione PP)				
Tutte parziali	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2%; 0,0%
Parziali semplici	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0%; 14,7%
Parziali complesse	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3%; -5,9%
Tutte tonico-cloniche generalizzate	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5%; 6,0%
Tonico-cloniche secondarie	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4%; 7,1%
Tonico-cloniche generalizzate	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1%; 10,5%

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

*Endpoint primario

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le compresse orodispersibili di Zonegran sono bioequivalenti alle capsule rigide di zonisamide, con velocità ed entità di assorbimento simili. Le compresse orodispersibili di Zonegran possono essere usate come alternativa alle capsule rigide di Zonegran.

Assorbimento

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

I valori di AUC e C_{max} di zonisamide sono aumentati in modo quasi lineare dopo una dose singola, nel range di dosaggio di 100-800 mg, e dopo dosi multiple nel range di dosaggio di 100-400 mg una volta al giorno. L'aumento allo *steady state* era leggermente superiore a quanto previsto in base alla dose, probabilmente a causa del legame saturabile di zonisamide agli eritrociti. Lo *steady state* è stato raggiunto entro 13 giorni. Un accumulo leggermente superiore al previsto si verifica rispetto alla somministrazione singola.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

Linearità/Non linearità

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

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

Gruppi speciali di pazienti

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

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Zonisamide non è risultata genotossica e non ha potenziale cancerogeno.

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

In uno studio di tossicità a dosi ripetute in ratti giovani, con livelli di esposizione analoghi a quelli osservati nei pazienti pediatrici con la dose massima raccomandata, sono state osservate riduzioni ponderali e alterazioni nei parametri di istopatologia e patologia clinica a carico del rene, oltre ad

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gelatina di pesce
Mannitolo (E421)
Aspartame (E951)
Aroma di arancia

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister totalmente in alluminio (AAB) formati a freddo, composti da un foglio base in alluminio-polimero accoppiato e da un foglio di copertura in alluminio-polimero-carta, in confezioni da 14 o 28 compresse orodispersibili per scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Dopo l'apertura del blister: la compressa orodispersibile è sensibile all'umidità, pertanto deve essere assunta immediatamente dopo l'apertura del blister.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eisai Limited,
European Knowledge Centre,
Mosquito Way,
Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN,
Regno Unito

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

EU/1/04/307/014
EU/1/04/307/015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zonegran 50 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 50 mg di zonisamide.

Eccipiente: 1,5 mg di aspartame (E951) per compressa orodispersibile

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

Zonegran 50 mg compresse orodispersibili sono compresse tonde, di colore da bianco a biancastro, con impresso il dosaggio della compressa ("50").

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zonegran è indicato come:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia - Adulti

Incremento della dose e dose di mantenimento

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

Sospensione

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

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

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

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

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

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

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

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

Nota:

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

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

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

Con i dosaggi delle compresse di Zonegran disponibili in commercio non è sempre possibile ottenere con precisione la dose calcolata. In questi casi, si raccomanda perciò di arrotondare la dose totale di Zonegran per eccesso o per difetto alla dose più vicina a quella ottenibile con i dosaggi delle compresse di Zonegran disponibili in commercio (25 mg, 50 mg, 100 mg e 300 mg).

Sospensione

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

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

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

Nota:

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

Anziani

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

Pazienti con compromissione della funzione renale

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

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

Pazienti con compromissione della funzione epatica

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

Modo di somministrazione

Zonegran compresse orodispersibili è per uso orale.

La compressa orodispersibile di Zonegran deve essere messa in bocca, sulla lingua, dove si disperde rapidamente nella saliva. È difficile estrarre dalla bocca la compressa orodispersibile intatta. Poiché la compressa orodispersibile è sensibile all'umidità, deve essere assunta immediatamente dopo l'apertura del blister, con o senza liquidi.

Effetto del cibo

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rash di natura inspiegabile

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

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

Crisi epilettiche al momento della sospensione

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

Zonegran somministrato come farmaco in aggiunta, al fine di realizzare la monoterapia con Zonegran. La sospensione di medicinali antiepilettici concomitanti pertanto deve essere effettuata con cautela.

Reazioni ai sulfamidici

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

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

Miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario

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

Ideazione e comportamento suicidari

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

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

Calcoli renali

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

Acidosi metabolica

Il trattamento con Zonegran è associato ad acidosi metabolica ipercloremica senza gap anionico (ossia una riduzione del bicarbonato sierico al di sotto del range di normalità, in assenza di alcalosi respiratoria cronica). Tale acidosi metabolica è causata da perdita di bicarbonato a livello renale, dovuta all'effetto inibitorio di zonisamide sull'anidrasi carbonica. Questo squilibrio elettrolitico è stato osservato con l'uso di Zonegran in studi clinici controllati verso placebo e nel periodo post-marketing. Generalmente l'acidosi metabolica indotta da zonisamide si verifica all'inizio del trattamento, sebbene possano manifestarsi casi in qualsiasi momento durante il trattamento. La riduzione dei livelli di bicarbonato è solitamente lieve-moderata (riduzione media di circa 3,5 mEq/l a dosi giornaliere di 300 mg negli adulti); raramente nei pazienti possono manifestarsi riduzioni più gravi. Le condizioni mediche o le terapie che predispongono ad acidosi (quali malattia renale, gravi disturbi respiratori, stato di male epilettico, diarrea, intervento chirurgico, dieta chetogenica o medicinali) possono potenziare gli effetti di riduzione del bicarbonato di zonisamide.

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

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

Colpo di calore

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

Pancreatite

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

Rabdomiolisi

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

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Zonegran e per un mese dopo la sua interruzione (vedere paragrafo 4.6). Zonegran non deve essere utilizzato in donne in età fertile che non utilizzino metodi contraccettivi efficaci, tranne in casi di evidente necessità e solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio per il feto. Lo specialista deve informare le donne in età fertile dei possibili effetti di Zonegran sul feto e tali rischi devono essere discussi con la paziente in relazione ai benefici prima di iniziare il trattamento. Le donne che stanno pianificando una gravidanza devono discutere con il proprio specialista la rivalutazione del trattamento con Zonegran e prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche. I medici che sottopongono i pazienti a trattamento con Zonegran devono accertarsi che i pazienti siano pienamente consapevoli della necessità di utilizzare misure contraccettive efficaci ed appropriate e di valutare, sulla base del giudizio clinico, se i contraccettivi orali, o i dosaggi dei componenti dei contraccettivi orali, siano adeguati rispetto alla condizione clinica del singolo paziente.

Peso corporeo

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

Popolazione pediatrica

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

Colpo di calore e disidratazione

Prevenzione dell'ipertermia e della disidratazione nei bambini

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

Mentre un bambino assume Zonegran:

- Il bambino deve mantenersi fresco, specialmente in presenza di temperature molto alte
- Il bambino deve evitare qualsiasi attività fisica intensa, specialmente in caso di temperature elevate
- Il bambino deve bere abbondante acqua fredda
- Il bambino non deve assumere questi medicinali: inibitori dell'anidasi carbonica (come topiramato e acetazolamide) e farmaci anticolinergici (come clomipramina, idrossizina, difenidramina, aloperidolo, imipramina e ossibutinina).

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

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

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

Casi di riduzione della sudorazione e innalzamento della temperatura corporea sono stati segnalati principalmente nei pazienti pediatrici. In alcuni casi è stato diagnosticato colpo di calore che ha richiesto il trattamento ospedaliero. È stato riferito colpo di calore che ha richiesto trattamento

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

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

Peso corporeo

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

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

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

Acidosi metabolica

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

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

Calcoli renali

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

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

Disfunzione epatica

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

Cognizione

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

Eccipienti

Zonegran compresse orodispersibili contiene un dolcificante denominato aspartame (E951), che è una fonte di fenilalanina e può essere dannoso per i soggetti affetti da fenilchetonuria.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di Zonegran sugli enzimi del citocromo P450

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

Potenziale influenza di Zonegran su altri medicinali

Medicinali antiepilettici

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

Contraccettivi orali

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

Inibitori dell'anidasi carbonica

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

Substrati della P-gp

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

Potenziati interazioni di medicinali che influiscono su Zonegran

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

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

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

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Zonegran non deve essere utilizzato in donne in età fertile che non utilizzino metodi contraccettivi efficaci, tranne in casi di evidente necessità e solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio per il feto. Lo specialista deve informare le donne in età fertile trattate con Zonegran. Le donne che stanno pianificando una gravidanza devono discutere con il proprio specialista la rivalutazione del trattamento con zonisamide e prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche.

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

Gravidanza

I dati relativi all'uso di zonisamide in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

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

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

Le reazioni avverse più comuni, negli studi controllati di terapia aggiuntiva, sono state sonnolenza, capogiri e anoressia. Le reazioni avverse più comuni, osservate in uno studio clinico in monoterapia randomizzato e controllato, che ha confrontato zonisamide con carbamazepina a rilascio prolungato, sono state riduzione dei livelli di bicarbonato, riduzione dell'appetito e calo ponderale. L'incidenza di riduzione anomala marcata dei livelli sierici di bicarbonato (una riduzione a un valore inferiore a

17 mEq/l e di più di 5 mEq/l) è stata del 3,8%. L'incidenza di un marcato calo ponderale del 20% o più è stata dello 0,7%.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

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

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

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

Classificazione per sistemi e organi (terminologia MedDRA)	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro
Infezioni ed infestazioni			Polmonite Infezione del tratto urinario	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Ecchimosi		Agranulocitosi Anemia aplastica Leucocitosi Leucopenia Linfoadenopatia Pancitopenia Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità		Sindrome di ipersensibilità da farmaci Rash da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia		Ipokaliemia	Acidosi metabolica Acidosi renale tubulare
Disturbi psichiatrici	Agitazione Irritabilità Stato confusional e Depression e	Labilità affettiva Ansia Insonnia Disturbo psicotico	Rabbia Aggressività Ideazione suicidaria Tentativo di suicidio	Allucinazioni
Patologie del sistema nervoso	Atassia Capogiri Deficit della memoria Sonnolenza	Bradifrenia Disturbo dell'attenzione Nistagmo Parestesia Disturbo del linguaggio Tremore	Convulsioni	Amnesia Coma Crisi di grande male Sindrome miastenica Sindrome Neurolettica Maligna Stato di male epilettico

Classificazione per sistemi e organi (terminologia MedDRA)	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro
Patologie dell'occhio	Diplopia			Glaucoma ad angolo chiuso Dolore oculare Miopia Visione offuscata Riduzione dell'acuità visiva
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Dispnea Polmonite da aspirazione Disturbo respiratorio Polmonite da ipersensibilità
Patologie gastrointestinali		Dolori addominali Costipazione Diarrea Dispepsia Nausea	Vomito	Pancreatite
Patologie epatobiliari			Colecistite Colelitiasi	Danno epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash Prurito Alopecia		Anidrosi Eritema multiforme Sindrome di Stevens-Johnson Necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie		Nefrolitiasi	Calcoli urinari	Idronefrosi Insufficienza renale Anomalia nelle urine
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento Sindrome influenzale Piressia Edema periferico		
Esami diagnostici	Riduzione dei bicarbonati	Calo ponderale		Aumento della creatinfosfochinasi ematica Aumento della creatininemia Aumento dell'azotemia Anomalie nei test di funzionalità epatica
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura				Colpo di calore

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

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

Classificazione per sistemi e organi (terminologia MedDRA†)	Molto comune	Comune	Non comune
Infezioni ed infestazioni			Infezione del tratto urinario Polmonite
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia Trombocitopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito	Ipokaliemia
Disturbi psichiatrici		Agitazione Depressione Insonnia Sbalzi di umore Ansia	Stato confusionale Psicosi acuta Aggressività Ideazione suicidaria Allucinazioni
Patologie del sistema nervoso		Atassia Capogiri Deficit della memoria Sonnolenza Bradifrenia Disturbo dell'attenzione Parestesia	Nistagmo Disturbo del linguaggio Tremore Convulsioni
Patologie dell'occhio		Diplopia	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Disturbo respiratorio
Patologie gastrointestinali		Costipazione Diarrea Dispepsia Nausea Vomito	Dolore addominale
Patologie epatobiliari			Colecistite acuta
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash	Prurito Ecchimosi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento Piressia Irritabilità	
Esami diagnostici	Riduzione dei bicarbonati	Calo ponderale Aumento della creatinfosfochinasi ematica Aumento dell'alanina aminotransferasi Aumento dell'aspartato aminotransferasi	Esame delle urine anormale

† MedDRA versione 13.1

Informazioni supplementari su popolazioni speciali:

Anziani

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

Trattamento

Non sono disponibili antidoti specifici per il sovradosaggio di Zonegran. A seguito di sospetto recente sovradosaggio, può essere indicato lo svuotamento dello stomaco tramite lavanda gastrica o induzione di emesi, con le abituali precauzioni per proteggere le vie respiratorie. È indicata una terapia di supporto generale, incluso il monitoraggio frequente delle funzioni vitali e l'attenta osservazione.

Zonisamide ha una lunga emivita di eliminazione, quindi i suoi effetti possono persistere nel tempo. Sebbene non sia stata formalmente studiata per il trattamento del sovradosaggio, l'emodialisi ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di zonisamide in un paziente con ridotta funzione renale e può essere considerata come trattamento del sovradosaggio, se clinicamente indicata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

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

Efficacia e sicurezza clinica

Monoterapia nelle crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria

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

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

Tabella 6 Risultati di efficacia per lo studio in monoterapia 310

	Zonisamide	Carbamazepina		
n (popolazione ITT)	281	300		
Libertà dalle crisi per sei mesi			Diff	IC _{95%}
Popolazione PP*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2%; 3,1%
Popolazione ITT	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6%; 1,4%
≤ 4 crisi durante il periodo basale di 3 mesi	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7%; 3,7%
> 4 crisi durante il periodo basale di 3 mesi	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5%; 5,6%
Libertà dalle crisi per dodici mesi				
Popolazione PP	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2%; 1,5%
Popolazione ITT	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1%; 0,7%
≤ 4 crisi durante il periodo basale di 3 mesi	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7%; 1,3%
> 4 crisi durante il periodo basale di 3 mesi	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9%; 17,4%
Sottotipo di crisi (libertà da crisi per 6 mesi-popolazione PP)				
Tutte parziali	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2%; 0,0%
Parziali semplici	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0%; 14,7%
Parziali complesse	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3%; -5,9%
Tutte tonico-cloniche generalizzate	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5%; 6,0%
Tonico-cloniche secondarie	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4%; 7,1%
Tonico-cloniche generalizzate	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1%; 10,5%

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

*Endpoint primario

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le compresse orodispersibili di Zonegran sono bioequivalenti alle capsule rigide di zonisamide, con velocità ed entità di assorbimento simili. Le compresse orodispersibili di Zonegran possono essere usate come alternativa alle capsule rigide di Zonegran.

Assorbimento

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

I valori di AUC e C_{max} di zonisamide sono aumentati in modo quasi lineare dopo una dose singola, nel range di dosaggio di 100-800 mg, e dopo dosi multiple nel range di dosaggio di 100-400 mg una volta al giorno. L'aumento allo *steady state* era leggermente superiore a quanto previsto in base alla dose, probabilmente a causa del legame saturabile di zonisamide agli eritrociti. Lo *steady state* è stato raggiunto entro 13 giorni. Un accumulo leggermente superiore al previsto si verifica rispetto alla somministrazione singola.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

Linearità/Non linearità

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

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

Gruppi speciali di pazienti

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

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Zonisamide non è risultata genotossica e non ha potenziale cancerogeno.

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

In uno studio di tossicità a dosi ripetute in ratti giovani, con livelli di esposizione analoghi a quelli osservati nei pazienti pediatrici con la dose massima raccomandata, sono state osservate riduzioni ponderali e alterazioni nei parametri di istopatologia e patologia clinica a carico del rene, oltre ad

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gelatina di pesce
Mannitolo (E421)
Aspartame (E951)
Aroma di arancia

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister totalmente in alluminio (AAB) formati a freddo, composti da un foglio base in alluminio-polimero accoppiato e da un foglio di copertura in alluminio-polimero-carta, in confezioni da 14 o 28 compresse orodispersibili per scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Dopo l'apertura del blister: la compressa orodispersibile è sensibile all'umidità, pertanto deve essere assunta immediatamente dopo l'apertura del blister.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eisai Limited,
European Knowledge Centre,
Mosquito Way,
Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN,
Regno Unito

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

EU/1/04/307/016
EU/1/04/307/017

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zonegran 100 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 100 mg di zonisamide.

Eccipiente: 3 mg di aspartame (E951) per compressa orodispersibile

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

Zonegran 100 mg compresse orodispersibili sono compresse tonde, di colore da bianco a biancastro, con impresso il dosaggio della compressa ("100").

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zonegran è indicato come:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia - Adulti

Incremento della dose e dose di mantenimento

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

Sospensione

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

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

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

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

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

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

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

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

Nota:

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

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

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

Con i dosaggi delle compresse di Zonegran disponibili in commercio non è sempre possibile ottenere con precisione la dose calcolata. In questi casi, si raccomanda perciò di arrotondare la dose totale di Zonegran per eccesso o per difetto alla dose più vicina a quella ottenibile con i dosaggi delle compresse di Zonegran disponibili in commercio (25 mg, 50 mg, 100 mg e 300 mg).

Sospensione

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

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

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

Nota:

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

Anziani

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

Pazienti con compromissione della funzione renale

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

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

Pazienti con compromissione della funzione epatica

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

Modo di somministrazione

Zonegran compresse orodispersibili è per uso orale.

La compressa orodispersibile di Zonegran deve essere messa in bocca, sulla lingua, dove si disperde rapidamente nella saliva. È difficile estrarre dalla bocca la compressa orodispersibile intatta. Poiché la compressa orodispersibile è sensibile all'umidità, deve essere assunta immediatamente dopo l'apertura del blister, con o senza liquidi.

Effetto del cibo

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rash di natura inspiegabile

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

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

Crisi epilettiche al momento della sospensione

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

Zonegran somministrato come farmaco in aggiunta, al fine di realizzare la monoterapia con Zonegran. La sospensione di medicinali antiepilettici concomitanti pertanto deve essere effettuata con cautela.

Reazioni ai sulfamidici

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

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

Miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario

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

Ideazione e comportamento suicidari

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

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

Calcoli renali

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

Acidosi metabolica

Il trattamento con Zonegran è associato ad acidosi metabolica ipercloremica senza gap anionico (ossia una riduzione del bicarbonato sierico al di sotto del range di normalità, in assenza di alcalosi respiratoria cronica). Tale acidosi metabolica è causata da perdita di bicarbonato a livello renale, dovuta all'effetto inibitorio di zonisamide sull'anidrasi carbonica. Questo squilibrio elettrolitico è stato osservato con l'uso di Zonegran in studi clinici controllati verso placebo e nel periodo post-marketing. Generalmente l'acidosi metabolica indotta da zonisamide si verifica all'inizio del trattamento, sebbene possano manifestarsi casi in qualsiasi momento durante il trattamento. La riduzione dei livelli di bicarbonato è solitamente lieve-moderata (riduzione media di circa 3,5 mEq/l a dosi giornaliere di 300 mg negli adulti); raramente nei pazienti possono manifestarsi riduzioni più gravi. Le condizioni mediche o le terapie che predispongono ad acidosi (quali malattia renale, gravi disturbi respiratori, stato di male epilettico, diarrea, intervento chirurgico, dieta chetogenica o medicinali) possono potenziare gli effetti di riduzione del bicarbonato di zonisamide.

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

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

Colpo di calore

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

Pancreatite

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

Rabdomiolisi

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

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Zonegran e per un mese dopo la sua interruzione (vedere paragrafo 4.6). Zonegran non deve essere utilizzato in donne in età fertile che non utilizzino metodi contraccettivi efficaci, tranne in casi di evidente necessità e solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio per il feto. Lo specialista deve informare le donne in età fertile dei possibili effetti di Zonegran sul feto e tali rischi devono essere discussi con la paziente in relazione ai benefici prima di iniziare il trattamento. Le donne che stanno pianificando una gravidanza devono discutere con il proprio specialista la rivalutazione del trattamento con Zonegran e prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche. I medici che sottopongono i pazienti a trattamento con Zonegran devono accertarsi che i pazienti siano pienamente consapevoli della necessità di utilizzare misure contraccettive efficaci e appropriate e di valutare, sulla base del giudizio clinico, se i contraccettivi orali, o i dosaggi dei componenti dei contraccettivi orali, siano adeguati rispetto alla condizione clinica del singolo paziente.

Peso corporeo

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

Popolazione pediatrica

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

Colpo di calore e disidratazione

Prevenzione dell'ipertermia e della disidratazione nei bambini

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

Mentre un bambino assume Zonegran:

- Il bambino deve mantenersi fresco, specialmente in presenza di temperature molto alte
- Il bambino deve evitare qualsiasi attività fisica intensa, specialmente in caso di temperature elevate
- Il bambino deve bere abbondante acqua fredda
- Il bambino non deve assumere questi medicinali: inibitori dell'anidasi carbonica (come topiramato e acetazolamide) e farmaci anticolinergici (come clomipramina, idrossizina, difenidramina, aloperidolo, imipramina e ossibutinina).

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

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

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

Casi di riduzione della sudorazione e innalzamento della temperatura corporea sono stati segnalati principalmente nei pazienti pediatrici. In alcuni casi è stato diagnosticato colpo di calore che ha richiesto il trattamento ospedaliero. È stato riferito colpo di calore che ha richiesto trattamento

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

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

Peso corporeo

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

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

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

Acidosi metabolica

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

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

Calcoli renali

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

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

Disfunzione epatica

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

Cognizione

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

Eccipienti

Zonegran compresse orodispersibili contiene un dolcificante denominato aspartame (E951), che è una fonte di fenilalanina e può essere dannoso per i soggetti affetti da fenilchetonuria.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di Zonegran sugli enzimi del citocromo P450

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

Potenziale influenza di Zonegran su altri medicinali

Medicinali antiepilettici

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

Contraccettivi orali

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

Inibitori dell'anidasi carbonica

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

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

Substrati della P-gp

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

Potenziati interazioni di medicinali che influiscono su Zonegran

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

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

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

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Zonegran non deve essere utilizzato in donne in età fertile che non utilizzino metodi contraccettivi efficaci, tranne in casi di evidente necessità e solo se il potenziale beneficio giustifica un rischio per il feto. Lo specialista deve informare le donne in età fertile trattate con Zonegran. Le donne che stanno pianificando una gravidanza devono discutere con il proprio specialista la rivalutazione del trattamento con zonisamide e prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche.

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

Gravidanza

Idati relativi all'uso di zonisamide in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

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

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

Le reazioni avverse più comuni, negli studi controllati di terapia aggiuntiva, sono state sonnolenza, capogiri e anoressia. Le reazioni avverse più comuni, osservate in uno studio clinico in monoterapia randomizzato e controllato, che ha confrontato zonisamide con carbamazepina a rilascio prolungato, sono state riduzione dei livelli di bicarbonato, riduzione dell'appetito e calo ponderale. L'incidenza di riduzione anomala marcata dei livelli sierici di bicarbonato (una riduzione a un valore inferiore a

17 mEq/l e di più di 5 mEq/l) è stata del 3,8%. L'incidenza di un marcato calo ponderale del 20% o più è stata dello 0,7%.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

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

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

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

Classificazione per sistemi e organi (terminologia MedDRA)	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro
Infezioni ed infestazioni			Polmonite Infezione del tratto urinario	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Ecchimosi		Agranulocitosi Anemia aplastica Leucocitosi Leucopenia Linfoadenopatia Pancitopenia Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità		Sindrome di ipersensibilità da farmaci Rash da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia		Ipokaliemia	Acidosi metabolica Acidosi renale tubulare
Disturbi psichiatrici	Agitazione Irritabilità Stato confusional e Depression e	Labilità affettiva Ansia Insonnia Disturbo psicotico	Rabbia Aggressività Ideazione suicidaria Tentativo di suicidio	Allucinazioni
Patologie del sistema nervoso	Atassia Capogiri Deficit della memoria Sonnolenza	Bradifrenia Disturbo dell'attenzione Nistagmo Parestesia Disturbo del linguaggio Tremore	Convulsioni	Amnesia Coma Crisi di grande male Sindrome miastenica Sindrome Neurolettica Maligna Stato di male epilettico

Classificazione per sistemi e organi (terminologia MedDRA)	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro
Patologie dell'occhio	Diplopia			Glaucoma ad angolo chiuso Dolore oculare Miopia Visione offuscata Riduzione dell'acuità visiva
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Dispnea Polmonite da aspirazione Disturbo respiratorio Polmonite da ipersensibilità
Patologie gastrointestinali		Dolori addominali Costipazione Diarrea Dispepsia Nausea	Vomito	Pancreatite
Patologie epatobiliari			Colecistite Colelitiasi	Danno epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash Prurito Alopecia		Anidrosi Eritema multiforme Sindrome di Stevens-Johnson Necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie		Nefrolitiasi	Calcoli urinari	Idronefrosi Insufficienza renale Anomalia nelle urine
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento Sindrome influenzale Piressia Edema periferico		
Esami diagnostici	Riduzione dei bicarbonati	Calo ponderale		Aumento della creatinfosfochinasi ematica Aumento della creatininemia Aumento dell'azotemia Anomalie nei test di funzionalità epatica
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura				Colpo di calore

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

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

Classificazione per sistemi e organi (terminologia MedDRA†)	Molto comune	Comune	Non comune
Infezioni ed infestazioni			Infezione del tratto urinario Polmonite
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia Trombocitopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito	Ipokaliemia
Disturbi psichiatrici		Agitazione Depressione Insonnia Sbalzi di umore Ansia	Stato confusionale Psicosi acuta Aggressività Ideazione suicidaria Allucinazioni
Patologie del sistema nervoso		Atassia Capogiri Deficit della memoria Sonnolenza Bradifrenia Disturbo dell'attenzione Parestesia	Nistagmo Disturbo del linguaggio Tremore Convulsioni
Patologie dell'occhio		Diplopia	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Disturbo respiratorio
Patologie gastrointestinali		Costipazione Diarrea Dispepsia Nausea Vomito	Dolore addominale
Patologie epatobiliari			Colecistite acuta
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash	Prurito Ecchimosi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento Piressia Irritabilità	
Esami diagnostici	Riduzione dei bicarbonati	Calo ponderale Aumento della creatinfosfochinasi ematica Aumento dell'alanina aminotransferasi Aumento dell'aspartato aminotransferasi	Esame delle urine anormale

† MedDRA versione 13.1

Informazioni supplementari su popolazioni speciali:

Anziani

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

Trattamento

Non sono disponibili antidoti specifici per il sovradosaggio di Zonegran. A seguito di sospetto recente sovradosaggio, può essere indicato lo svuotamento dello stomaco tramite lavanda gastrica o induzione di emesi, con le abituali precauzioni per proteggere le vie respiratorie. È indicata una terapia di supporto generale, incluso il monitoraggio frequente delle funzioni vitali e l'attenta osservazione.

Zonisamide ha una lunga emivita di eliminazione, quindi i suoi effetti possono persistere nel tempo. Sebbene non sia stata formalmente studiata per il trattamento del sovradosaggio, l'emo dialisi ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di zonisamide in un paziente con ridotta funzione renale e può essere considerata come trattamento del sovradosaggio, se clinicamente indicata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

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

Efficacia e sicurezza clinica

Monoterapia nelle crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria

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

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

Tabella 6 Risultati di efficacia per lo studio in monoterapia 310

	Zonisamide	Carbamazepina		
n (popolazione ITT)	281	300		
Libertà dalle crisi per sei mesi			Diff	IC _{95%}
Popolazione PP*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2%; 3,1%
Popolazione ITT	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6%; 1,4%
≤ 4 crisi durante il periodo basale di 3 mesi	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7%; 3,7%
> 4 crisi durante il periodo basale di 3 mesi	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5%; 5,6%
Libertà dalle crisi per dodici mesi				
Popolazione PP	67,6%	74,7%	-7,9%	-17,2%; 1,5%
Popolazione ITT	55,9%	62,3%	-7,7%	-16,1%; 0,7%
≤ 4 crisi durante il periodo basale di 3 mesi	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7%; 1,3%
> 4 crisi durante il periodo basale di 3 mesi	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9%; 17,4%
Sottotipo di crisi (libertà da crisi per 6 mesi-popolazione PP)				
Tutte parziali	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2%; 0,0%
Parziali semplici	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0%; 14,7%
Parziali complesse	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3%; -5,9%
Tutte tonico-cloniche generalizzate	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5%; 6,0%
Tonico-cloniche secondarie	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4%; 7,1%
Tonico-cloniche generalizzate	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1%; 10,5%

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

*Endpoint primario

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le compresse orodispersibili di Zonegran sono bioequivalenti alle capsule rigide di zonisamide, con velocità ed entità di assorbimento simili. Le compresse orodispersibili di Zonegran possono essere usate come alternativa alle capsule rigide di Zonegran.

Assorbimento

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

I valori di AUC e C_{max} di zonisamide sono aumentati in modo quasi lineare dopo una dose singola, nel range di dosaggio di 100-800 mg, e dopo dosi multiple nel range di dosaggio di 100-400 mg una volta al giorno. L'aumento allo *steady state* era leggermente superiore a quanto previsto in base alla dose, probabilmente a causa del legame saturabile di zonisamide agli eritrociti. Lo *steady state* è stato raggiunto entro 13 giorni. Un accumulo leggermente superiore al previsto si verifica rispetto alla somministrazione singola.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

Linearità/Non linearità

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

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

Gruppi speciali di pazienti

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

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Zonisamide non è risultata genotossica e non ha potenziale cancerogeno.

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

In uno studio di tossicità a dosi ripetute in ratti giovani, con livelli di esposizione analoghi a quelli osservati nei pazienti pediatrici con la dose massima raccomandata, sono state osservate riduzioni ponderali e alterazioni nei parametri di istopatologia e patologia clinica a carico del rene, oltre ad

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gelatina di pesce
Mannitolo (E421)
Aspartame (E951)
Aroma di arancia

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister totalmente in alluminio (AAB) formati a freddo, composti da un foglio base in alluminio-polimero accoppiato e da un foglio di copertura in alluminio-polimero-carta, in confezioni da 56 o 98 compresse orodispersibili per scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Dopo l'apertura del blister: la compressa orodispersibile è sensibile all'umidità, pertanto deve essere assunta immediatamente dopo l'apertura del blister.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eisai Limited,
European Knowledge Centre,
Mosquito Way,
Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN,
Regno Unito

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

EU/1/04/307/018
EU/1/04/307/019

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zonegran 300 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 300 mg di zonisamide.

Eccipiente: 6 mg di aspartame (E951) per compressa orodispersibile

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

Zonegran 300 mg compresse orodispersibili sono compresse tonde, di colore da bianco a biancastro, con impresso il dosaggio della compressa ("300").

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zonegran è indicato come:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia - Adulti

Incremento della dose e dose di mantenimento

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

Sospensione

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

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

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

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

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

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

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

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

Nota:

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

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

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

Con i dosaggi delle compresse di Zonegran disponibili in commercio non è sempre possibile ottenere con precisione la dose calcolata. In questi casi, si raccomanda perciò di arrotondare la dose totale di Zonegran per eccesso o per difetto alla dose più vicina a quella ottenibile con i dosaggi delle compresse di Zonegran disponibili in commercio (25 mg, 50 mg, 100 mg e 300 mg).

Sospensione

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

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

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

Nota:

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

Anziani

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

Pazienti con compromissione della funzione renale

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

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

Pazienti con compromissione della funzione epatica

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

Modo di somministrazione

Zonegran compresse orodispersibili è per uso orale.

La compressa orodispersibile di Zonegran deve essere messa in bocca, sulla lingua, dove si disperde rapidamente nella saliva. È difficile estrarre dalla bocca la compressa orodispersibile intatta. Poiché la compressa orodispersibile è sensibile all'umidità, deve essere assunta immediatamente dopo l'apertura del blister, con o senza liquidi.

Effetto del cibo

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rash di natura inspiegabile

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

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

Crisi epilettiche al momento della sospensione

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

Zonegran somministrato come farmaco in aggiunta, al fine di realizzare la monoterapia con Zonegran. La sospensione di medicinali antiepilettici concomitanti pertanto deve essere effettuata con cautela.

Reazioni ai sulfamidici

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

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

Miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario

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

Ideazione e comportamento suicidari

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

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

Calcoli renali

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

Acidosi metabolica

Il trattamento con Zonegran è associato ad acidosi metabolica ipercloremica senza gap anionico (ossia una riduzione del bicarbonato sierico al di sotto del range di normalità, in assenza di alcalosi respiratoria cronica). Tale acidosi metabolica è causata da perdita di bicarbonato a livello renale, dovuta all'effetto inibitorio di zonisamide sull'anidrasi carbonica. Questo squilibrio elettrolitico è stato osservato con l'uso di Zonegran in studi clinici controllati verso placebo e nel periodo post-marketing. Generalmente l'acidosi metabolica indotta da zonisamide si verifica all'inizio del trattamento, sebbene possano manifestarsi casi in qualsiasi momento durante il trattamento. La riduzione dei livelli di bicarbonato è solitamente lieve-moderata (riduzione media di circa 3,5 mEq/l a dosi giornaliere di 300 mg negli adulti); raramente nei pazienti possono manifestarsi riduzioni più gravi. Le condizioni mediche o le terapie che predispongono ad acidosi (quali malattia renale, gravi disturbi respiratori, stato di male epilettico, diarrea, intervento chirurgico, dieta chetogenica o medicinali) possono potenziare gli effetti di riduzione del bicarbonato di zonisamide.

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

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

Colpo di calore

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

Pancreatite

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

Rabdomiolisi

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

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Zonegran e per un mese dopo la sua interruzione (vedere paragrafo 4.6). Zonegran non deve essere utilizzato in donne in età fertile che non utilizzino metodi contraccettivi efficaci, tranne in casi di evidente necessità e solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio per il feto. Lo specialista deve informare le donne in età fertile dei possibili effetti di Zonegran sul feto e tali rischi devono essere discussi con la paziente in relazione ai benefici prima di iniziare il trattamento. Le donne che stanno pianificando una gravidanza devono discutere con il proprio specialista la rivalutazione del trattamento con Zonegran e prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche. I medici che sottopongono i pazienti a trattamento con Zonegran devono accertarsi che i pazienti siano pienamente consapevoli della necessità di utilizzare misure contraccettive efficaci e appropriate e di valutare, sulla base del giudizio clinico, se i contraccettivi orali, o i dosaggi dei componenti dei contraccettivi orali, siano adeguati rispetto alla condizione clinica del singolo paziente.

Peso corporeo

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

Popolazione pediatrica

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

Colpo di calore e disidratazione

Prevenzione dell'ipertermia e della disidratazione nei bambini

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

Mentre un bambino assume Zonegran:

- Il bambino deve mantenersi fresco, specialmente in presenza di temperature molto alte
- Il bambino deve evitare qualsiasi attività fisica intensa, specialmente in caso di temperature elevate
- Il bambino deve bere abbondante acqua fredda
- Il bambino non deve assumere questi medicinali: inibitori dell'anidasi carbonica (come topiramato e acetazolamide) e farmaci anticolinergici (come clomipramina, idrossizina, difenidramina, aloperidolo, imipramina e ossibutinina).

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

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

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

Casi di riduzione della sudorazione e innalzamento della temperatura corporea sono stati segnalati principalmente nei pazienti pediatrici. In alcuni casi è stato diagnosticato colpo di calore che ha richiesto il trattamento ospedaliero. È stato riferito colpo di calore che ha richiesto trattamento

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

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

Peso corporeo

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

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

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

Acidosi metabolica

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

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

Calcoli renali

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

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

Disfunzione epatica

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

Cognizione

La compromissione cognitiva nei pazienti epilettici è stata associata alla patologia di fondo e/o alla somministrazione delle terapie antiepilettiche. In uno studio controllato verso placebo sulla somministrazione di zonisamide a pazienti pediatrici e adolescenti, la percentuale di pazienti con compromissione cognitiva è stata numericamente maggiore nel gruppo zonisamide, rispetto al gruppo placebo.

Eccipienti

Zonegran compresse orodispersibili contiene un dolcificante denominato aspartame (E951), che è una fonte di fenilalanina e può essere dannoso per i soggetti affetti da fenilchetonuria.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di Zonegran sugli enzimi del citocromo P450

Gli studi *in vitro* con utilizzo di microsomi epatici umani dimostrano assente o scarsa (<25%) inibizione degli isoenzimi 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4 del citocromo P450, a livelli di zonisamide circa raddoppiati o superiori alle concentrazioni sieriche non legate clinicamente rilevanti. Pertanto, non si prevede che Zonegran influisca sulla farmacocinetica di altri medicinali attraverso meccanismi mediati dal citocromo P450, come dimostrato *in vivo* per carbamazepina, fenitoina, etinilestradiolo e desipramina.

Potenziale influenza di Zonegran su altri medicinali

Medicinali antiepilettici

In pazienti epilettici, la somministrazione allo *steady-state* di Zonegran non ha prodotto effetti farmacocinetici clinicamente rilevanti su carbamazepina, lamotrigina, fenitoina o valproato di sodio.

Contraccettivi orali

Negli studi clinici su soggetti sani, la somministrazione allo *steady-state* di Zonegran non ha influito sulle concentrazioni sieriche di etinilestradiolo o noretisterone in un contraccettivo orale combinato.

Inibitori dell'anidasi carbonica

Zonegran deve essere utilizzato con cautela nei pazienti adulti sottoposti a trattamento concomitante con inibitori dell'anidasi carbonica, quali topiramato e acetazolamide, in quanto non vi sono dati sufficienti per escludere una possibile interazione farmacodinamica (vedere paragrafo 4.4).

Zonegran non deve essere usato nei pazienti pediatrici come farmaco concomitante con altri inibitori dell'anidasi carbonica, quali topiramato e acetazolamide (vedere paragrafo 4.4 Popolazione pediatrica).

Substrati della P-gp

Uno studio *in vitro* dimostra che zonisamide è un debole inibitore della P-gp (MDR1) con una CI_{50} di 267 $\mu\text{mol/l}$ ed esiste il potenziale teorico che zonisamide influisca sulla farmacocinetica delle sostanze che sono substrati della P-gp. Si consiglia cautela quando si inizia o si interrompe il trattamento con zonisamide o quando si modifica la dose di zonisamide nei pazienti che assumono anche medicinali substrati della P-gp (ad es. digossina, chinidina).

Potenziati interazioni di medicinali che influiscono su Zonegran

Negli studi clinici, la somministrazione concomitante di lamotrigina non ha avuto effetti evidenti sulla farmacocinetica di zonisamide. L'associazione di Zonegran con altri medicinali che presentano già un rischio di urolitiasi può potenziare il rischio di sviluppo di calcolosi renale; pertanto, la somministrazione concomitante di tali medicinali deve essere evitata.

Zonisamide viene metabolizzata in parte dal CYP3A4 (scissione riduttiva) e anche da N-acetil-transferasi e coniugazione con acido glucuronico; pertanto, le sostanze che possono indurre o inibire questi enzimi possono influire sulla farmacocinetica di zonisamide:

- Induzione enzimatica: l'esposizione a zonisamide è inferiore nei pazienti epilettici che ricevono agenti induttori del CYP3A4, quali fenitoina, carbamazepina e fenobarbital. È improbabile che questi effetti siano clinicamente significativi se Zonegran è aggiunto alla terapia esistente; tuttavia, possono verificarsi variazioni nelle concentrazioni di zonisamide se, in concomitanza, vengono sospesi o introdotti antiepilettici o altri medicinali induttori del CYP3A4, o se ne viene aggiustato il dosaggio; in tal caso potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di Zonegran. La rifampicina è un potente induttore del CYP3A4. Se è necessaria la co-somministrazione, il paziente deve essere sottoposto a stretta osservazione e la dose di Zonegran e degli altri substrati del CYP3A4 aggiustata secondo necessità.
- Inibizione del CYP3A4: sulla base dei dati clinici, sembra che gli inibitori noti del CYP3A4, specifici e non specifici, non abbiano effetti clinicamente rilevanti sui parametri di esposizione farmacocinetica di zonisamide. La somministrazione allo *steady-state* di ketoconazolo (400 mg/die) o cimetidina (1200 mg/die) non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica dopo dose singola di zonisamide somministrata a soggetti sani. Pertanto, non dovrebbe essere necessaria una modificazione del dosaggio di Zonegran in caso di co-somministrazione con noti inibitori del CYP3A4.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Zonegran e per un mese dopo la sua interruzione.

Zonegran non deve essere utilizzato in donne in età fertile che non utilizzino metodi contraccettivi efficaci, tranne in casi di evidente necessità e solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio per il feto. Lo specialista deve informare le donne in età fertile trattate con Zonegran. Le donne che stanno pianificando una gravidanza devono discutere con il proprio specialista la rivalutazione del trattamento con zonisamide e prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche.

Come tutti i farmaci antiepilettici, l'interruzione improvvisa di zonisamide deve essere evitata poiché potrebbe scatenare crisi convulsive improvvise con gravi conseguenze per la donna e per il nascituro. Il rischio di difetti alla nascita è aumentato di un fattore 2-3 nella progenie di madri trattate con multipli medicinali antiepilettici. I difetti più frequentemente riportati sono labbro leporino, malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neuronale. La terapia con medicinali antiepilettici multipli può essere associata a un rischio più elevato di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia.

Gravidanza

Idati relativi all'uso di zonisamide in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

I dati provenienti da uno studio di registro suggeriscono un aumento della percentuale di bambini nati con basso peso alla nascita (LBW), nati pre-termine oppure piccoli per l'età gestazionale (SGA). Tale aumento varia dal 5% all'8% per LBW, dal 8% al 10% per i nati pre-termine e dal 7% al 12% per SGA, tutti in confronto a madri trattate con lamotrigine in monoterapia.

Zonegran non deve essere utilizzato durante la gravidanza, tranne in casi di evidente necessità e solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio per il feto. Se Zonegran viene prescritto durante la gravidanza, le pazienti devono essere pienamente consapevoli del potenziale pericolo per il feto ed è consigliabile utilizzare la dose minima efficace associata a un attento monitoraggio.

Allattamento

Zonisamide è escreta nel latte materno; la concentrazione nel latte materno è simile a quella del plasma materno. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Zonegran. A causa del lungo tempo di ritenzione di zonisamide nell'organismo, l'allattamento non deve essere ripreso fino a un mese dopo il completamento della terapia con Zonegran.

Fertilità

Non vi sono dati clinici disponibili sugli effetti di zonisamide sulla fertilità nell'uomo. Gli studi sugli animali hanno mostrato cambiamenti nei parametri della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, poiché alcuni pazienti possono manifestare sonnolenza o difficoltà di concentrazione, in particolare nella prima fase del trattamento o dopo un aumento della dose, i pazienti devono essere informati della necessità di avere cautela durante attività che richiedono un elevato grado di vigilanza, ad es. la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Zonegran è stato somministrato a oltre 1.200 pazienti in studi clinici, più di 400 dei quali hanno assunto Zonegran per almeno 1 anno. Inoltre, vi è un'ampia esperienza post-marketing con zonisamide in Giappone dal 1989 e negli Stati Uniti dal 2000.

Va notato che Zonegran è un derivato benzisossazolico, che contiene un gruppo sulfamidico. Le reazioni avverse gravi su base immunitaria, associate a medicinali contenenti un gruppo sulfamidico, comprendono rash, reazione allergica e importanti alterazioni ematologiche, tra cui anemia aplastica, che molto raramente possono essere fatali (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse più comuni, negli studi controllati di terapia aggiuntiva, sono state sonnolenza, capogiri e anoressia. Le reazioni avverse più comuni, osservate in uno studio clinico in monoterapia randomizzato e controllato, che ha confrontato zonisamide con carbamazepina a rilascio prolungato, sono state riduzione dei livelli di bicarbonato, riduzione dell'appetito e calo ponderale. L'incidenza di riduzione anomala marcata dei livelli sierici di bicarbonato (una riduzione a un valore inferiore a

17 mEq/l e di più di 5 mEq/l) è stata del 3,8%. L'incidenza di un marcato calo ponderale del 20% o più è stata dello 0,7%.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse associate a Zonegran, ottenute da studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing, sono riassunte nelle tabelle seguenti. La frequenza è riportata secondo lo schema seguente:

molto comune	≥1/10
comune	≥1/100, <1/10
non comune	≥1/1.000, <1/100
raro	≥1/10.000, <1/1.000
molto raro	<1/10.000
non nota	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Tabella 4 Reazioni avverse associate a Zonegran, ottenute da studi clinici di terapia aggiuntiva e dalla sorveglianza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi (terminologia MedDRA)	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro
Infezioni ed infestazioni			Polmonite Infezione del tratto urinario	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Ecchimosi		Agranulocitosi Anemia aplastica Leucocitosi Leucopenia Linfoadenopatia Pancitopenia Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità		Sindrome di ipersensibilità da farmaci Rash da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia		Ipokaliemia	Acidosi metabolica Acidosi renale tubulare
Disturbi psichiatrici	Agitazione Irritabilità Stato confusional e Depression e	Labilità affettiva Ansia Insonnia Disturbo psicotico	Rabbia Aggressività Ideazione suicidaria Tentativo di suicidio	Allucinazioni
Patologie del sistema nervoso	Atassia Capogiri Deficit della memoria Sonnolenza	Bradifrenia Disturbo dell'attenzione Nistagmo Parestesia Disturbo del linguaggio Tremore	Convulsioni	Amnesia Coma Crisi di grande male Sindrome miastenica Sindrome Neurolettica Maligna Stato di male epilettico

Classificazione per sistemi e organi (terminologia MedDRA)	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro
Patologie dell'occhio	Diplopia			Glaucoma ad angolo chiuso Dolore oculare Miopia Visione offuscata Riduzione dell'acuità visiva
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Dispnea Polmonite da aspirazione Disturbo respiratorio Polmonite da ipersensibilità
Patologie gastrointestinali		Dolori addominali Costipazione Diarrea Dispepsia Nausea	Vomito	Pancreatite
Patologie epatobiliari			Colecistite Colelitiasi	Danno epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash Prurito Alopecia		Anidrosi Eritema multiforme Sindrome di Stevens-Johnson Necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie		Nefrolitiasi	Calcoli urinari	Idronefrosi Insufficienza renale Anomalia nelle urine
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento Sindrome influenzale Piressia Edema periferico		
Esami diagnostici	Riduzione dei bicarbonati	Calo ponderale		Aumento della creatinfosfochinasi ematica Aumento della creatininemia Aumento dell'azotemia Anomalie nei test di funzionalità epatica
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura				Colpo di calore

Inoltre, vi sono stati casi isolati di morte improvvisa inspiegata nei pazienti epilettici (SUDEP) che assumevano Zonegran.

Tabella 5 Reazioni avverse in uno studio clinico in monoterapia randomizzato e controllato, che ha confrontato zonisamide con carbamazepina a rilascio prolungato

Classificazione per sistemi e organi (terminologia MedDRA†)	Molto comune	Comune	Non comune
Infezioni ed infestazioni			Infezione del tratto urinario Polmonite
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia Trombocitopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito	Ipokaliemia
Disturbi psichiatrici		Agitazione Depressione Insonnia Sbalzi di umore Ansia	Stato confusionale Psicosi acuta Aggressività Ideazione suicidaria Allucinazioni
Patologie del sistema nervoso		Atassia Capogiri Deficit della memoria Sonnolenza Bradifrenia Disturbo dell'attenzione Parestesia	Nistagmo Disturbo del linguaggio Tremore Convulsioni
Patologie dell'occhio		Diplopia	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Disturbo respiratorio
Patologie gastrointestinali		Costipazione Diarrea Dispepsia Nausea Vomito	Dolore addominale
Patologie epatobiliari			Colecistite acuta
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash	Prurito Ecchimosi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento Piressia Irritabilità	
Esami diagnostici	Riduzione dei bicarbonati	Calo ponderale Aumento della creatinfosfochinasi ematica Aumento dell'alanina aminotransferasi Aumento dell'aspartato aminotransferasi	Esame delle urine anormale

† MedDRA versione 13.1

Informazioni supplementari su popolazioni speciali:

Anziani

Un'analisi combinata dei dati di sicurezza su 95 soggetti anziani ha evidenziato una frequenza di segnalazione di edema periferico e prurito relativamente più elevata rispetto alla popolazione adulta.

Il riesame dei dati post-marketing indica che, rispetto alla popolazione generale, i pazienti di 65 anni di età e oltre segnalano con una maggiore frequenza gli eventi seguenti: sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e sindrome di ipersensibilità da farmaci (DIHS).

Popolazione pediatrica

Il profilo degli eventi avversi di zonisamide nei pazienti pediatrici di età compresa fra 6 e 17 anni, in studi clinici controllati verso placebo, è stato coerente con quello degli adulti. Fra 465 soggetti nel database di sicurezza pediatrica (compresi altri 67 soggetti dalla fase di estensione dello studio clinico controllato), vi sono stati 7 decessi (1,5%; 14,6/1000 anni-persona): 2 casi di stato epilettico, di cui uno correlato con grave calo ponderale (10% entro 3 mesi) in un soggetto sottopeso, e successiva mancata assunzione della terapia farmacologica; 1 caso di trauma cranico/ematoma e 4 decessi in soggetti con deficit neurologici funzionali pregressi, per varie cause (2 casi di sepsi indotta da polmonite/insufficienza d'organo, 1 SUDEP e 1 trauma cranico). In totale il 70,4% dei pazienti pediatrici che hanno ricevuto ZNS nello studio controllato, o nella sua estensione in aperto, ha evidenziato almeno una misurazione di bicarbonato emergente dal trattamento inferiore a 22 mmol/l. Anche la persistenza di livelli ridotti di bicarbonato è stata lunga (mediana 188 giorni).

Un'analisi in pool dei dati di sicurezza su 420 soggetti pediatrici (183 soggetti di età compresa fra 6 e 11 anni e 237 soggetti di età compresa fra 12 e 16 anni, con una durata media di esposizione pari a 12 mesi circa), ha mostrato una frequenza di segnalazione relativamente maggiore di polmonite, disidratazione, ridotta sudorazione, anomalie nei test di funzionalità epatica, otite media, faringite, sinusite e infezione delle vie respiratorie superiori, tosse, epistassi e rinite, dolore addominale, vomito, rash, eczema e febbre, rispetto alla popolazione adulta (in particolare nei soggetti di età inferiore a 12 anni) e inoltre, con bassa incidenza, amnesia, aumento della creatinina, linfadenopatia e trombocitopenia. L'incidenza di un calo ponderale pari a 10% o più è stata del 10,7% (vedere paragrafo 4.4). In alcuni casi di riduzione del peso corporeo, vi è stato un ritardo nel passaggio allo stadio di Tanner successivo e nella maturazione ossea.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Vi sono stati casi di sovradosaggio accidentale e intenzionale in pazienti adulti e pediatrici. In alcuni casi, il sovradosaggio è stato asintomatico, in particolare laddove emesi o lavanda gastrica erano stati tempestivi. In altri casi, il sovradosaggio è stato seguito da sintomi quali sonnolenza, nausea, gastrite, nistagmo, mioclono, coma, bradicardia, ridotta funzione renale, ipotensione e depressione respiratoria. Una concentrazione plasmatica molto elevata di 100,1 µg/ml di zonisamide è stata registrata circa 31 ore dopo l'assunzione di Zonegran e clonazepam da parte di un paziente; il paziente è entrato in coma e ha presentato depressione respiratoria, ma ha ripreso conoscenza cinque giorni dopo e non ha avuto sequele.

Trattamento

Non sono disponibili antidoti specifici per il sovradosaggio di Zonegran. A seguito di sospetto recente sovradosaggio, può essere indicato lo svuotamento dello stomaco tramite lavanda gastrica o induzione di emesi, con le abituali precauzioni per proteggere le vie respiratorie. È indicata una terapia di supporto generale, incluso il monitoraggio frequente delle funzioni vitali e l'attenta osservazione.

Zonisamide ha una lunga emivita di eliminazione, quindi i suoi effetti possono persistere nel tempo. Sebbene non sia stata formalmente studiata per il trattamento del sovradosaggio, l'emodialisi ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di zonisamide in un paziente con ridotta funzione renale e può essere considerata come trattamento del sovradosaggio, se clinicamente indicata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiepilettici, altri antiepilettici, codice ATC: N03AX15

Zonisamide è un derivato benzisossazolico. È un farmaco antiepilettico con debole attività sull'anidrasi carbonica *in vitro*. È chimicamente non relazionata ad altri agenti antiepilettici.

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione di zonisamide non è pienamente chiarito, ma questa sembra agire sui canali del sodio e del calcio voltaggio-dipendenti, ostacolando quindi il firing neuronale sincronizzato, riducendo la diffusione delle scariche epilettiche e ostacolando la successiva attività epilettica. Zonisamide ha inoltre un effetto modulatore sull'inibizione neuronale GABA-mediata.

Effetti farmacodinamici

L'attività anticonvulsivante di zonisamide è stata valutata in svariati modelli, in diverse specie con crisi epilettiche indotte o spontanee, e zonisamide sembra agire come antiepilettico ad ampio spettro in questi modelli. Zonisamide previene le convulsioni massimali da elettroshock e limita la diffusione delle crisi, inclusa la propagazione delle crisi dalla corteccia alle strutture sottocorticali e sopprime l'attività del focus epilettogeno. A differenza di fenitoina e carbamazepina, tuttavia, zonisamide agisce preferibilmente sulle crisi aventi origine dalla corteccia.

Efficacia e sicurezza clinica

Monoterapia nelle crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria

L'efficacia di zonisamide in monoterapia è stata stabilita in un confronto di non inferiorità, in doppio cieco e a gruppi paralleli, con carbamazepina a rilascio prolungato (RP) in 583 soggetti adulti con crisi epilettiche parziali di nuova diagnosi, con o senza crisi tonico-cloniche generalizzate secondarie. I soggetti sono stati randomizzati al trattamento con carbamazepina e zonisamide, per una durata fino a 24 mesi, a seconda della risposta. I soggetti sono stati titolati alla dose target iniziale di 600 mg di carbamazepina o 300 mg di zonisamide. I soggetti in cui è comparsa una crisi epilettica sono stati titolati alla dose target successiva, ossia 800 mg di carbamazepina o 400 mg di zonisamide. I soggetti in cui è comparsa un'ulteriore crisi epilettica sono stati titolati alla dose target massima di 1200 mg di carbamazepina o 500 mg di zonisamide. I soggetti liberi da crisi per 26 settimane al livello di dose target hanno continuato con questa dose per altre 26 settimane.

Gli esiti principali di questo studio sono presentati nella tabella seguente:

Tabella 6 Risultati di efficacia per lo studio in monoterapia 310

	Zonisamide	Carbamazepina		
n (popolazione ITT)	281	300		
Libertà dalle crisi per sei mesi			Diff	IC _{95%}
Popolazione PP*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2%; 3,1%
Popolazione ITT	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6%; 1,4%
≤ 4 crisi durante il periodo basale di 3 mesi	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7%; 3,7%
> 4 crisi durante il periodo basale di 3 mesi	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5%; 5,6%
Libertà dalle crisi per dodici mesi				
Popolazione PP	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2%; 1,5%
Popolazione ITT	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1%; 0,7%
≤ 4 crisi durante il periodo basale di 3 mesi	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7%; 1,3%
> 4 crisi durante il periodo basale di 3 mesi	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9%; 17,4%
Sottotipo di crisi (libertà da crisi per 6 mesi-popolazione PP)				
Tutte parziali	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2%; 0,0%
Parziali semplici	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0%; 14,7%
Parziali complesse	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3%; -5,9%
Tutte tonico-cloniche generalizzate	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5%; 6,0%
Tonico-cloniche secondarie	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4%; 7,1%
Tonico-cloniche generalizzate	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1%; 10,5%

PP = Popolazione Per Protocollo; ITT = Popolazione Intent To Treat

*Endpoint primario

Terapia aggiuntiva nel trattamento di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, negli adulti

Negli adulti, l'efficacia è stata dimostrata con Zonigran in 4 studi in doppio cieco, controllati con placebo, della durata di fino a 24 settimane, con somministrazione una o due volte al giorno. Questi studi dimostrano che la riduzione mediana della frequenza delle crisi parziali è legata alla dose di Zonigran, con efficacia sostenuta a dosaggi di 300-500 mg al giorno.

Popolazione pediatrica

Terapia aggiuntiva nel trattamento di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, nei pazienti adolescenti e pediatrici (a partire da 6 anni di età)

Nei pazienti pediatrici (a partire da 6 anni di età), l'efficacia di zonisamide è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 24 settimane, che ha incluso 207 soggetti. Una riduzione del 50% o più, rispetto al basale, della frequenza delle crisi epilettiche nell'arco del periodo di 12 settimane con dose stabile, è stata riscontrata nel 50% dei soggetti trattati con zonisamide e nel 31% di quelli trattati con placebo.

Le specifiche problematiche di sicurezza emerse negli studi pediatrici sono state: diminuzione dell'appetito e calo ponderale, ridotti livelli di bicarbonato, maggiore rischio di calcoli renali e disidratazione. Tutti questi effetti, e più specificatamente il calo ponderale, possono avere implicazioni deleterie per la crescita e lo sviluppo corporeo e possono causare un deterioramento generale delle condizioni di salute. Nel complesso, i dati a lungo termine relativi a crescita e sviluppo sono limitati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le compresse orodispersibili di Zonegran sono bioequivalenti alle capsule rigide di zonisamide, con velocità ed entità di assorbimento simili. Le compresse orodispersibili di Zonegran possono essere usate come alternativa alle capsule rigide di Zonegran.

Assorbimento

Zonisamide viene assorbita quasi completamente dopo la somministrazione orale, raggiungendo in genere i picchi di concentrazione sierica o plasmatica entro 2-5 ore dalla somministrazione. Si ritiene che il metabolismo di primo passaggio sia trascurabile. La biodisponibilità assoluta è stimata pari a circa il 100%. La biodisponibilità orale non è influenzata dal cibo, sebbene i picchi di concentrazione plasmatica e sierica possano essere ritardati.

I valori di AUC e C_{max} di zonisamide sono aumentati in modo quasi lineare dopo una dose singola, nel range di dosaggio di 100-800 mg, e dopo dosi multiple nel range di dosaggio di 100-400 mg una volta al giorno. L'aumento allo *steady state* era leggermente superiore a quanto previsto in base alla dose, probabilmente a causa del legame saturabile di zonisamide agli eritrociti. Lo *steady state* è stato raggiunto entro 13 giorni. Un accumulo leggermente superiore al previsto si verifica rispetto alla somministrazione singola.

Distribuzione

Zonisamide è legata per il 40-50% alle proteine plasmatiche umane, mentre gli studi *in vitro* hanno evidenziato che la presenza di vari medicinali antiepilettici (quali fenitoina, fenobarbital, carbamazepina e valproato di sodio) non esercita su questo alcuna influenza. Il volume apparente di distribuzione è di circa 1,1 – 1,7 l/kg negli adulti, indicando che zonisamide viene ampiamente distribuita nei tessuti. Il rapporto tra eritrociti e plasma è circa 15 a basse concentrazioni e circa 3 a concentrazioni più elevate.

Biotrasformazione

Zonisamide è metabolizzata principalmente tramite scissione riduttiva dell'anello benzisossazolico del farmaco progenitore da parte del CYP3A4 per formare 2-sulfamoilacetilfenolo (SMAP) e anche tramite N-acetilazione. Farmaco progenitore e SMAP possono essere inoltre glucuronidati. I metaboliti, che non sono stati rilevati nel plasma, sono privi di attività anticonvulsivante. Non vi è evidenza che zonisamide induca il proprio metabolismo.

Eliminazione

La clearance apparente di zonisamide allo *steady state*, dopo somministrazione orale, è circa 0,70 l/h e l'emivita terminale di eliminazione è di circa 60 ore, in assenza di induttori del CYP3A4. L'emivita di eliminazione è indipendente dalla dose e non influenzata dalla somministrazione ripetuta.

L'oscillazione nelle concentrazioni sieriche o plasmatiche nell'arco di un intervallo fra dosi è bassa (< 30%). La principale via di escrezione dei metaboliti di zonisamide e del farmaco immodificato è attraverso le urine. La clearance renale di zonisamide immodificata è relativamente bassa (circa 3,5 ml/min); circa il 15-30% della dose è eliminata immodificata.

Linearità/Non linearità

L'esposizione a zonisamide aumenta nel tempo, fino al raggiungimento dello *steady state* entro 8 settimane circa. Se si confronta lo stesso livello di dosaggio, i soggetti di peso corporeo superiore sembrano avere concentrazioni sieriche allo *steady state* inferiori, ma questo effetto sembra essere relativamente modesto. L'età (≥ 12 anni) e il sesso, dopo l'aggiustamento per gli effetti del peso corporeo, non hanno effetti apparenti sull'esposizione a zonisamide nei pazienti epilettici, durante il dosaggio allo *steady state*. Non è necessario aggiustare la dose per alcun antiepilettico, compresi gli induttori del CYP3A4.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Zonisamide riduce la frequenza convulsiva media nell'arco di 28 giorni, e tale riduzione è proporzionale (log-lineare) rispetto alla concentrazione media di zonisamide.

Gruppi speciali di pazienti

Nei soggetti con funzione renale compromessa, la clearance renale delle singole dosi di zonisamide era positivamente correlata alla clearance della creatinina. L'AUC plasmatica di zonisamide risultava aumentata del 35% nei soggetti con clearance della creatinina < 20 ml/min (vedere anche paragrafo 4.2).

Pazienti con funzione epatica compromessa: la farmacocinetica di zonisamide in pazienti con funzione epatica compromessa non è stata adeguatamente studiata.

Anziani: non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica tra soggetti giovani (di età compresa tra 21 e 40 anni) e anziani (65-75 anni).

Bambini e adolescenti (5-18 anni): dati limitati indicano che la farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti, con dosaggio allo *steady state* di 1, 7 o 12 mg/kg al giorno, in somministrazioni divise, è simile a quella osservata negli adulti, dopo l'aggiustamento per peso corporeo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Risultati non osservati negli studi clinici, ma evidenziati nel cane a livelli di esposizione simili all'uso clinico, sono stati modificazioni epatiche (ingrossamento, colorazione marrone scuro, lieve aumento di volume degli epatociti con corpi lamellari concentrici nel citoplasma e vacuolizzazione citoplasmatica) associate ad un aumento del metabolismo.

Zonisamide non è risultata genotossica e non ha potenziale cancerogeno.

Zonisamide ha causato anomalie dello sviluppo in topi, ratti e cani ed è risultata embriofetale nelle scimmie, se somministrata durante il periodo dell'organogenesi a dosaggio di zonisamide e livelli plasmatici materni simili o inferiori ai livelli terapeutici negli esseri umani.

In uno studio di tossicità a dosi ripetute in ratti giovani, con livelli di esposizione analoghi a quelli osservati nei pazienti pediatrici con la dose massima raccomandata, sono state osservate riduzioni ponderali e alterazioni nei parametri di istopatologia e patologia clinica a carico del rene, oltre ad

alterazioni del comportamento. Alterazioni dei parametri di istopatologia e patologia clinica a carico dei reni sono state repute correlate all'inibizione dell'anidrasi carbonica da parte di zonisamide. Gli effetti in corrispondenza di tale posologia sono stati reversibili durante il periodo di recupero. Con dosi superiori (2-3 volte l'esposizione sistemica, rispetto all'esposizione terapeutica), gli effetti sull'istopatologia renale sono stati più gravi e solo parzialmente reversibili. Gran parte degli effetti avversi osservati nei ratti giovani era simile a quanto riscontrato negli studi di tossicità con dosi ripetute per zonisamide nei ratti adulti, tuttavia genesi di gocce ialine nei tubuli renali e iperplasia transizionale sono state osservate solo nello studio sui ratti giovani. In corrispondenza di questa dose più elevata, i ratti giovani hanno evidenziato riduzione dei parametri relativi a crescita, apprendimento e sviluppo. Tali effetti sono stati repute verosimilmente correlati al calo ponderale ed ai potenti effetti farmacologici di zonisamide alla dose massima tollerata.

Nei ratti, riduzioni del numero di corpi lutei e di siti di impianto sono state osservate a livelli di esposizione equivalenti alla dose terapeutica massima negli esseri umani; cicli estrali irregolari e una riduzione del numero di feti vivi sono stati osservati con livelli di esposizione di tre volte maggiori.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gelatina
Mannitolo (E421)
Aspartame (E951)
Aroma di arancia

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister totalmente in alluminio (AAB) formati a freddo, composti da un foglio base in alluminio-polimero accoppiato e da un foglio di copertura in alluminio-polimero-carta, in confezioni da 28 o 98 compresse orodispersibili per scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Dopo l'apertura del blister: la compressa orodispersibile è sensibile all'umidità, pertanto deve essere assunta immediatamente dopo l'apertura del blister.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eisai Limited,
European Knowledge Centre,
Mosquito Way,
Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN,
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/307/020
EU/1/04/307/025

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10/03/2005
Data del rinnovo più recente: 21/12/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Eisai Manufacturing Ltd
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN
Regno Unito

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).