

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **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
	Settimana 1 + 2	Settimana 3 + 4	Settimana 5 + 6	
Monoterapia – Pazienti adulti di nuova diagnosi	100 mg/die (una volta al giorno)	200 mg/die (una volta al giorno)	300 mg/die (una volta al giorno)	300 mg al giorno (una volta al giorno). Se è necessaria una dose più elevata: aumentare ad intervalli di due settimane, con incrementi di 100 mg, fino a un massimo di 500 mg.
<b>Terapia aggiuntiva</b>	<b>Settimana 1</b>	<b>Settimana 2</b>	<b>Settimana da 3 a 5</b>	da 300 a 500 mg al giorno (una volta al giorno o divisi in due volte al giorno).
– con agenti induttori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5)	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	<b>Settimana 1 + 2</b> 50 mg/die (divisi in due dosi)	<b>Settimana 3 + 4</b> 100 mg/die (divisi in due dosi)	<b>Settimana da 5 a 10</b> 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 di età. La dose deve essere titolata in base all'effetto clinico. Gli incrementi della dose e le dosi di mantenimento raccomandati sono riportati nella Tabella 2. Alcuni pazienti, soprattutto quelli che non assumono agenti induttori del CYP3A4, possono rispondere a dosi inferiori.

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

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

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

**Nota:**

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

La sicurezza e l'efficacia 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.

Non è sempre possibile ottenere con precisione la dose calcolata con il dosaggio delle capsule di zonisamide in commercio. In questi casi si raccomanda di arrotondare la dose totale di zonisamide per eccesso o per difetto alla dose disponibile più vicina che si può ottenere con il dosaggio (25 mg, 50 mg e 100 mg) delle capsule di zonisamide in commercio.

*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 o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ai sulfamidici.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Rash di natura inspiegabile

<b>In associazione alla terapia con la zonisamide possono verificarsi rash gravi, inclusi casi di sindrome di Stevens-Johnson.</b>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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.

### Miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario

In pazienti adulti e pediatrici che hanno ricevuto zonisamide si è osservata una sindrome caratterizzata da miopia acuta associata a glaucoma ad angolo chiuso secondario. I sintomi includono insorgenza acuta di riduzione dell'acuità visiva e/o dolore oculare. Ricontri oftalmologici possono includere miopia, riduzione di profondità della camera anteriore, iperemia oculare (arrossamento) e pressione intraoculare aumentata. Questa sindrome può essere associata a versamento a livello sopraccigliare che porta a dislocamento anteriore del cristallino e dell'iride con glaucoma ad angolo chiuso secondario. I sintomi possono manifestarsi a distanza di ore o settimane dall'inizio della terapia. Il trattamento include interruzione dell'assunzione di zonisamide il più rapidamente possibile secondo il giudizio del medico e misure appropriate per ridurre la pressione intraoculare. La pressione intraoculare alta di qualsiasi eziologia, se non trattata, può portare a gravi sequele che includono la perdita permanente della vista. Zonisamide deve essere utilizzato con prudenza nel trattamento di pazienti con anamnesi di patologie dell'occhio.

### 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.

L'acidosi metabolica può portare a iperammoniemia, che è stata riportata con o senza encefalopatia durante il trattamento con zonisamide. Il rischio di iperammoniemia può essere aumentato nei pazienti che assumono contemporaneamente altri farmaci che possono causare iperammoniemia (ad esempio, valproato) o che presentano un disturbo del ciclo dell'urea sottostante o una ridotta attività mitocondriale epatica. Nei pazienti che sviluppano letargia inspiegabile o cambiamenti dello stato mentale durante il trattamento con zonisamide, si raccomanda di considerare l'encefalopatia iperammoniemica e di misurare i livelli di ammoniaca.

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

#### Colpo di calore

Casi di riduzione della sudorazione e innalzamento della temperatura corporea sono stati segnalati principalmente nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.4 Popolazione pediatrica per l'avvertenza completa).

Occorre avere cautela negli adulti, nel prescrivere la zonisamide in concomitanza con altri medicinali che predispongono i pazienti a disturbi legati al caldo; questi comprendono inibitori dell'anidrasi carbonica e medicinali con attività anticolinergica (vedere anche paragrafo 4.4 Popolazione pediatrica).

#### Pancreatite

Nei pazienti che assumono 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.

#### Rabdomioli

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 creatinfosfochinasi e aldolasi. In caso di aumento di tali parametri, in assenza di un'altra causa ovvia, quale trauma o crisi di grande male, si raccomanda di considerare l'interruzione della zonisamide e istituire un trattamento appropriato.

#### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono fare uso di contraccezione efficace durante il trattamento con la zonisamide e per un mese dopo la sua interruzione (vedere paragrafo 4.6). La zonisamide non deve essere utilizzata in donne in età fertile che non utilizzino metodi contraccettivi efficaci, tranne in casi di evidente necessità e solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio per il feto. Lo specialista deve informare le donne in età fertile dei possibili effetti di zonisamide sul feto e tali rischi devono essere discussi con la paziente in relazione ai benefici prima di iniziare il trattamento. Le donne che stanno pianificando una gravidanza devono discutere con il proprio specialista rivalutazione del trattamento

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

#### Peso corporeo

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

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

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

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

Casi di 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'anidraasi carbonica quali topiramato e acetazolamide (vedere paragrafo 4.5).

#### *Calcoli renali*

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

Alcuni pazienti, particolarmente quelli con predisposizione a nefrolitiasi, possono presentare un rischio maggiore di calcolosi renale e di segni e sintomi correlati, quali colica renale, dolore renale o dolore al fianco. La nefrolitiasi può causare danni renali cronici. I fattori di rischio di nefrolitiasi includono pregressa formazione di calcoli, storia familiare di nefrolitiasi e ipercalciuria. Nessuno di tali fattori di rischio può essere un predittore affidabile dell'esordio di calcolosi durante il trattamento con zonisamide. L'aumento dell'assunzione di liquidi e dell'escrezione urinaria 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 aminotransferasi (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 pediatriche e adolescenti, la percentuale di pazienti con compromissione cognitiva è stata numericamente maggiore nel gruppo zonisamide, rispetto al gruppo placebo.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) per capsula, cioè essenzialmente “senza sodio”.

#### **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'anidraasi carbonica*

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

La zonisamide non deve essere usata come farmaco concomitante nei pazienti pediatriche, con altri inibitori dell'anidraasi carbonica quali topiramato e acetazolamide (vedere paragrafo 4.4: Popolazione pediatrica).

###### *Substrati della P-gp*

Uno studio *in vitro* dimostra che 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-acetiltransferasi 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 un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con la zonisamide e per un mese dopo la sua interruzione.

La zonisamide non deve essere utilizzata in donne in età fertile che non utilizzino metodi contraccettivi efficaci, tranne in casi di evidente necessità e solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio per il feto.

Lo specialista deve informare le donne in età fertile trattate con la zonisamide. Le donne che stanno pianificando una gravidanza devono discutere con il proprio specialista la rivalutazione del trattamento con la zonisamide e prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche. Come tutti i farmaci antiepilettici, l'interruzione improvvisa di zonisamide deve essere evitata poiché potrebbe scatenare crisi convulsive improvvise con gravi conseguenze per la donna e per il nascituro. Il rischio di difetti alla nascita è aumentato di un fattore 2–3 nella progenie di madri trattate con medicinali antiepilettici. I difetti più frequentemente riportati sono labbro leporino, malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neurale. La terapia con multipli medicinali antiepilettici può essere associata a un rischio più elevato di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia.

#### Gravidanza

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

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

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

#### Allattamento

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**

<b>Classificazione per sistemi e organi (terminologia MedDRA)</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Molto raro</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>			Polmonite Infezioni del tratto urinario	

<b>Classificazione per sistemi e organi</b> (terminologia MedDRA)	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Molto raro</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		Ecchimosi		Agranulocitosi Anemia aplastica Leucocitosi Leucopenia Linfoadenopatia Pancitopenia Trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>		Ipersensibilità		Sindrome di ipersensibilità da farmaci Rash da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Anoressia		Ipokaliemia	Acidosi metabolica Acidosi renale tubulare
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Agitazione Irritabilità Stato confusionale Depressione	Labilità affettiva Ansia Insonnia Disturbo psicotico	Rabbia Aggressività Ideazione suicidaria Tentativo di suicidio	Allucinazioni
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	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
<b>Patologie dell'occhio</b>	Diplopia			Glaucoma ad angolo chiuso Dolore oculare Miopia Visione offuscata Acuità visiva ridotta
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>				Dispnea Polmonite da aspirazione Disturbo respiratorio Polmonite da ipersensibilità

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

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

<sup>†</sup> 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'anidrasi 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**

	<b>Zonisamide</b>	<b>Carbamazepina</b>		
n (popolazione ITT)	281	300		
<b>Libertà dalle crisi per sei mesi</b>			Diff	IC <sub>95%</sub>
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%
<b>Libertà dalle crisi per dodici mesi</b>				
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%
<b>Sottotipo di crisi (libertà da crisi per 6 mesi-popolazione PP)</b>				
Tutte parziali	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2%; 0,0%
Parziali semplici	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0%; 14,7%
Parziali complesse	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3%; -5,9%
Tutte tonico-cloniche generalizzate	78,9%	81,6%	-2,8	-11,5%; 6,0%
Tonico-cloniche secondarie	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4%; 7,1%
Tonico-cloniche generalizzate	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1%; 10,5%

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

\*Endpoint primario

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

Negli adulti, l'efficacia è stata dimostrata con 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-sulfamoilacetilfenolo (SMAP) e anche tramite N-acetilazione. Farmaco progenitore e SMAP possono essere inoltre glucuronidati. I metaboliti, che non sono stati rilevati nel plasma, sono privi di attività anticonvulsivante. Non vi è evidenza che 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.

### 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 ( $\geq 12$  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 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.

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 reputate 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 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 reputati 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**

36 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 × 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 × 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 Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

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

### Zonisamide Mylan 25 mg capsule rigide

EU/1/16/1093/001  
EU/1/16/1093/002  
EU/1/16/1093/003  
EU/1/16/1093/004

### Zonisamide Mylan 50 mg capsule rigide

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

### Zonisamide Mylan 100 mg capsule rigide

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: 31 marzo 2016  
Data del rinnovo più recente: 1 dicembre 2020

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

Noucor Health, 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 degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, 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 (MAH) deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea 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 a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **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 × 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 Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

**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

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**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 Pharmaceuticals Limited

**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 × 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 Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

**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

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**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 Pharmaceuticals Limited

**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 × 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 Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

**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

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**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 Pharmaceuticals Limited

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## 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.**

L'uso di ZONISAMIDE MYLAN può causare livelli elevati di ammoniaca nel sangue, che potrebbero portare a cambiamenti della funzione cerebrale, soprattutto se sta assumendo anche altri medicinali che possono aumentare i livelli di ammoniaca (ad esempio, valproato), ha un disturbo genetico che causa l'accumulo di una quantità eccessiva di ammoniaca nel corpo (disturbo del ciclo dell'urea) o ha problemi al fegato. Informi immediatamente il medico se avverte sonnolenza o disorientamento insoliti.

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 disturbi all'occhio, come il glaucoma.
- 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.
- è in gravidanza o potrebbe iniziarne una (vedere la sezione “Fertilità, gravidanza e allattamento” per ulteriori informazioni).

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

### **Bambini e adolescent**

Parli con il medico dei rischi seguenti:

#### Prevenzione dell'accaldamento e della disidratazione nei bambini

ZONISAMIDE MYLAN può ridurre i livelli di sudorazione di suo figlio e portare ad accaldamento 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'anidraasi 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, allattamento e fertilità**

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 o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Non interrompa il trattamento senza averne parlato con il 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.

Uno studio ha mostrato che i bambini nati da madri che hanno utilizzato zonisamide durante la gravidanza erano più piccoli rispetto a quanto atteso per la loro età alla nascita rispetto a bambini nati da madri trattate con lamotrigina in monoterapia. Si accerti di essere pienamente consapevole dei rischi e dei benefici dell'uso di zonisamide per il trattamento dell'epilessia durante la gravidanza.

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

Non vi sono dati clinici disponibili sugli effetti di zonisamide sulla fertilità nell'uomo. Gli studi negli animali hanno mostrato cambiamenti dei parametri per la fertilità.

### **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.

### **Zonisamide Mylan contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per capsula, cioè essenzialmente “senza sodio”.

## **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 raccomandata 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 raccomandata giornaliera 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 raccomandata giornaliera è da 6 a 8 mg per un bambino con 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 accaloramento – 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
- sviluppa problemi della vista, come dolore oculare o visione offuscata mentre prende zonisamide.

#### **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
- glaucoma, che è un blocco di fluidi nell'occhio che causa aumento della pressione nell'occhio. Si possono manifestare dolore oculare, visione offuscata o riduzione della vista, che possono essere segni di glaucoma.

### **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. Chieda 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 × 1 capsule.

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

È possibile che non tutte le confezioni siano disponibili.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

**Produttore**

Noucor Health, 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**

Viatrix Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Viatrix UAB Tel: + 370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Viatrix Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Viatrix CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország**

Viatrix Healthcare Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: + 45 28 11 69 32

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: + 31 (0)20 426 3300

**Eesti**

Viatrix OU Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Viatrix Hellas Ltd  
Τηλ: + 30 2100 100002

**Österreich**

Viatrix Austria GmbH  
Tel: + 43 1 86390

**España**

Viatrix Pharmaceuticals S.L.  
Tel: + 34 900 102 712

**Polska**

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

**France**

Viатris Santé  
Tél : + 33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel: + 385 1 23 50 599

**Ireland**

Viатris Limited  
Tel: + 353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Viатris Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**

GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: + 357 22863100

**Latvija**

Viатris SIA  
Tel: + 371 676 055 80

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viатris Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viатris OY  
Puh/Tel: + 358 20-720 9555

**Sverige**

Viатris AB  
Tel: + 46 (0) 6301900

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: + 353 18711600

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

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