

NOME FARMACO: ZONEGRAN

MESSO IN COMMERCIO NEL 2007 PREZZO DI OGGI €85,46

01.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE - [Vedi Indice].

Zonegran 25 mg capsule rigide.

02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA - [Vedi Indice].

Ogni capsula rigida di Zonegran contiene 25 mg di zonisamide. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

03.0 FORMA FARMACEUTICA - [Vedi Indice].

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

04.0 INFORMAZIONI CLINICHE - [Vedi Indice].

04.1 Indicazioni terapeutiche - [Vedi Indice].

Zonegran è indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento di pazienti adulti con crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria.

04.2 Posologia e modo di somministrazione - [Vedi Indice].

Zonegran capsule rigide è per uso orale. Adulti Zonegran deve essere aggiunto alla terapia esistente e la dose deve essere titolata in base all'effetto clinico. Dosi da 300 mg a 500 mg al giorno si sono dimostrate efficaci, sebbene alcuni pazienti, soprattutto quelli che non assumono agenti induttori del CYP3A4, possano rispondere a dosaggi inferiori. La dose giornaliera iniziale raccomandata è di 50 mg, suddivisa in due somministrazioni. Dopo una settimana è possibile aumentare la dose fino a 100 mg al giorno e successivamente la dose può essere aumentata a intervalli settimanali, con incrementi fino a 100 mg. Nei pazienti con funzione renale o epatica compromessa e nei pazienti che non assumono agenti induttori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5) deve essere preso in considerazione l'uso di intervalli di due settimane. Dopo la fase di titolazione, Zonegran può essere somministrato una o due volte al giorno. Anziani Occorre usare cautela all'inizio del trattamento nei pazienti anziani, in quanto vi sono informazioni limitate sull'uso di Zonegran in questi pazienti. I medici che prescrivono il farmaco devono tenere conto anche del profilo di sicurezza di Zonegran (vedere paragrafo 4.8). Bambini e adolescenti: La sicurezza e l'efficacia di Zonegran nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Pertanto, l'uso in questi pazienti non è raccomandato. Pazienti con compromissione della funzione renale Occorre prestare cautela nel trattamento di pazienti con funzione renale compromessa, in quanto vi sono limitate informazioni sull'uso in tali pazienti e potrebbe essere necessaria una più lenta titolazione di Zonegran. 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. Pazienti con compromissione della funzione epatica L'uso nei pazienti con compromissione della funzione epatica non è stato studiato. Pertanto, l'uso nei pazienti con grave insufficienza epatica non è raccomandato. Occorre avere cautela nel trattamento di pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata; potrebbe essere necessaria una più lenta titolazione di Zonegran. Effetto del cibo Zonegran può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). Sospensione di Zonegran Nel caso sia necessario interrompere il trattamento con Zonegran, la sospensione deve essere effettuata gradualmente. Negli studi clinici, si è fatto ricorso a riduzioni delle dosi di 100 mg a intervalli settimanali, con contemporaneo aggiustamento delle dosi degli altri farmaci antiepilettici.

04.3 Controindicazioni - [Vedi Indice].

Ipersensibilità alla zonisamide, ad uno qualsiasi degli eccipienti o ai sulfamidici.

NOME FARMACO: ZONEGRAN

MESSO IN COMMERCIO NEL 2007 PREZZO DI OGGI €85,46

04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso - [Vedi Indice].

In associazione alla terapia con Zonegran si verificano rash gravi, inclusi casi di sindrome di Stevens-Johnson. Deve essere presa in considerazione la possibilità di interrompere la somministrazione di Zonegran in pazienti che sviluppano rash di natura inspiegabile. Tutti i pazienti che sviluppano rash durante l'assunzione di Zonegran devono essere posti sotto attenta osservazione, con attenzione particolare ai pazienti a cui vengono somministrati concomitantemente agenti antiepilettici che potrebbero indurre rash cutanei indipendentemente. In accordo con la pratica clinica attuale, l'interruzione di Zonegran nei pazienti con epilessia deve essere effettuata attraverso una graduale riduzione della dose, al fine di diminuire la possibilità di crisi epilettiche al momento della sospensione. Vi sono dati insufficienti circa la sospensione delle terapie antiepilettiche concomitanti, una volta ottenuto il controllo delle crisi con Zonegran nella situazione di terapia aggiuntiva, al fine di realizzare la monoterapia con Zonegran.

Pertanto, la sospensione di agenti antiepilettici concomitanti deve essere effettuata con cautela. Zonegran è un derivato benzisossazolico, che contiene un gruppo sulfamidico. Le reazioni avverse serie su base immunitaria, associate a medicinali contenenti un gruppo sulfamidico, comprendono rash, reazione allergica e importanti alterazioni ematologiche, tra cui anemia aplastica. Sono stati segnalati casi di agranulocitosi, trombocitopenia, leucopenia, anemia aplastica, pancitopenia e leucocitosi. Vi sono informazioni inadeguate per valutare l'eventuale relazione tra dose e durata del trattamento e questi eventi. In pazienti trattati con Zonegran sono comparsi calcoli renali. Zonegran deve essere utilizzato con cautela nei pazienti che presentano fattori di rischio di nefrolitiasi, inclusa pregressa formazione di calcoli, storia familiare di nefrolitiasi e ipercalcemia. Tali pazienti possono presentare un maggiore rischio di calcolosi renale e segni e sintomi associati, quali colica renale, dolore renale o dolore al fianco. Inoltre, i pazienti che assumono altre terapie associate a nefrolitiasi possono presentare un rischio maggiore. Un aumento dell'assunzione di liquidi e della diuresi può contribuire a ridurre il rischio di formazione di calcoli, in particolar modo nei soggetti con fattori di rischio predisponenti. Zonegran deve essere utilizzato con cautela nei pazienti sottoposti a trattamento concomitante con inibitori dell'anidrasi carbonica, quali il topiramato, in quanto non vi sono dati sufficienti per escludere un'interazione farmacodinamica (vedere paragrafo 4.5). Casi di riduzione della sudorazione e innalzamento della temperatura corporea sono stati segnalati principalmente nei pazienti pediatrici.

In alcuni casi è stato diagnosticato colpo di calore che ha richiesto il trattamento ospedaliero. La maggior parte delle segnalazioni si è verificata durante periodi di caldo. 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. Occorre avere cautela nel prescrivere Zonegran con altri medicinali che predispongono i pazienti a disturbi legati al caldo; questi comprendono inibitori dell'anidrasi carbonica e medicinali con attività anticolinergica. Nei pazienti che assumono Zonegran e che sviluppano segni e sintomi clinici di pancreatite, si raccomanda di tenere sotto osservazione i livelli di lipasi e amilasi pancreatiche. Se c'è evidenza di pancreatite, in assenza di un'altra causa ovvia, si raccomanda di considerare l'interruzione di Zonegran e istituire un trattamento appropriato. Nei pazienti che assumono Zonegran nei quali si sviluppano grave dolore e/o debolezza muscolare, in presenza o assenza di febbre, si raccomanda una valutazione dei marker di danno muscolare, inclusi i livelli sierici di creatinfosfochinasi e aldolasi. In caso di innalzamento, in assenza di un'altra causa ovvia, quale trauma o crisi di grande male, si raccomanda di considerare l'interruzione di Zonegran e istituire un trattamento appropriato. Le donne in età fertile devono fare uso di contraccezione adeguata durante il trattamento con Zonegran e per un mese dopo la sua interruzione (vedere paragrafo 4.6).

I medici che sottopongono i pazienti a trattamento con Zonegran 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 situazione clinica del singolo paziente. Zonegran capsule rigide da 100 mg contiene un colorante giallo denominato giallo tramonto FCF (E110), che potrebbe causare reazioni allergiche. Esistono dati limitati provenienti da studi clinici in pazienti di peso inferiore a 40 kg. Pertanto, questi pazienti devono essere trattati con cautela. Zonegran può causare dimagrimento. Può essere considerata l'assunzione di un integratore alimentare o un maggiore apporto alimentare, se il paziente perde peso o se è sottopeso nel corso della terapia. Se si verifica un dimagrimento indesiderato cospicuo, deve essere considerata l'interruzione di Zonegran.

04.5 Interazioni - [Vedi Indice].

NOME FARMACO: ZONEGRAN

MESSO IN COMMERCIO NEL 2007 PREZZO DI OGGI €85,46

Effetto di Zonegran 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 Zonegran influisca sulla farmacocinetica di altri medicinali attraverso meccanismi mediati dal citocromo P450, come dimostrato in vivo per carbamazepina, fenitoina, etinilestradiolo e desipramina. Potenziale influenza di Zonegran su altri medicinali Farmaci antiepilettici In pazienti epilettici, la somministrazione allo steady-state di Zonegran non ha prodotto effetti farmacocinetici clinicamente rilevanti su carbamazepina, lamotrigina, fenitoina o valproato di sodio. Contraccettivi orali Negli studi clinici su soggetti sani, la somministrazione allo steady-state di Zonegran non ha influito sulle concentrazioni sieriche di etinilestradiolo o noretisterone in un contraccettivo orale combinato. Inibitori dell'anidraasi carbonica Non vi sono dati sufficienti per escludere possibili interazioni farmacodinamiche con gli inibitori dell'anidraasi carbonica, quali il topiramato. Substrati della P-gp Uno studio in vitro dimostra che la zonisamide è un debole inibitore della P-gp (MDR1) con una mol/l ed esiste il potenziale teorico che la zonisamide influisca su CI50 di 267 sulla farmacocinetica dei farmaci 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 farmaci substrati della P-gp (ad es. digossina, chinidina). Potenziali interazioni di medicinali che influiscono su Zonegran Negli studi clinici, la co-somministrazione di lamotrigina non ha avuto effetti evidenti sulla farmacocinetica della zonisamide. La combinazione di Zonegran con altri medicinali che possono portare a urolitiasi può aumentare il rischio di sviluppare calcoli renali, 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 Zonegran è aggiunto alla terapia esistente; tuttavia, possono verificarsi variazioni nelle concentrazioni di zonisamide se, in concomitanza, vengono sospesi o introdotti antiepilettici o altri medicinali induttori del CYP3A4, o se ne viene aggiustato il dosaggio; in tal caso potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di Zonegran. La rifampicina è un potente induttore del CYP3A4. Se è necessaria la co-somministrazione, il paziente deve essere posto sotto stretta osservazione e la dose di Zonegran e degli altri substrati del CYP3A4 aggiustata secondo necessità. - Inibizione del CYP3A4: Sulla base dei dati clinici, sembra che gli inibitori noti del CYP3A4, specifici e non specifici, non abbiano effetti clinicamente rilevanti sui parametri di esposizione farmacocinetica di zonisamide. La somministrazione allo steady-state di ketoconazolo (400 mg/die) o cimetidina (1200 mg/die) non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica dopo dose singola di zonisamide somministrata a soggetti sani. Pertanto, non dovrebbe essere necessaria una modificazione del dosaggio di Zonegran in caso di co-somministrazione con noti inibitori del CYP3A4.

04.6 Gravidanza e allattamento - [Vedi Indice].

Zonegran non deve essere usato 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 prescritto Zonegran, 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 di Zonegran 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 farmaci antiepilettici. I più frequentemente riportati sono labioschisi, malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neurale. Una terapia multipla con farmaci antiepilettici può essere associata ad un rischio di malformazioni congenite maggiore rispetto alla monoterapia. Le donne in età fertile devono fare uso di contraccezione adeguata durante il trattamento con Zonegran e per un mese dopo la sua interruzione. Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di Zonegran in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. 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. La zonisamide è escreta nel latte umano; la concentrazione nel latte materno è simile

NOME FARMACO: ZONEGRAN

MESSO IN COMMERCIO NEL 2007 PREZZO DI OGGI €85,46

a quella del plasma materno. Occorre decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con Zonegran. 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 Zonegran.

04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine - [Vedi Indice].

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 esercitare cautela durante attività che richiedono un elevato grado di vigilanza, ad es. la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

04.8 Effetti indesiderati - [Vedi Indice].

Zonegran è stato somministrato a oltre 1-200 pazienti in studi clinici, più di 400 dei quali hanno assunto Zonegran per almeno 1 anno. Inoltre, vi è un'ampia esperienza post-marketing con la zonisamide in Giappone dal 1989 e negli Stati Uniti dal 2000. Le reazioni avverse più comuni, negli studi controllati di terapia aggiuntiva, sono state sonnolenza, vertigini e anoressia. Le reazioni avverse associate a Zonegran, ottenute da studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing, sono riassunte nelle tabelle seguenti. La frequenza è riportata secondo lo schema seguente:

molto comune	> 1/10
comune	> 1/100 < 1/10
non comune	> 1/1-000 < 1/100
raro	> 1/10-000 < 1/1-000
molto raro	< 1/10-000 comprese segnalazioni isolate

Classificazione sistemica organica (terminologia MedDRA)	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro
Infezioni ed infestazioni			Polmonite Infezioni del tratto urinario	
Patologie del sistema emolinfopoietico				Agranulocitosi Anemia aplastica Leucocitosi Leucopenia Linfoadenopatia Pancitopenia Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia		Ipokaliemia	Acidosi metabolica
Disturbi psichiatrici	Agitazione Irritabilità Stato confusionale Depressione		Disturbo psicotico Rabbia Aggressività Ideazione suicidaria Tentativo di suicidio	Allucinazioni Insonnia

NOME FARMACO: ZONEGRAN

MESSO IN COMMERCIO NEL 2007 PREZZO DI OGGI €85,46

Patologie del sistema nervoso	Atassia Vertigini Deficit della memoria Sonnolenza	Disturbo dell'attenzione Disturbo del linguaggio	Convulsioni	Amnesia Coma Crisi di grande male Sindrome miastenica Sindrome Neurolettica Maligna
Patologie dell'occhio	Diplopia			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Dispnea Polmonite da aspirazione Disturbo respiratorio
Patologie gastrointestinali		Dolori addominali Diarrea Nausea	Vomito	Pancreatite
Patologie epatobiliari			Colecistite Colelitiasi	Danno epatocellulare

Classificazione sistemica organica (terminologia MedDRA)	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash		Anidrosi Eritema multiforme Prurito Sindrome di Stevens-Johnson
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie			Calcoli urinari Nefrolitiasi	Idronefrosi Insufficienza renale Anomalia nelle urine
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia		
Esami diagnostici		Dimagrimento		Aumento dell'acreatininfosfochinasi ematica Aumento dell'azotemia Anomalie nei test di funzionalità epatica
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura				Colpo di calore

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

04.9 Sovradosaggio - [\[Vedi Indice\]](#).

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 g/ml di zonisamide è stata registrata circa 31 ore dopo un molto elevata di 100,1 l'assunzione di Zonegran e clonazepam da parte di un paziente; il paziente è entrato in coma e ha presentato depressione respiratoria, ma ha ripreso conoscenza cinque giorni dopo e non ha avuto sequele. Trattamento Non sono disponibili antidoti specifici per il sovradosaggio di Zonegran.

NOME FARMACO: ZONEGRAN

MESSO IN COMMERCIO NEL 2007 PREZZO DI OGGI €85,46

A seguito di sospetto sovradosaggio recente, 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 essere persistenti. Sebbene non sia stata formalmente studiata per il trattamento del sovradosaggio, l'emodialisi ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di zonisamide in un paziente con ridotta funzione renale e può essere considerata come trattamento del sovradosaggio, se clinicamente indicata.

05.0 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE - [Vedi Indice].

05.1 Proprietà farmacodinamiche - [Vedi Indice].

Categoria farmacoterapeutica: Antiepilettici, Codice ATC: N03A X15 L'efficacia è stata dimostrata con Zonegran in 4 studi in doppio cieco, controllati con placebo, della durata di fino a 24 settimane, con somministrazione una o due volte al giorno. Questi studi dimostrano che la riduzione mediana della frequenza delle crisi parziali è legata alla dose di Zonegran, con efficacia sostenuta a dosaggi di 300-500 mg al giorno. L'attività anticonvulsivante di 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. 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 modulatore sull'inibizione neuronale GABA-mediata.

05.2 Proprietà farmacocinetiche - [Vedi Indice].

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 Cmax 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.

Metabolismo La zonisamide è metabolizzata principalmente tramite scissione riduttiva dell'anello benzisossazolico del farmaco progenitore da parte del CYP3A4 per formare 2.sulfamoiacetilfenolo (SMAP) e anche tramite N-acetilazione. Farmaco progenitore e SMAP possono essere inoltre glucuronidati. I metaboliti, che non sono stati rilevati nel plasma, sono privi di attività anticonvulsivante. Non vi è evidenza che 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 immodificato è attraverso le urine. La clearance renale della zonisamide immodificata è relativamente bassa (circa 3,5 ml/min); circa il 15.30% della dose è eliminata immodificata. Gruppi speciali di pazienti Nei soggetti con funzione renale compromessa, la

NOME FARMACO: ZONEGRAN

MESSO IN COMMERCIO NEL 2007 PREZZO DI OGGI €85,46

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). Pazienti con funzione epatica compromessa: La farmacocinetica di zonisamide in pazienti con funzione epatica compromessa non è stata adeguatamente studiata. Anziani: Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica tra soggetti giovani (di età compresa tra 21 e 40 anni) e anziani (65.75 anni). Adolescenti (12.18 anni): Dati limitati indicano che la farmacocinetica 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. Altre caratteristiche Non è stata definita una chiara relazione dose-concentrazione-risposta per Zonegran. 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. 12 anni) e il sesso, dopo l'aggiustamento per età (gli effetti del peso corporeo, non hanno effetti apparenti sull'esposizione alla zonisamide nei pazienti epilettici, durante il dosaggio allo steady state.

05.3 Dati preclinici di sicurezza - [\[Vedi Indice\]](#).

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

06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE - [\[Vedi Indice\]](#).

06.1 Eccipienti - [\[Vedi Indice\]](#).

Contenuto della capsula: Cellulosa microcristallina Olio vegetale idrogenato Sodio laurilsolfato. Involucro della capsula: Gelatina Titanio biossido (E171) Gomma lacca Glicole propilenico Potassio idrossido Ossido di ferro nero (E172).

06.2 Incompatibilità - [\[Vedi Indice\]](#).

Non pertinente.

06.3 Periodo di validità - [\[Vedi Indice\]](#).

3 anni.

06.4 Speciali precauzioni per la conservazione - [\[Vedi Indice\]](#).

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

06.5 Natura e contenuto della confezione - [\[Vedi Indice\]](#).

Blister in PVC/PCTFE/alluminio, confezioni da 14, 28, 56 e 84 capsule rigide. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione - [\[Vedi Indice\]](#).

Nessuna istruzione particolare.

07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO - [\[Vedi Indice\]](#).

Eisai Limited 3 Shortlands Londra W6 8EE Regno Unito

NOME FARMACO: ZONEGRAN

MESSO IN COMMERCIO NEL 2007 PREZZO DI OGGI €85,46

08.0 NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO - [Vedi Indice].

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

09.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE - [Vedi Indice].

10 marzo 2005

10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO - [Vedi Indice].

{MM/AAAA} I