

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZONISAMIDE MYLAN 25 mg capsule rigide
ZONISAMIDE MYLAN 50 mg capsule rigide
ZONISAMIDE MYLAN 100 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ZONISAMIDE MYLAN 25 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 25 mg di zonisamide.

ZONISAMIDE MYLAN 50 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 50 mg di zonisamide.

ZONISAMIDE MYLAN 100 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di zonisamide.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

ZONISAMIDE MYLAN 25 mg capsule rigide

Corpo opaco bianco e testa opaca bianca, con impresso "Z 25" in nero contenente polvere bianca/biancastra. Ogni capsula rigida è lunga circa 14,4 mm.

ZONISAMIDE MYLAN 50 mg capsule rigide

Corpo opaco bianco e testa opaca bianca, con impresso "Z 50" in rosso, contenente polvere bianca/biancastra. Ogni capsula rigida è lunga circa 15,8 mm.

ZONISAMIDE MYLAN 100 mg capsule rigide

Corpo opaco bianco e testa opaca bianca, con impresso "Z 100" in nero, contenente polvere bianca/biancastra. Ogni capsula rigida è lunga circa 19,3 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ZONISAMIDE MYLAN è indicato come:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia - adulti

Incremento della dose e dose di mantenimento

ZONISAMIDE MYLAN 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 Zonisamide Mylan, 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
Monoterapia – Pazienti adulti di nuova diagnosi	Settimana 1 + 2	Settimana 3 + 4	Settimana 5 + 6	300 mg al giorno (una volta al giorno). Se è necessaria una dose più elevata: aumentare ad intervalli di due settimane, con incrementi di 100 mg, fino a un massimo di 500 mg.
	100 mg/die (una volta al giorno)	200 mg/die (una volta al giorno)	300 mg/die (una volta al giorno)	
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 volte al giorno).
	50 mg/die (divisi in due dosi)	100 mg/die (divisi in due dosi)	Aumentare ad 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 volte al giorno). Alcuni pazienti possono rispondere a dosi più basse.
	50 mg/die (divisi in due dosi)	100 mg/die (divisi in due dosi)	Aumentare ad intervalli di due settimane con incrementi fino a 100 mg	

Raccomandazioni posologiche generali per ZONISAMIDE MYLAN in popolazioni di pazienti speciali

Popolazione pediatrica (a partire da 6 anni di età)

Incremento della dose e dose di mantenimento

ZONISAMIDE MYLAN deve essere aggiunto alla terapia esistente nei pazienti pediatrici a partire da 6 anni 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	Settimana 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)	<ul style="list-style-type: none"> 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 55kg. La posologia è 6-8mg/kg/die fino a una dose massima di 500 mg/die.

La sicurezza e l'efficacia della zonisamide 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.

Sospensione

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

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

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

Nota:

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

Anziani

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

Compromissione della funzione renale

Occorre prestare cautela nel trattamento con ZONISAMIDE MYLAN 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 la 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 della zonisamide risultava aumentata del 35% nei soggetti con clearance della creatinina < 20 ml/min.

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 Zonisamide Mylan.

Modo di somministrazione

ZONISAMIDE MYLAN capsule rigide è per uso orale.

Effetto del cibo

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, 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 la zonisamide possono verificarsi rash gravi, inclusi casi di sindrome di Stevens-Johnson.
--

Deve essere presa in considerazione la possibilità di interrompere la somministrazione della zonisamide in pazienti che sviluppano rash di natura inspiegabile. Tutti i pazienti che sviluppano rash durante l'assunzione della zonisamide 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 della zonisamide 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 la zonisamide somministrata come farmaco in aggiunta, al fine di realizzare la monoterapia con la zonisamide. La sospensione di medicinali antiepilettici concomitanti pertanto deve essere effettuata con cautela.

Reazioni ai sulfamidici

La zonisamide 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.

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 la zonisamide.

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 a rischio di sviluppo di 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 la zonisamide 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 della zonisamide sull'anidrasi carbonica. Questo squilibrio elettrolitico è stato osservato con l'uso della zonisamide in studi clinici controllati verso placebo e nel periodo post-marketing. Generalmente l'acidosi metabolica indotta dalla 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 della zonisamide.

Il rischio di acidosi metabolica indotta dalla 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 la zonisamide (con una graduale riduzione del farmaco), perché tale condizione può comportare lo sviluppo di osteopenia.

Se si decide di continuare la somministrazione della zonisamide nonostante la persistenza di acidosi, deve essere considerato un trattamento con alcali.

La zonisamide deve essere utilizzata con cautela nei pazienti adulti sottoposti a trattamento concomitante con inibitori dell'anidrasa 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 la zonisamide in concomitanza con altri medicinali che predispongono i pazienti a disturbi legati al caldo; questi comprendono inibitori dell'anidrasa carbonica e medicinali con attività anticolinergica (vedere anche paragrafo 4.4 Popolazione pediatrica).

Pancreatite

Nei pazienti che assumono la zonisamide 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 della zonisamide e istituire un trattamento appropriato.

Rabdomiolisi

Nei pazienti che assumono la zonisamide 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 creatininfosfochinasi 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 della zonisamide e istituire un trattamento appropriato.

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono fare uso di contraccezione adeguata durante il trattamento con la zonisamide e per un mese dopo la sua interruzione (vedere paragrafo 4.6). I medici che sottopongono i pazienti a trattamento con la zonisamide devono cercare di assicurarsi che venga utilizzato un mezzo contraccettivo appropriato e di valutare, sulla base del giudizio clinico, se i contraccettivi orali, o i dosaggi dei componenti dei contraccettivi orali, sono adeguati rispetto alla condizione clinica del singolo paziente.

Peso corporeo

La zonisamide 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 della zonisamide. 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 preoccupazioni che seguono concernono maggiormente i pazienti pediatrici ed adolescenti.

Colpo di calore e disidratazione

Prevenzione dell'ipertermia e della disidratazione nei bambini

La zonisamide 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 la zonisamide:

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

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

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

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

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

Casi di ridotta sudorazione ed 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, o 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 temperature corporee elevate, considerare l'interruzione della zonisamide.

La zonisamide non deve essere usata come farmaco concomitante nei pazienti pediatrici, 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

La perdita di peso, con conseguente deterioramento delle condizioni generali e la mancata assunzione dei farmaci antiepilettici, è stata correlata a un esito fatale (vedere paragrafo 4.8). La zonisamide non è

raccomandata 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 la zonisamide deve essere interrotta.

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 dalla zonisamide sembra essere più frequente e grave nei pazienti pediatrici e adolescenti. E' 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.

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

Calcoli renali

Si è verificata calcolosi nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.4 Calcoli renali per l'avvertenza completa).

Alcuni pazienti, particolarmente quelli con predisposizione a nefrolitiasi, possono presentare un rischio maggiore di calcolosi renale e di segni e sintomi correlati, quali colica renale, dolore renale o dolore al fianco. La nefrolitiasi può causare danni renali cronici. I fattori di rischio di nefrolitiasi includono pregressa formazione di calcoli, storia familiare di nefrolitiasi e ipercalciuria. Nessuno di tali fattori di rischio può essere un predittore affidabile dell'esordio di calcolosi durante il trattamento con zonisamide.

L'aumento dell'assunzione di liquidi e dell'escrezione urinaria possono 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 la zonisamide.

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 della zonisamide.

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 della zonisamide sugli enzimi del citocromo P450

Gli studi *in vitro* con utilizzo di microsomi epatici umani hanno dimostrato assenza 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 la zonisamide influisca sulla farmacocinetica di altri medicinali attraverso meccanismi mediati dal citocromo P450, come dimostrato *in vivo* per carbamazepina, fenitoina, etinilestradiolo e desipramina.

Potenziale influenza della zonisamide su altri medicinali

Medicinali antiepilettici

In pazienti epilettici, la somministrazione allo *steady-state* della zonisamide 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* della zonisamide non ha influito sulle concentrazioni sieriche di etinilestradiolo o noretisterone in un contraccettivo orale combinato.

Inibitori dell'anidrasi carbonica

La zonisamide deve essere utilizzata 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).

La zonisamide non deve essere usata come farmaco concomitante nei pazienti pediatrici, 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 la 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 la zonisamide influisca sulla farmacocinetica delle sostanze che sono substrati della P-gp. Si consiglia cautela quando si inizia o si interrompe il trattamento con la zonisamide o quando si modifica la dose di zonisamide nei pazienti che assumono anche medicinali substrati della P-gp (ad es. digossina, chinidina).

Potenziamenti interazioni di medicinali che influiscono sulla zonisamide

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

La 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 della zonisamide:

- Induzione enzimatica: L'esposizione alla 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 la zonisamide è aggiunta 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 della zonisamide. 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 della zonisamide 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 della 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 della zonisamide 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 potenzialmente fertili

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

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso della zonisamide in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

La zonisamide non deve essere usata durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità, secondo il giudizio del medico, e solo se si ritiene che il potenziale beneficio giustifichi il rischio per il feto. La necessità di trattamento antiepilettico deve essere esaminata nelle pazienti che pianificano una gravidanza. Se viene prescritta la zonisamide, si raccomanda un attento monitoraggio.

Deve essere fornita una consulenza specialistica alle donne con probabilità di iniziare una gravidanza al fine di considerare il trattamento ottimale durante la gravidanza. Alle donne in età fertile deve essere fornita una consulenza specialistica riguardo ai possibili effetti della zonisamide sul feto e i rischi rispetto ai benefici devono essere discussi con la paziente prima di iniziare il trattamento. Il rischio di difetti alla nascita è aumentato di 2-3 volte nei figli di madri trattate con medicinali antiepilettici. I più frequentemente riportati sono labioschisi, malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neurale. Una terapia multipla con medicinali antiepilettici può essere associata ad un rischio di malformazioni congenite maggiore rispetto alla monoterapia.

La terapia antiepilettica non deve essere interrotta improvvisamente, in quanto ciò potrebbe portare a recidiva delle crisi, che potrebbe avere gravi conseguenze per la madre e per il bambino.

Allattamento

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

Fertilità

Non vi sono dati clinici disponibili sugli effetti della 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

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

Va notato che la zonisamide 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, vertigini e anoressia. Le reazioni avverse più comuni, osservate in uno studio clinico in monoterapia randomizzato e controllato, che ha confrontato la 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 alla zonisamide, 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 alla zonisamide, 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 Infezioni del tratto urinario	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Ecchimosi		Agranulocitosi Anemia aplastica Leucocitosi Leucopenia Linfoadenopatia Pancitopenia Trombocitopenia

Classificazione per sistemi e organi (terminologia MedDRA)	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro
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 Depression e	Labilità affettiva Ansia Insonnia Disturbo psicotico	Rabbia Aggressività Ideazione suicidaria Tentativo di suicidio	Allucinazioni
Patologie del sistema nervoso	Atassia Vertigini 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			
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

Classificazione per sistemi e organi (terminologia MedDRA)	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento Sindrome influenzale Piressia Edema periferico		
Esami diagnostici	Riduzione dei bicarbonati	Dimagrimento		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 la zonisamide.

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

Classificazione per sistemi e organi (terminologia MedDRA†)	Molto comune	Comune	Non comune
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 persone-anno): 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). Un totale di 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 bassa incidenza di 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

Sintomi

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 della zonisamide 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 della zonisamide. 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. La 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 della 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

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

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione della 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. La zonisamide ha inoltre un effetto modulatorio sull'inibizione neuronale GABA-mediata.

Effetti farmacodinamici

L'attività anticonvulsivante della zonisamide è stata valutata in svariati modelli, in diverse specie con crisi epilettiche indotte o spontanee, e la zonisamide sembra agire come antiepilettico ad ampio spettro in questi modelli. La 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, la 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 della 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	78,9%	81,6%	-2,8	-11,5%; 6,0%

generalizzate				
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 la zonisamide 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 della zonisamide, 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 convulsive nell'arco del periodo di 12 settimane con dose stabile, è stata riscontrata nel 50% dei soggetti trattati con la 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 patologiche nella crescita e nello sviluppo corporeo, e possono causare uno scadimento generale delle condizioni di salute. Nel complesso, i dati a lungo termine relativi a crescita e sviluppo sono limitati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La 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} della 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 relativamente alla somministrazione singola.

Distribuzione

La 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 la 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

La zonisamide è metabolizzata principalmente tramite scissione riduttiva dell'anello benzisossazolico del farmaco progenitore da parte del CYP3A4 per formare 2-sulfamoidacetilfenolo (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 la 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 immutato è attraverso le urine. La clearance renale della zonisamide immutata è relativamente bassa (circa 3,5 ml/min); circa il 15-30% della dose è eliminata immutata.

Linearità/Non linearità

L'esposizione alla 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 alla 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

La 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

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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 state 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.

La zonisamide non è risultata genotossica e non ha potenziale cancerogeno.

La 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 a turbe del comportamento. Alterazioni dei parametri di istopatologia e patologia clinica a carico dei reni sono state ritenute correlate all'inibizione dell'anidrasi carbonica da parte della 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 parzialmente reversibili. Gran parte degli effetti avversi osservati nei ratti giovani era simile a quanto riscontrato negli studi di tossicità con dosi ripetute per la zonisamide nei ratti adulti, tuttavia la genesi di gocce ialine nei tubuli renali e iperplasia transazionale 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 ritenuti verosimilmente correlati al calo ponderale ed ai potenti effetti farmacologici della 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

ZONISAMIDE MYLAN 25 mg e 100 mg capsule rigide

Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina
Sodio laurilsolfato
Olio vegetale idrogenato

Involucro della capsula

Titanio biossido (E171)
Gelatina

Inchiostro da stampa

Gomma lacca
Ossido di ferro nero (E172)
Potassio idrossido

ZONISAMIDE MYLAN 50 mg capsule rigide

Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina
Sodio laurilsolfato
Olio vegetale idrogenato

Involucro della capsula

Titanio biossido (E171)
Gelatina

Inchiostro da stampa

Gomma lacca
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

ZONISAMIDE MYLAN 25 mg e 50 mg capsule rigide

Blister in PVC-PVdC/alluminio in scatole di cartone contenenti 14, 28 e 56 capsule.
Blister in PVC-PVdC/alluminio perforati con dose unitaria in scatole di cartone contenenti 14 x 1 capsule.

ZONISAMIDE MYLAN 100 mg capsule rigide

Blister in PVC-PVdC/alluminio in scatole di cartone contenenti 28, 56, 98 e 196 capsule.
Blister in PVC-PVdC/alluminio perforati con dose unitaria in scatole di cartone contenenti 56 x 1 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessun requisito particolare 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

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs,
69 800 Saint Priest

Francia

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

EU/1/16/1093/001
EU/1/16/1093/002
EU/1/16/1093/003
EU/1/16/1093/004
EU/1/16/1093/005
EU/1/16/1093/006
EU/1/16/1093/007
EU/1/16/1093/008
EU/1/16/1093/009
EU/1/16/1093/010
EU/1/16/1093/011
EU/1/16/1093/012
EU/1/16/1093/013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei 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

J. Uriach y Compañía, S.A.
Av. Camí Reial, 51-57
ES-08184 – Palau-solità i Plegamans
Barcellona
Spagna

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 definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

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 gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i 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 al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

A. ETICHETTATURA

Agenzia Italiana del Farmaco

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONAMENTO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZONISAMIDE MYLAN 25 mg capsule rigide
zonisamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 25 mg di zonisamide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide

Blister:

14 capsule rigide

28 capsule rigide

56 capsule rigide

Blister (dose unitaria):

Capsule rigide 14 x 1

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

Mylan S.A.S. 117 Allee des Parcs, 69 800 Saint Priest, Francia

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

EU/1/16/1093/001

EU/1/16/1093/002

EU/1/16/1093/003

EU/1/16/1093/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ZONISAMIDE MYLAN 25 mg capsule rigide

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZONISAMIDE MYLAN 25 mg capsule rigide
zonisamide

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

Mylan S.A.S..

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONAMENTO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZONISAMIDE MYLAN 50 mg capsule rigide
zonisamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 50 mg di zonisamide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide

Blister:

14 capsule rigide

28 capsule rigide

56 capsule rigide

Blister (dose unitaria):

Capsule rigide 14 x 1

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs,
69 800 Saint Priest,
Francia

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

EU/1/16/1093/005
EU/1/16/1093/006
EU/1/16/1093/007
EU/1/16/1093/008

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ZONISAMIDE MYLAN 50 mg capsule rigide

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZONISAMIDE MYLAN 50 mg capsule rigide
zonisamide

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

Mylan S.A.S.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONAMENTO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZONISAMIDE MYLAN 100 mg capsule rigide
zonisamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di zonisamide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide

Blister:

28 capsule rigide

56 capsule rigide

98 capsule rigide

196 capsule rigide

Blister (dose unitaria):

Capsule rigide 56 x 1

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs,
69 800 Saint Priest,
Francia

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

EU/1/16/1093/009
EU/1/16/1093/010
EU/1/16/1093/011
EU/1/16/1093/012
EU/1/16/1093/013

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ZONISAMIDE MYLAN 100 mg capsule rigide

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZONISAMIDE MYLAN 100 mg capsule rigide
zonisamide

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

Mylan S.A.S.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

ZONISAMIDE MYLAN 25 mg capsule rigide
ZONISAMIDE MYLAN 50 mg capsule rigide
ZONISAMIDE MYLAN 100 mg capsule rigide
zonisamide

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

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

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è ZONISAMIDE MYLAN e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Zonisamide Mylan
3. Come prendere Zonisamide Mylan
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zonisamide Mylan
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è ZONISAMIDE MYLAN e a cosa serve

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

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

ZONISAMIDE MYLAN può essere utilizzato:

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

2. Cosa deve sapere prima di prendere ZONISAMIDE MYLAN

Non prenda ZONISAMIDE MYLAN:

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

Avvertenze e precauzioni

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

Un numero ridotto di persone trattate con antiepilettici, come la zonisamide, ha avuto pensieri autolesionistici o suicidi. Se in qualsiasi momento ha questi pensieri, si rivolga immediatamente al medico.

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

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere ZONISAMIDE MYLAN se:

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

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

Bambini e adolescenti

Parli con il medico dei rischi seguenti:

Prevenzione dell'accaloramento e della disidratazione nei bambini

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

Mentre suo figlio assume ZONISAMIDE MYLAN:

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

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

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

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

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

Altri medicinali e ZONISAMIDE MYLAN

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

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

ZONISAMIDE MYLAN con cibi e bevande

ZONISAMIDE MYLAN può essere assunto con o senza cibo.

Gravidanza e allattamento

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

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico.

Deve prendere ZONISAMIDE MYLAN durante la gravidanza solo dietro istruzione del medico. Ricerche hanno dimostrato un rischio aumentato di difetti alla nascita in bambini di donne trattate con medicinali antiepilettici.

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

3. Come prendere ZONISAMIDE MYLAN

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

Dose raccomandata per gli adulti

Quando prende ZONISAMIDE MYLAN da solo:

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

Quando prende ZONISAMIDE MYLAN con altri medicinali antiepilettici:

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

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

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

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

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

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

Se prende più ZONISAMIDE MYLAN di quanto deve

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

Se dimentica di prendere ZONISAMIDE MYLAN

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

Se interrompe il trattamento con ZONISAMIDE MYLAN

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

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

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

Contatti il medico immediatamente se:

- ha difficoltà a respirare, compaiono gonfiore del viso, delle labbra o della lingua o una grave eruzione cutanea, perché questi sintomi potrebbero indicare una grave reazione allergica
- ha segni di accaldamento – temperatura corporea elevata ma con sudorazione scarsa o assente, battiti rapidi del cuore e respirazione accelerata, crampi muscolari e confusione
- ha pensieri di farsi del male o di uccidersi. Un piccolo numero di soggetti trattati con antiepilettici come ZONISAMIDE MYLAN ha avuto pensieri di farsi del male o di uccidersi
- ha dolori muscolari o sensazione di debolezza, perché potrebbero essere un segno di una anomala degenerazione muscolare che potrebbe portare a problemi renali
- avverte un dolore improvviso alla schiena o allo stomaco, ha dolori nell'urinare o nota la presenza di sangue nelle urine, perché potrebbero essere un segnale di calcoli renali

Contatti il medico non appena possibile se:

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

Il medico potrebbe decidere di interrompere la somministrazione di ZONISAMIDE MYLAN.

Gli effetti indesiderati più comuni di ZONISAMIDE MYLAN sono lievi. Si verificano durante il primo mese di trattamento e di solito si attenuano con la continuazione del trattamento. Nei bambini da 6 a 17 anni di età, gli effetti indesiderati erano coerenti con quelli descritti sotto, con le seguenti eccezioni: polmonite, disidratazione, calo della sudorazione (comune), anomalie degli enzimi del fegato (non comune), infezione dell'orecchio medio, mal di gola, infezioni sinusali e toraciche, tosse, epistassi, rinorrea, dolori allo stomaco, vomito, eruzioni cutanee, eczema e febbre.

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

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

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- difficoltà a dormire, pensieri strani o insoliti, ansia o emotività
- pensieri rallentati, perdita di concentrazione, anomalie del linguaggio, sensazione anomala sulla pelle (formicolio), tremore, movimenti involontari degli occhi
- calcoli renali
- eruzioni cutanee, prurito, reazioni allergiche, febbre, stanchezza, sintomi influenzali, perdita dei capelli

- ecchimosi (piccolo livido sulla pelle causato dalla fuoriuscita di sangue dalla rottura di un vaso sanguigno)
- dimagrimento, nausea, indigestione, dolori allo stomaco, diarrea (feci molli), stitichezza
- gonfiore dei piedi e delle gambe
- vomito
- alterazione dell'umore
- aumento dei livelli di creatinina (un prodotto di scarto normalmente eliminato dai reni)
- aumento dei livelli degli enzimi epatici nel sangue

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

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

Molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10.000

- perdita di memoria, coma, sindrome neurolettica maligna (incapacità di muoversi, sudorazione, febbre, incontinenza), stato di male epilettico (crisi epilettiche prolungate o ripetute)
- affanno, infiammazione dei polmoni
- infiammazione del pancreas (dolore intenso allo stomaco o alla schiena)
- problemi al fegato, insufficienza renale
- eruzioni cutanee o desquamazione cutanea gravi (contemporaneamente può avvertire malessere o può comparire febbre)
- degenerazione muscolare anomala (può avvertire dolore o debolezza muscolare), che potrebbe portare a problemi renali
- gonfiore delle ghiandole, alterazioni del sangue (riduzione del numero di cellule del sangue, che può aumentare la probabilità di infezioni e dare un aspetto pallido, sensazione di stanchezza e febbre e favorire la comparsa di lividi)
- diminuzione della sudorazione, aumento eccessivo della temperatura corporea.
- problemi riguardanti le urine
- aumento dei livelli ematici della creatin fosfochinasi o dell'urea rilevabile in un esame del sangue
- anomalie nei test di funzionalità epatica

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare ZONISAMIDE MYLAN

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

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

Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione particolari

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ZONISAMIDE MYLAN

Zonisamide 25 mg capsule rigide.

Il principio attivo è la zonisamide. Ogni capsula contiene 25 mg di zonisamide.

Gli altri componenti sono:

- contenuto della capsula: cellulosa microcristallina, olio vegetale idrogenato e sodio laurilsolfato
- involucro della capsula: gelatina e titanio biossido (E171)
- inchiostro da stampa: gomma lacca, ossido di ferro nero (E172) e potassio idrossido.

Zonisamide 50 mg capsule rigide

Il principio attivo è la zonisamide. Ogni capsula contiene 50 mg di zonisamide.

Gli altri componenti sono:

- contenuto della capsula: cellulosa microcristallina, olio vegetale idrogenato e sodio laurilsolfato
- involucro della capsula: gelatina e titanio biossido (E171)
- inchiostro da stampa: gomma lacca e ossido di ferro rosso (E172)

Zonisamide 100 mg capsule rigide

Il principio attivo è la zonisamide. Ogni capsula contiene 100 mg di zonisamide.

Gli altri componenti sono:

- contenuto della capsula: cellulosa microcristallina, olio vegetale idrogenato e sodio laurilsolfato
- involucro della capsula: gelatina e titanio biossido (E171)
- inchiostro da stampa: gomma lacca, ossido di ferro nero (E172) e potassio idrossido.

Descrizione dell'aspetto di ZONISAMIDE MYLAN e contenuto della confezione

Le capsule rigide di ZONISAMIDE MYLAN 25 mg hanno un corpo opaco bianco e una testa bianca, con impresso "Z 25" in nero e contengono polvere bianca/biancastra.

Le capsule rigide di ZONISAMIDE MYLAN 50 mg hanno un corpo bianco e una testa bianca, con impresso "Z 50" in rosso e contengono polvere bianca/biancastra.

Le capsule rigide di ZONISAMIDE MYLAN 100 mg hanno un corpo bianco e una testa bianca, con impresso "Z 100" in nero e contengono polvere bianca/biancastra.

ZONISAMIDE MYLAN 25 mg e 50 mg sono disponibili in blister da 14, 28, 56 capsule e blister perforati (dose unitaria) da 14 x 1 capsule.

ZONISAMIDE MYLAN 100 mg è disponibile in blister da 28, 56, 98 e 196 capsule e blister perforati (dose unitaria) da 56 x 1 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano disponibili.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Mylan S.A.S.

117 Allee des Parcs

69.800 Saint Priest

Francia

Produttore

EJ. Uriach y Compania S.A.

Av. Camí Reial, 51-57

08184 Palau-Solita i Plegamans – Barcellona

Spagna

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl.
Tél/Tel: 32 479 96 06 20

България

Ljubomir Marcov
Тел.: + 359 2 9620948 / +359 2 962093

Česká republika

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.
Tel: + 420 274 770 201

Danmark

Mylan AB
Tlf: + 46 855 522 750
(Sverige)

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49 6151 95 12

Eesti (Estonia)

Generics [UK] Ltd.
Tel: + 44 1707 853000
(Ühendkuningriik)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EPE
Τηλ: + 30 210 993 6410/ +30 694 947 06700

España

Mylan Pharmaceuticals S.L.
Tel: + 34 93 37 86 400

France

Mylan S.A.S
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Generics [UK] Ltd.
Tel: + 44 1707 853000
(Ujedinjeno Kraljevstvo)

Ireland

Generics [UK] Ltd.
Tel: + 44 1707 853000
(United Kingdom)

Ísland

Mylan AB
Sími: + 46 855 522 750
(Svíþjóð)

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + 39 02 612 46923

Lietuva

Generics [UK] Ltd.
Tel: + 44 1707 853000
(Jungtinė Karalystė)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 02 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Pharma-Regist Kft
Tel: + 36 1 318 7160

Malta

George Borg Barthet Ltd.
Tel: + 356 212 44205 / +356 212 44206

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 33 299 7080

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 855 522 750
(Sverige)

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Sp.z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 26

România

A&G Med Trading SRL
Tel: + 4021 332 49 91

Slovenija

GSP Proizvodi d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 85

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: + 421 2 326 04 910 / +421 917 206 274

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

Latvija

Generics [UK] Ltd.
Tel: + 44 1707 853000
(Lielbritānija)

United Kingdom

Generics [UK] Ltd.
Tel: + 44 1707 853000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

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

Agenzia Italiana del Farmaco