

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zocap 25 mg capsule
Zocap 50 mg capsule
Zocap 100 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține zonisamidă 25 mg.
Fiecare capsulă conține zonisamidă 50 mg.
Fiecare capsulă conține zonisamidă 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Zocap 25 mg capsule:

Zocap 25 mg capsule – capsule cu capac și corp de culoare albă, opace, inscripționate cu cerneală neagră cu 'G' și '742' pe porțiunile opuse ale capacului și corpului, umplute cu pulbere de culoare albă până la aproape albă, cu lungime de aproximativ $14,40 \pm 0,5$ mm.

Zocap 50 mg capsule:

Zocap 50 mg capsule – capsule cu capac de culoare gri și corp de culoare albă, opace, inscripționate cu cerneală neagră cu 'G' și '743' pe porțiunile opuse ale capacului și corpului, umplute cu pulbere de culoare albă până la aproape albă, cu lungime de aproximativ $15,80 \pm 0,5$ mm.

Zocap 100 mg capsule:

Zocap 100 mg capsule – capsule cu capac de culoare roșie și corp de culoare albă, opace, inscripționate cu cerneală neagră cu 'G' și '744' pe porțiunile opuse ale capacului și corpului, umplute cu pulbere de culoare albă până la aproape albă, cu lungime de aproximativ $19,20 \pm 0,5$ mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zocap este indicat ca:

- monoterapie pentru tratamentul crizelor epileptice parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți cu epilepsie nou diagnosticată (vezi pct. 5.1);

- terapia adjuvantă în tratamentul crizelor epileptice parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze - Adulți

Creșterea treptată a dozelor și doze de întreținere

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

Întreruperea tratamentului

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

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

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

Recomandări generale privind dozele de Zocap la anumite grupe de pacienți

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

Creșterea treptată a dozelor și doze de întreținere

Zocap trebuie să fie adăugat la tratamentul existent pentru pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste. Doza trebuie crescută treptat, în funcție de efectele clinice. În Tabelul 2 sunt prezentate

creșterea treptată a dozelor și dozele de întreținere recomandate. Unii pacienți, în special cei cărora nu li se administrează medicamente inductoare ale CYP3A4, pot prezenta răspuns la doze mai scăzute.

Medicii trebuie să atragă atenția pacienților copii și adolescenți și părinților/apartinătorilor acestora asupra Chenarului care conține informații de avertizare pentru pacient (în prospect), referitoare la prevenirea șocului caloric (vezi pct. 4.4: Copii și adolescenți).

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

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

Notă:

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

Siguranța și eficacitatea Zocap la copii cu vârsta sub 6 ani sau la cei cu greutatea sub 20 kg nu au fost încă stabilite.

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

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

Întreruperea tratamentului

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

Tabelul 3 Copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani și peste) – schema recomandată de scădere treptată a dozei

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

Notă:

* Toate dozele se administrează o dată pe zi.

Vârstnici

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

Pacienți cu insuficiență renală

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

La pacienții cu insuficiență renală, clearance-ul renal în cazul administrării de doze unice de zonisamidă s-a corelat în mod pozitiv cu clearance-ul creatininei. ASC plasmatică a zonisamidei a fost crescută cu 35% la pacienții cu valori ale clearance-ului creatininei < 20 ml/min.

Pacienți cu insuficiență hepatică

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

Mod de administrare

Zocap capsule se administrează pe cale orală.

Efectul alimentelor

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

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Erupții cutanate inexplicabile

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

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

Crize epileptice la întreruperea tratamentului

În conformitate cu practica clinică curentă, întreruperea tratamentului cu Zocap la pacienții cu epilepsie trebuie realizată printr-o scădere treptată a dozei, în vederea reducerii posibilității apariției crizelor la întreruperea tratamentului.

Datele referitoare la întreruperea administrării concomitente a medicamentelor antiepileptice, cu scopul de a institui monoterapia cu Zocap, după obținerea controlului crizelor prin adăugarea Zocap în schema de tratament, sunt insuficiente. Prin urmare, întreruperea administrării concomitente a medicamentelor antiepileptice trebuie efectuată cu precauție.

Reacții la sulfonamidă

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

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

Miopie acută și glaucom secundar cu unghi închis

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

Ideație suicidară și comportament suicidar

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

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

Litiază renală

Unii pacienți, în special cei cu o predispoziție la nefrolitiază, pot prezenta un risc crescut de formare a calculilor renali, cu semne și simptome asociate cum sunt colică renală, durere renală sau durere în flanc. Nefrolitiază poate duce la afecțiuni renale cronice. Factorii de risc pentru nefrolitiază includ formarea anterioară de calculi, antecedente familiale de nefrolitiază și hipercalciurie. Niciunul dintre acești factori de risc nu poate prezice în mod sigur formarea calculilor în timpul tratamentului cu zonisamidă. De asemenea, pacienții care utilizează alte medicamente asociate cu litiază renală pot prezenta un risc crescut. Creșterea aportului de lichide și a cantității de urină eliminată poate ajuta la scăderea riscului de formare a calculilor, în special la pacienți care prezintă factori de risc predispozanți.

Acidoză metabolică

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

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

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

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

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

Soc caloric

S-au raportat cazuri de scădere a volumului transpirației și de creștere a temperaturii corporale, în principal la pacienții copii și adolescenți (vezi pct. 4.4 Copii și adolescenți pentru atenționarea completă). Se recomandă precauție la adulți în cazul în care Zocap este prescris împreună cu alte

medicamente care predisun la tulburări legate de hipertermie; acestea includ inhibitorii de anhidrază carbonică și medicamentele cu activitate anticolinergică (vezi și pct. 4.4 Copii și adolescenți).

Pancreatită

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

Rabdomioliză

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

Femei aflate la vârsta fertilă

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

Greutate corporală

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

Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile menționate mai sus sunt valabile și pentru copii și adolescenți. Atenționările și precauțiile menționate mai jos sunt mai relevante pentru pacienții copii și adolescenți.

Șoc caloric și deshidratare

Prevenirea supraîncălzirii și deshidratării la copii

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

Când un copil ia Zocap:

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

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

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

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

- Se duce copilul într-un loc răcoros, umbrit
- Se răcorește pielea copilului cu apă
- I se dă copilului să bea apă rece

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

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

Greutate corporală

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

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

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

Acidoză metabolică

Riscul de acidoză metabolică indusă de zonisamidă pare să fie mai frecvent și sever la copii și adolescenți. La această categorie de pacienți, trebuie să se efectueze evaluarea și monitorizarea

adecvate a concentrațiilor serice de bicarbonat (vezi pct. 4.4 - Acidoză metabolică pentru atenționarea completă; vezi pct. 4.8 pentru incidența concentrațiilor scăzute de bicarbonat). Efectul pe termen lung al concentrațiilor scăzute de bicarbonat asupra creșterii și dezvoltării nu este cunoscut.

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

Litiază renală

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

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

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

Disfuncție hepatică

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

Funcție cognitivă

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

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic 'nu conține sodiu'.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul Zocap asupra enzimelor citocromului P450

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

Potențialul Zocap de a influența alte medicamente

Medicamente antiepileptice

La pacienții cu epilepsie, după atingerea stării de echilibru, administrarea dozelor de Zocap nu a dus la vreun efect relevant din punct de vedere farmacocinetic asupra carbamazepinei, lamotriginei, fenitoinii sau valproatului de sodiu.

Contraceptive orale

În cadrul studiilor clinice la pacienți sănătoși, după atingerea stării de echilibru, administrarea dozelor de Zocap nu a afectat concentrațiile serice ale etinilestradiolului sau noretisteronei din compoziția unui contraceptiv oral combinat.

Inhibitorii de anhidrază carbonică

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

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

Substraturi ale P-gp

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

Potențialul altor medicamente de a influența Zocap

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

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

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

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

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

Zocap nu trebuie utilizat la femeile cu potențial fertil, care nu utilizează metode contraceptive eficiente, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar și numai dacă se consideră că beneficiul potențial justifică riscul pentru făt. Femeile cu potențial fertil tratate cu zonisamidă trebuie să primească recomandări medicale de specialitate. Pacienta trebuie să primească informații complete și să înțeleagă efectele posibile ale Zocap asupra fătului, iar aceste riscuri, împreună cu beneficiile, trebuie discutate cu pacienta înainte de instituirea tratamentului. Înainte de începerea tratamentului cu Zocap la femeile cu potențial fertil, trebuie luat în considerare un test de sarcină. Femeia care intenționează să rămână gravidă trebuie să se întâlnească cu medicul specialist curant pentru a reevalua tratamentul cu zonisamidă și pentru a lua în considerare alte opțiuni terapeutice înainte de concepție și înainte de oprirea contracepției.

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

Sarcina

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

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

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

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

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

Lista tabelară a reacțiilor adverse

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

foarte frecvente	$\geq 1/10$
frecvente	$\geq 1/100$ și $< 1/10$
mai puțin frecvente	$\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$
rare	$\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$
foarte rare	$< 1/10\ 000$
cu frecvență necunoscută	care nu poate fi estimată din datele disponibile

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

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte rare
Infecții și infestări			Pneumonie Infecții de tract urinar	
Tulburări hematologice și limfatice		Echimoze		Agranulocitoză Anemie aplastică Leucocitoză Leucopenie Limfadenopatie Pancitopenie Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate		Sindrom de hipersensibilitate indus de medicamente Erupție cutanată indusă de medicamente, asociată cu eozinofilia și simptome sistemice
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie		Hipokaliemie	Acidoză metabolică Acidoză tubulară renală
Tulburări psihice	Agitație Iritabilitate Stare de confuzie Depresie	Labilitate emoțională Anxietate Insomnie Tulburări psihotice	Furie Agresivitate Ideație suicidală Tentativă de suicid	Halucinații
Tulburări ale sistemului nervos	Ataxie Amețeli Tulburări de memorie Somnolență	Bradifrenie Tulburări de atenție Nistagmus Parestezie Tulburări de vorbire Tremor	Convulsii	Amnezie Comă Crize de grand-mal Sindrom miastenic Sindrom neuroleptic malign Status epilepticus
Tulburări oculare	Diplopie			Glaucom cu unghi închis Durere oculară Miopie Vedere încețoșată Acuitate vizuală redusă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Dispnee Pneumonie de aspirație Tulburări respiratorii Pneumonită de tip hipersensibilizare

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte rare
Tulburări gastro-intestinale		Durere abdominală Constipație Diaree Dispepsie Greață	Vărsături	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare			Colecistită Litiază biliară	Afectare hepatocelulară
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate Prurit Alopecie		Anhidroză Eritem polimorf Sindrom Stevens-Johnson Necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				Rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare		Litiază renală	Calculoză urinară	Hidronefroză Insuficiență renală Modificări ale urinei
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală Boală de tip gripal Stare febrilă Edeme periferice		
Investigații diagnostice	Scădere a concentrației de bicarbonat	Scădere a greutateii		Creștere a concentrației creatin-fosfokinazei sanguine Creștere a creatininemiei Creștere a uremiei Rezultate anormale ale testelor funcției hepatice
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate				Șoc caloric

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

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

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA†)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări			Infecții de tract urinar Pneumonie
Tulburări hematologice și limfatice			Leucopenie Trombocitopenie
Tulburări metabolice și de nutriție		Scădere a apetitului alimentar	Hipokaliemie
Tulburări psihice		Agitație Depresie Insomnie Modificări ale dispoziției Anxietate	Stare confuzională Psihoză acută Agresivitate Ideație suicidară Halucinații
Tulburări ale sistemului nervos		Ataxie Amețeli Tulburări de memorie Somnolență Bradifrenie Tulburări de atenție Parestezie	Nistagmus Tulburări de vorbire Tremor Convulsii
Tulburări oculare		Diplopie	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Tulburări respiratorii
Tulburări gastro-intestinale		Constipație Diaree Dispepsie Greață Vărsături	Durere abdominală
Tulburări hepatobiliare			Colecistită acută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate tranzitorii	Prurit Echimoze
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate Febră Iritabilitate	
Investigații diagnostice	Scădere a concentrației de bicarbonat	Scădere ponderală Creștere a concentrației plasmatică a creatin-fosfokinazei Creștere a valorii serice a alanin aminotransferazei Creștere a valorii serice a aspartat aminotransferazei	Rezultate anormale ale parametrilor urinei

† MedDRA versiunea 13.1

Informații suplimentare privind grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

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

Copii și adolescenți

Profilul evenimentelor adverse la zonisamidă la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani din cadrul studiilor clinice placebo controlate a fost similar celui observat la adulți. În rândul celor 465 de subiecți din baza de date privind evaluarea siguranței la copii și adolescenți (incluzând 67 de subiecți incluși suplimentar, din faza de prelungire a studiului clinic controlat) s-au înregistrat 7 decese (1,5%; 14,6/1000 de persoane-ani): 2 cazuri de status epilepticus, din care unul a fost legat de scăderea severă în greutate (10% în 3 luni) la un subiect subponderal și de incapacitate ulterioară de a lua medicația; 1 caz de leziune la nivelul capului/hematom; și 4 decese la pacienții cu deficite neurologice funcționale anterioare, din diverse cauze (2 cazuri de sepsis indus de pneumonie/insuficiență de organe, 1 caz de moarte subită inexplicabilă la subiecții cu epilepsie (SUDEP, Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients) și 1 caz de leziune la nivelul capului). În total, 70,4% dintre subiecții copii și adolescenți cărora li s-a administrat ZNS în cadrul studiului controlat sau în faza de prelungire deschisă a acestuia au înregistrat cel puțin o măsurătoare a valorii bicarbonatului sub 22 mmol/l, provocată de tratament. Durata în care s-au înregistrat valori scăzute ale bicarbonatului a fost, de asemenea, lungă (mediană de 188 zile).

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

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

Tratament

Nu există antidoturi specifice pentru supradozajul cu zonisamidă. Dacă se suspectează un supradozaj recent, poate fi indicată golirea stomacului prin lavaj gastric sau prin inducerea vărsăturilor, cu

precauțiile obișnuite privind protecția căilor respiratorii. Este indicată terapia de susținere generală, care să includă monitorizarea frecvență a semnelor vitale și observația atentă. Zonisamida are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mare și, prin urmare, efectele sale pot fi persistente. Cu toate că nu a fost studiată în mod oficial ca tratament al supradozajului, hemodializa a redus concentrațiile plasmatică de zonisamidă la un pacient cu funcție renală diminuată și poate fi luată în considerare ca tratament al supradozajului, dacă există indicație clinică în acest sens.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

Mecanism de acțiune

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

Efecte farmacodinamice

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

Eficacitate și siguranță clinică

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

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

Rezultatele principale ale acestui studiu sunt prezentate în acest tabel:

Tabelul 6 Rezultatele privind eficacitatea pentru Studiul 310 privind monoterapia

	Zonisamidă	Carbamazepină		
n (Populația IDT)	281	300		
Șase luni fără crize epileptice			Dif.	$\hat{I}_{95\%}$
Populația PP*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% ; 3,1%
Populația IDT	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% ; 1,4%
≤ 4 crize epileptice pe parcursul perioadei inițiale de 3 luni	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% ; 3,7%
> 4 crize epileptice pe parcursul perioadei inițiale de 3 luni	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% ; 5,6%
Perioada de 12 luni fără crize epileptice				
Populația PP	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2% ; 1,5%
Populația IDT	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1% ; 0,7%
≤ 4 crize epileptice pe parcursul perioadei inițiale de 3 luni	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% ; 1,3%
> 4 crize epileptice pe parcursul perioadei inițiale de 3 luni	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% ; 17,4%
Subtipul crizelor epileptice (populația PP fără crize epileptice timp de 6 luni)				
Toate parțiale	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% ; 0,0%
Parțiale simple	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% ; 14,7%
Parțiale complexe	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% ; -5,9%
Toate tonico-clonice generalizate	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% ; 6,0%
Tonico-clonice secundare	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% ; 7,1%
Tonico-clonice generalizate	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% ; 10,5%

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

*Criteriul final principal

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

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

Copii și adolescenți

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

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

Problemele de siguranță specifice care au fost întâmpinate în cadrul studiilor la copii și adolescenți au fost: scădere a apetitului alimentar și scădere în greutate, scădere a concentrațiilor de bicarbonat, creștere a riscului de litiază renală și deshidratare. Toate aceste efecte și, în mod specific, scăderea în greutate, pot avea implicații dăunătoare pentru creștere și dezvoltare și pot duce la deteriorarea stării generale de sănătate. În ansamblu, datele privind efectele pe termen lung asupra creșterii și dezvoltării sunt limitate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

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

Distribuție

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

Metabolizare

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

Eliminare

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

Liniaritate/Non-liniaritate

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

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

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

Grupe de pacienți cu caracteristici speciale

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

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

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

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

Zonisamida a provocat anomalii de dezvoltare la șoareci, șobolani și câini, și a avut un efect letal asupra embrionului la maimuțe, în condițiile administrării în timpul perioadei de organogeneză la doze de zonisamidă și concentrații plasmatică materne similare sau mai mici decât valorile utilizate în scop terapeutic la om.

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină
Laurilsulfat de sodiu
Ulei vegetal hidrogenat

Capsula

<Zocap 25 mg capsule>
Gelatină
Dioxid de titan (E 171)

<Zocap 50 mg capsule>

Gelatină
Oxid negru de fer (E 172)
Dioxid de titan (E 171)

< Zocap 100 mg capsule>

Gelatină
Galben de chinolină (E 104)
Eritrozină (E 127)
Dioxid de titan (E 171)

Cerneală de incipionare

Shellac (E 904)
Hidroxid de potasiu
Oxid negru de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PVDC/Al sau din PVC-Aclar/Al
Cutii cu 14, 28, 56, 84, 98 și 196 capsule.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Makpharm d.o.o.
Trnjanska cesta 37/1
10000 Zagreb, Croația

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15007/2023/01-12
15008/2023/01-12
15009/2023/01-12

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2023