

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zonisamida Mylan 25 mg cápsulas
Zonisamida Mylan 50 mg cápsulas
Zonisamida Mylan 100 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Zonisamida Mylan 25 mg cápsulas

Cada cápsula contém 25 mg de zonisamida.

Zonisamida Mylan 50 mg cápsulas

Cada cápsula contém 50 mg de zonisamida.

Zonisamida Mylan 100 mg cápsulas

Cada cápsula contém 100 mg de zonisamida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Zonisamida Mylan 25 mg cápsulas

Corpo branco opaco e tampa branca opaca com a marcação “Z 25” a preto contendo pó branco/esbranquiçado. Cada cápsula possui aprox. 14,4 mm de comprimento.

Zonisamida Mylan 50 mg cápsulas

Corpo branco opaco e tampa branca opaca com a marcação “Z 50” a vermelho contendo pó branco/esbranquiçado. Cada cápsula possui aprox. 15,8 mm de comprimento.

Zonisamida Mylan 100 mg cápsulas

Corpo branco opaco e tampa branca opaca com a marcação “Z 100” a preto contendo pó branco/esbranquiçado. Cada cápsula possui aprox. 19,3 mm de comprimento.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zonisamida Mylan é indicada como:

- monoterapia no tratamento de crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária, em doentes adultos com diagnóstico recente de epilepsia (ver secção 5.1);
- ç mais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia – adultos

Titulação da dose e manutenção

Zonisamida Mylan pode ser tomada em monoterapia ou adicionada à terapêutica preexistente, em adultos. A dose deve ser titulada de acordo com o efeito clínico. A Tabela 1 indica as doses recomendadas durante as fases de titulação e de manutenção. Alguns doentes, especialmente os que não estejam a tomar agentes indutores do CYP3A4, podem responder a doses mais baixas.

Suspensão do tratamento

Quando for necessário suspender o tratamento com Zonisamida Mylan, este deve ser retirado de forma gradual (ver secção 4.4). Em estudos clínicos, com doentes adultos, foram utilizadas reduções na dose de 100 mg em intervalos semanais com o ajuste concomitante nas doses dos outros medicamentos antiepiléticos (quando necessário).

Tabela 1. Adultos – titulação da dose e regime de manutenção recomendados

Regime de tratamento	Fase de titulação			Dose Habitual de Manutenção
	Semanas 1 + 2	Semanas 3 + 4	Semanas 5 + 6	
Monoterapia – Doentes adultos com diagnóstico recente	100 mg/dia (uma vez ao dia)	200 mg /dia (uma vez ao dia)	300 mg / dia (uma vez ao dia)	300 mg por dia (uma vez ao dia). Caso seja necessária uma dose mais elevada aumentar em intervalos de duas semanas em incrementos de 100 mg até ao máximo de 500 mg.
Terapêutica adjuvante	Semana 1	Semana 2	Semanas 3 a 5	300 a 500 mg por dia (uma vez ao dia ou em duas doses divididas).
– com agentes indutores do CYP3A4 (ver secção 4.5)	50 mg / dia (em duas doses divididas)	100 mg / dia (em duas doses divididas)	Aumentar em intervalos semanais em incrementos de 100 mg	
– sem agentes indutores do CYP3A4 ou na presença de compromisso renal ou hepático	Semanas 1 + 2 50 mg / dia (em duas doses divididas)	Semanas 3 + 4 100 mg / dia (em duas doses divididas)	Semana 5 a 10 Aumentar em intervalos de duas semanas em incrementos de até 100 mg	

Recomendações gerais de dosagem para Zonisamida Mylan em populações especiais de doentes

População pediátrica (com 6 anos de idade ou mais)

Aumento gradual da dose e manutenção

Zonisamida Mylan deve ser adicionada à terapêutica existente para doentes pediátricos com 6 anos de idade ou mais. A dose deve ser titulada com base no efeito clínico. As doses recomendadas para o aumento gradual e manutenção encontram-se na Tabela 2. Alguns doentes, especialmente aqueles que não estão a tomar agentes indutores do CYP3A4, podem responder a doses mais baixas.

Os médicos devem chamar a atenção dos doentes pediátricos e dos seus pais/prestadores de cuidados para a Caixa de Alerta do Doente (no folheto informativo) sobre a prevenção de golpes de calor (ver secção 4.4 População pediátrica).

Tabela 2. População pediátrica (com 6 anos de idade ou mais) – posologia recomendada para os regimes de aumento gradual da dose e manutenção

Regime de tratamento	Fase de titulação		Dose de manutenção habitual	
	Semana 1	Semanas 2 a 8	Doentes com 20 a 55 kga de peso	Doentes com > 55 kg de peso
– com agentes indutores do CYP3A4 (ver secção 4.5)	1 mg/kg/dia (uma vez por dia)	Aumento em intervalos semanais em incrementos de 1 mg/kg	6 a 8 mg/kg/dia (uma vez por dia)	300 – 500 mg/dia (uma vez por dia)
– sem agentes indutores do CYP3A4	Semana 1 + 2	Semanas ≥ 3	6 a 8 mg/kg/dia (uma vez por dia)	300 – 500 mg/dia (uma vez por dia)
	1 mg/kg/dia (uma vez por dia)	Aumento em intervalos de 2 em 2 semanas em incrementos de 1 mg/kg		

Nota:

- a. Para assegurar que se mantém uma dose terapêutica, deve monitorizar-se o peso da criança e a dose deve ser revista já que ocorrem alterações do peso até a um peso de 55 kg. O regime da dose é de 6 – 8 mg/kg/dia até uma dose máxima de 500 mg/dia.

A segurança e eficácia de zonisamida em crianças com menos de 6 anos de idade ou com menos de 20 kg não foram ainda estabelecidas.

Os dados de estudos clínicos em doentes com um peso corporal inferior a 20 kg são limitados. Assim, as crianças com 6 anos de idade ou mais e com um peso corporal inferior a 20 kg devem ser tratadas com precaução.

Nem sempre é possível atingir com precisão a dose calculada com as dosagens das cápsulas de zonisamida disponíveis no mercado. Por conseguinte, nestes casos recomenda-se que a dose total de zonisamida seja arredondada para cima ou para baixo até se atingir a dose disponível mais próxima das dosagens das cápsulas de zonisamida disponíveis no mercado (25 mg, 50 mg e 100 mg).

Suspensão do tratamento

Quando se pretende descontinuar o tratamento com zonisamida, tal deve ser feito gradualmente (ver secção 4.4). Em estudos clínicos com doentes pediátricos, a titulação decrescente foi completada com reduções da dose em intervalos semanais, com incrementos de cerca de 2 mg/kg (i.e. de acordo com o esquema da Tabela 3).

Tabela 3: População pediátrica (6 anos de idade ou mais) – esquema de titulação decrescente da dose

Peso	Diminuir em intervalos semanais com incrementos de:
20 – 28 kg	25 a 50 mg / dia*
29 – 41 kg	50 a 75 mg / dia*
42 – 55 kg	100 mg / dia*
> 55 kg	100 mg / dia*

Nota:

* Todas as doses são uma vez por dia.

Idosos

Deve usar-se precaução no início do tratamento em doentes idosos uma vez que a informação existente sobre a utilização de zonisamida nestes doentes é limitada. Os médicos prescritores devem também levar em consideração o perfil de segurança da zonisamida (ver secção 4.8).

Compromisso renal

É necessário usar de precaução no tratamento de doentes com compromisso renal, uma vez que a informação existente relativamente à sua utilização nestes doentes é limitada, podendo ser necessária uma titulação mais lenta de Zonisamida Mylan. Uma vez que a zonisamida e os seus metabolitos são excretados por via renal, o fármaco deve ser interrompido em doentes que desenvolvam falência renal aguda ou naqueles em que se observe um aumento continuado e clinicamente significativo na creatinina sérica.

Em indivíduos com compromisso renal, a depuração renal de doses únicas de zonisamida demonstrou estar positivamente correlacionada com a depuração da creatinina. A AUC plasmática da zonisamida estava aumentada em 35% em indivíduos com depuração de creatinina < 20 ml/min.

Compromisso hepático

A utilização em doentes com compromisso hepático não foi ainda estudada. Deste modo, a utilização em doentes com compromisso hepático significativo não é recomendada. Deve usar-se de precaução no tratamento de doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, podendo ser necessária uma titulação mais lenta de Zonisamida Mylan.

Modo de administração

As cápsulas de Zonisamida Mylan destinam-se a ser utilizadas por via oral.

Efeito dos alimentos

Zonisamida Mylan pode ser tomado independentemente das refeições (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou às sulfonamidas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Erupção cutânea não-explicada

Ocorrem casos graves de erupção cutânea associados à terapêutica com Zonisamida Mylan, incluindo casos de síndrome de Stevens-Johnson.

Deve ser considerada a interrupção do tratamento com zonisamida em doentes que desenvolvam erupção cutânea sem qualquer outra explicação aparente. Todos os doentes que desenvolvam erupção cutânea durante a terapêutica com zonisamida devem ser monitorizados de perto, com um cuidado especial para os que estiverem a receber medicação antiepilética concomitante que possa, de forma independente, induzir o aparecimento de erupção cutânea.

Crises durante a suspensão

De acordo com a prática clínica corrente, a suspensão de zonisamida em doentes epiléticos deve ser realizada através da redução gradual da dose, por forma a reduzir a possibilidade de ocorrência de crises durante a retirada do fármaco.

Não existem dados suficientes relativamente à retirada de medicamentos antiepiléticos concomitantes uma vez atingido o controlo das crises com zonisamida na situação de terapêutica coadjuvante, por

forma a obter uma monoterapia com zonisamida. Deste modo, a retirada de medicamentos antiepiléticos concomitantemente administrados deve ser realizada com precaução.

Reações à sulfonamida

A zonisamida é um derivado do benzisoxazol que contém um grupo sulfonamida. Reações adversas graves de base imunológica que são associadas a medicamentos contendo um grupo sulfonamida incluem erupção cutânea, reações alérgicas e graves perturbações hematológicas incluindo anemia aplástica, as quais, em casos muito raros, podem ser fatais.

Foram notificados casos de agranulocitose, trombocitopenia, leucopenia, anemia aplástica, pancitopenia e leucocitose. Não existe informação adequada para avaliar a relação, caso exista, entre a dose e a duração do tratamento e estes episódios.

Miopia aguda e glaucoma secundário de ângulo fechado

Foi notificada uma síndrome que consiste em miopia aguda associada a glaucoma secundário de ângulo fechado em doentes adultos e pediátricos a receberem zonisamida. Os sintomas incluem um aparecimento agudo de diminuição da acuidade visual e/ou dor ocular. Os achados oftalmológicos podem incluir miopia, atalampia, hiperemia (vermelhidão) ocular e aumento da pressão intraocular. Esta síndrome pode estar associada a efusão supraciliar resultando em deslocamento anterior do cristalino e da íris, com glaucoma secundário de ângulo fechado. Os sintomas podem ocorrer no período de umas horas a semanas após o início da terapêutica. O tratamento inclui a descontinuação da zonisamida, o mais rapidamente possível, de acordo com o critério do médico assistente, e medidas apropriadas para reduzir a pressão intraocular. A elevação da pressão intraocular de qualquer etiologia, se não tratada, pode levar a sequelas graves, incluindo a perda permanente da visão. Deve proceder-se com precaução ao tratar doentes com antecedentes de afeções oculares com zonisamida.

Ideação e comportamento suicida

Foram notificados casos de ideação e comportamento suicida em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos, em várias indicações terapêuticas. Uma meta-análise de ensaios aleatorizados de medicamentos antiepiléticos, contra placebo, mostrou também um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. Não é ainda conhecido o mecanismo que explica este risco e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um aumento do risco para a zonisamida.

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de ideação e comportamento suicida, devendo ser considerada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e os prestadores de cuidados aos doentes) devem ser aconselhados a contactar o médico assim que surjam sinais de ideação e comportamento suicida.

Cálculos renais

Alguns doentes, especialmente aqueles com uma predisposição para nefrolitíase podem ter um risco aumentado para a formação de cálculos renais e para sinais e sintomas associados, tais como, cólica renal, dores renais ou dores nos flancos. A nefrolitíase pode levar a lesão renal crónica. Os fatores de risco da nefrolitíase incluem formação anterior de cálculos, antecedentes familiares de nefrolitíase e hipercaleiúria. Nenhum destes fatores de risco permite prever com confiança a formação de cálculos durante o tratamento com zonisamida. Adicionalmente, doentes a tomar outras medicações associadas a nefrolitíase podem estar sujeitos a um risco aumentado. Um aumento na ingestão de fluidos e na excreção de urina pode ajudar a reduzir o risco de formação de cálculos, particularmente nos doentes que apresentem fatores de risco nesse sentido.

Acidose metabólica

O tratamento com zonisamida tem sido associado a acidose metabólica hiperclorémica, sem hiato aniônico, (ou seja, redução no bicarbonato sérico abaixo do intervalo normal de referência na ausência de alcalose respiratória crónica). Esta acidose metabólica é provocada pela perda renal de bicarbonato devido ao efeito inibitório da zonisamida sobre a anidrase carbónica. Este desequilíbrio eletrolítico foi observado com a utilização de zonisamida em ensaios clínicos controlados por placebo e na vigilância pós-comercialização. De uma forma geral, a acidose metabólica induzida pela zonisamida ocorre na fase inicial da terapêutica apesar de esta situação poder surgir em qualquer altura do tratamento. A

redução nos níveis de bicarbonato é geralmente pequena a moderada (diminuição média de aproximadamente 3,5 mEq/l com doses diárias de 300 mg em adultos). Em casos raros os doentes podem experimentar diminuições mais pronunciadas. Condições ou terapêuticas que predisõem para a acidose (tais como patologia renal, doença respiratória grave, estado de mal epilético, diarreia, cirurgia, dieta cetogénica ou medicamentos) podem ter um efeito aditivo relativamente aos efeitos de redução do bicarbonato da zonisamida.

O risco de acidose metabólica induzida pela zonisamida parece ser mais frequente e grave em doentes jovens. Deve ser realizada a avaliação e monitorização apropriadas dos níveis séricos de bicarbonato em doentes medicados com zonisamida que apresentem condições subjacentes que possam aumentar o risco de acidose, em doentes que apresentem risco aumentado de consequências adversas de acidose metabólica e em doentes com sintomas sugestivos de acidose metabólica. Caso a acidose metabólica se venha a manifestar e a persistir, deve-se ponderar a redução da dose ou a interrupção do tratamento com zonisamida (com redução progressiva na dose) uma vez que poderá desenvolver osteopenia. Caso a decisão tomada seja a de continuar a terapêutica com zonisamida, na presença de uma acidose persistente, deve ser considerado o tratamento alcalino.

Zonisamida deve ser utilizada com precaução em doentes adultos que estejam a ser tratados em simultâneo com inibidores da anidrase carbónica como, por exemplo, topiramato ou acetazolamida, uma vez não existem informações suficientes para que possa ser excluída uma interação farmacodinâmica (ver também secção 4.4 População pediátrica e secção 4.5).

Golpe de calor

Foram notificados casos de diminuição da sudorese e de temperatura corporal elevada principalmente em doentes pediátricos (ver secção 4.4 População pediátrica para obter a advertência completa). É necessária precaução em adultos quando zonisamida é receitada em conjunto com outros medicamentos que predisponham os doentes para afeções relacionadas com o calor; estes incluem inibidores da anidrase carbónica e medicamentos com atividade anticolinérgica (ver também secção 4.4 População pediátrica).

Pancreatite

Em doentes a tomar zonisamida que desenvolvam sinais clínicos e sintomas de pancreatite, recomenda-se a monitorização dos níveis de lipase pancreática e de amilase. Caso a pancreatite se manifeste, na ausência de qualquer outra causa óbvia, recomenda-se ponderar a suspensão de zonisamida e a iniciação da terapêutica apropriada.

Rabdomiólise

Em doentes a tomar zonisamida que desenvolvam situações graves de dores musculares e/ou fraqueza independentemente da presença ou da ausência de febre, recomenda-se a avaliação dos marcadores de danos musculares, incluindo os níveis séricos da creatina fosfoquinase e da aldolase. Caso estejam elevados, na ausência de outras causas óbvias tais como trauma ou crises de grande mal epilético, recomenda-se que a suspensão da terapêutica com zonisamida seja ponderada e o tratamento apropriado seja iniciado.

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar um método contraceutivo eficaz durante o tratamento com zonisamida e durante um mês após a suspensão do tratamento (ver secção 4.6). A zonisamida não poderá ser usada em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar um método contraceutivo eficaz, exceto se claramente necessário e apenas se o potencial benefício justificar o risco para o feto. Mulheres com potencial para engravidar deverão procurar aconselhamento por parte de um especialista, relativamente aos possíveis efeitos da zonisamida no feto e estes riscos deverão ser discutidos com a doente, por oposição aos benefícios, antes de iniciar o tratamento. Mulheres que estejam a planear engravidar deverão consultar os seus especialistas de forma a reavaliar o tratamento com zonisamida e considerar outras opções terapêuticas. Os médicos que estejam a tratar doentes com zonisamida deverão assegurar que essas doentes estão totalmente informadas quanto à necessidade de utilizar um método contraceutivo eficaz e apropriada e devem usar

a sua percepção clínica para avaliar se os contraceptivos orais ou as doses dos componentes dos contraceptivos orais são apropriados tendo em conta a situação clínica individual dos doentes.

Peso corporal

Zonisamida pode provocar perda de peso. Pode ser ponderada a utilização de um suplemento dietético ou um aumento na ingestão alimentar caso o doente esteja a perder peso ou se encontre abaixo do peso normal enquanto estiver a tomar esta medicação. Caso ocorra uma perda substancial de peso não desejada, deve ser ponderada a interrupção de zonisamida. A perda de peso é potencialmente mais grave em crianças (ver secção 4.4 População pediátrica).

População pediátrica

As advertências e precauções mencionadas acima são também aplicáveis a doentes adolescentes e pediátricos. As advertências e precauções mencionadas abaixo são mais relevantes nos doentes adolescentes e pediátricos.

Golpe de calor e desidratação

Prevenção de golpe de calor e desidratação nas crianças

Zonisamida pode fazer com que as crianças transpirem menos e sobreaqueçam e, se a criança não for tratada, isto pode levar a lesão cerebral e morte. As crianças apresentam um maior risco, especialmente nos dias quentes.

Quando uma criança está a tomar zonisamida:

- A criança deve manter-se fresca, especialmente nos dias quentes
- A criança deve evitar fazer exercício excessivo, especialmente em dias quentes
- A criança deve beber bastante água fria
- A criança não deve tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

inibidores da anidrase carbónica (como o topiramato e a acetazolamida) e agentes anticolinérgicos (como a clomipramina, hidroxizina, difenidramina, haloperidol, imipramina e oxibutinina).

SE QUALQUER UMA DAS SEGUINTE SITUACÕES OCORRER, A CRIANÇA PRECISA DE CUIDADOS MÉDICOS URGENTES:

A pele fica muito quente com pouca ou nenhuma sudação, a criança fica confusa ou tem câibras musculares ou o batimento cardíaco ou a respiração da criança tornam-se rápidos.

- Leve a criança para um local fresco e sombrio
- Mantenha a pele da criança fresca com água
- Dê água fria à criança para beber

Foram referidos casos de redução da sudação e elevação da temperatura corporal, principalmente em doentes pediátricos. Foi diagnosticado golpe de calor com necessidade de tratamento hospitalar em alguns casos. Foi referido golpe de calor com necessidade de tratamento hospitalar que levou a morte. A maior parte dos relatos ocorreu durante períodos de tempo quente. Os médicos devem falar com os doentes e com os seus prestadores de cuidados sobre a potencial gravidade do golpe de calor, as situações nas quais poderá surgir, assim como a ação a tomar em caso de haver quaisquer sinais ou sintomas. Os doentes ou prestadores de cuidados devem ser avisados de que deverão ter o cuidado de se manterem hidratados e evitar exposição a temperaturas excessivas e a exercício físico vigoroso, dependendo do estado do doente. Os prescritores devem chamar a atenção dos doentes pediátricos e dos seus pais/prestadores de cuidados para os conselhos no folheto informativo sobre a prevenção do golpe de calor e sobreaquecimento nas crianças, conforme descrito. No caso de sinais ou sintomas de desidratação, oligohidrose ou temperatura corporal elevada, deve considerar-se a descontinuação de zonisamida.

Zonisamida não deve ser utilizada como co-medicação em doentes pediátricos com outros medicamentos que predisõem os doentes a distúrbios relacionados com o calor; estes incluem inibidores da anidrase carbónica e medicamentos com atividade anticolinérgica.

Peso corporal

A perda de peso, com a conseqüente deterioração do estado geral e o incumprimento da toma de medicação antiepiléptica, foi relacionada com um desfecho fatal (ver secção 4.8). Zonisamida não é recomendada em doentes pediátricos com baixo peso (definição de acordo com as categorias do IMC ajustado em função da idade da OMS) ou com diminuição do apetite.

A incidência de diminuição do peso corporal é consistente em todos os grupos etários (ver secção 4.8); contudo, dada a gravidade potencial da perda de peso em crianças, o peso deve ser monitorizado nesta população. Deve considerar-se um suplemento alimentar ou o aumento da ingestão de alimentos se o doente não ganhar peso de acordo com as tabelas de crescimento, caso contrário deve descontinuar-se zonisamida.

Os dados de estudos clínicos em doentes com um peso corporal inferior a 20 kg são limitados. Como tal, as crianças com 6 anos de idade ou mais, com um peso corporal inferior a 20 kg devem ser tratadas com precaução. Desconhece-se o efeito a longo prazo da perda de peso no crescimento e desenvolvimento na população pediátrica.

Acidose metabólica

O risco de acidose metabólica induzida pela zonisamida parece ser mais frequente e grave nos doentes pediátricos e adolescentes. Deve efetuar-se uma avaliação e monitorização apropriadas dos níveis séricos de bicarbonato nesta população (ver secção 4.4 – Acidose metabólica para obter a advertência completa; ver secção 4.8 para ver a incidência de bicarbonato baixo). Desconhece-se o efeito a longo prazo dos níveis baixos de bicarbonato no crescimento e desenvolvimento.

Zonisamida não deve ser utilizado como co-medicação nos doentes pediátricos com outros inibidores da anidrase carbónica, tais como o topiramato e a acetazolamida (ver secção 4.5).

Cálculos renais

Ocorreram cálculos renais em doentes pediátricos (ver secção 4.4. Cálculos renais para obter a advertência completa). Alguns doentes, em especial aqueles com uma predisposição para nefrolitíase, podem ter um risco aumentado de formação de cálculos renais e de sinais e sintomas associados, tais como cólica renal, dor renal ou dores nos flancos. A nefrolitíase pode levar a lesão renal crónica. Os fatores de risco de nefrolitíase incluem formação anterior de cálculos, antecedentes familiares de nefrolitíase e de hipercaleiúria. Nenhum destes fatores de risco pode prever com fiabilidade a formação de cálculos durante o tratamento com zonisamida.

O aumento da ingestão de líquidos e do débito urinário pode ajudar a reduzir o risco de formação de cálculos, em particular naqueles com fatores de risco que predisõem para tal. Deve efetuar-se monitorização por ecografia renal de acordo com o critério do médico. No caso de se detetarem cálculos renais, deve descontinuar-se zonisamida.

Disfunção hepática

Ocorreram níveis elevados dos parâmetros hepatobiliares, tais como a alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama-glutamyltransferase (GGT) e bilirrubina em doentes pediátricos e adolescentes, sem qualquer padrão consistente nas observações dos valores acima do limite superior normal. Contudo, no caso de se suspeitar de um acontecimento hepático, deve avaliar-se a função hepática e considerar a descontinuação de zonisamida.

Cognição

A alteração cognitiva em doentes afetados por epilepsia foi associada à patologia subjacente e/ou à administração de tratamento antiepiléptico. Num estudo de zonisamida controlado com placebo, conduzido em doentes pediátricos e adolescentes, a proporção de doentes com cognição alterada foi numericamente superior no grupo da zonisamida, em comparação com o grupo do placebo.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de zonisamida nas enzimas do citocromo P450

Estudos *in vitro* utilizando microsomas hepáticos humanos demonstraram pouca ou nenhuma inibição (< 25%) das isoenzimas do citocromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4 para níveis de zonisamida superiores em aproximadamente duas vezes ou mais relativamente às concentrações séricas clinicamente relevantes de zonisamida livre. Deste modo, não é de esperar que zonisamida afete a farmacocinética de outros medicamentos por intermédio de mecanismos mediados pelo citocromo P450, tal como demonstrado *in vivo* para a carbamazepina, fenitoína, etinilestradiol e desipramina.

Potencial da zonisamida para afetar outros medicamentos

Medicamentos antiepiléticos

Em doentes epiléticos, a dosagem estabilizada com zonisamida não resultou em qualquer efeito farmacocinético clinicamente relevante sobre a carbamazepina, a lamotrigina, a fenitoína ou o valproato de sódio.

Contraceptivos orais

Em estudos clínicos com voluntárias saudáveis, a dosagem estabilizada com zonisamida não afetou as concentrações séricas de etinilestradiol ou noretisterona num contraceptivo oral combinado.

Inibidores da anidrase carbónica

Zonisamida deve ser utilizada com precaução em doentes adultos que estejam a ser tratados simultaneamente com inibidores da anidrase carbónica, tais como o topiramato e a acetazolamida, uma vez que não existem informações suficientes para que possa ser excluída uma eventual interação farmacodinâmica (ver secção 4.4).

Zonisamida não deve ser utilizada como co-medicação em doentes pediátricos com outros inibidores da anidrase carbónica, tais como o topiramato e a acetazolamida (ver secção 4.4 População pediátrica).

Substratos da glicoproteína-P (P-gp)

Um estudo *in vitro* demonstrou que a zonisamida é um inibidor fraco da P-gp (MDR1) com um IC₅₀ de 267 µmol/l e que existe teoricamente a possibilidade de a zonisamida afetar a farmacocinética de substâncias que sejam substratos da P-gp. Aconselha-se cuidado no início e na descontinuação da terapêutica com zonisamida bem como na alteração da sua dose em doentes que estejam também a ser tratados com medicamentos que sejam substratos da P-gp (por ex., digoxina, quinidina).

Potenciais interações medicamentosas que afetem zonisamida

Em estudos clínicos a co-administração de lamotrigina não aparentou ter qualquer efeito na farmacocinética da zonisamida. A conjugação de zonisamida com outros medicamentos suscetíveis de provocar urolitíase pode potenciar o risco de desenvolvimento de cálculos renais devendo, deste modo, a administração concomitante destes medicamentos ser evitada.

A zonisamida é parcialmente metabolizada pelo CYP3A4 (clivagem redutora) e também pelas N-acetiltransferases e conjugação com o ácido glucurónico. Deste modo, substâncias que podem induzir ou inibir estas enzimas podem afetar a farmacocinética da zonisamida:

- Indução enzimática: A exposição a zonisamida é mais baixa em doentes epiléticos a receber agentes indutores do CYP3A4 como a fenitoína, a carbamazepina e a fenobarbitona. É pouco provável que estes efeitos tenham significado clínico quando zonisamida é adicionada a uma terapêutica preexistente. No entanto, podem ocorrer alterações nas concentrações de zonisamida caso um antiepilético concomitante ou qualquer outro medicamento indutor do CYP3A4 seja retirado, introduzido ou tenha a sua dose alterada podendo a dose de zonisamida necessitar de ser ajustada. A rifampicina é um potente indutor do CYP3A4. Caso seja necessária a co-administração, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado e a dose de zonisamida e de outros substratos do CYP3A4 ajustada, conforme necessário.

- Inibição do CYP3A4: Com base em informações clínicas, inibidores específicos e não-específicos conhecidos do CYP3A4 não parecem ter qualquer efeito clinicamente relevante nos parâmetros de exposição farmacocinética da zonisamida. A dosagem em estado estacionário com cetoconazol (400 mg/dia) ou cimetidina (1200 mg/dia) não demonstrou qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética de uma dose única de zonisamida administrada a voluntários saudáveis. Deste modo, não devem ser necessárias modificações na dosagem de zonisamida quando esta é co-administrada com inibidores conhecidos do CYP3A4.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com zonisamida e durante um mês após a suspensão do tratamento.

A zonisamida não poderá ser usada em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar um método contraceptivo eficaz, a menos que seja claramente necessário e apenas se o potencial benefício justificar o risco para o feto.

Mulheres tratadas com zonisamida com potencial para engravidar deverão procurar aconselhamento médico por parte de um especialista. Mulheres que estejam a planear engravidar deverão consultar os seus especialistas de forma a reavaliar o tratamento com zonisamida e considerar outras opções terapêuticas. Tal como acontece com todos os medicamentos antiepiléticos, deverá ser evitada a descontinuação súbita da zonisamida, pois poderá levar a crises epiléticas novas, que podem ter consequências graves para a mulher e para o feto. O risco de malformações congénitas encontra-se aumentado por um fator de 2 a 3 na descendência de mães tratadas com um medicamento antiepilético. As malformações notificadas com maior frequência são lábio leporino, malformações cardiovasculares e defeito do tubo neural. A politerapia antiepilética pode ser associada a um risco mais elevado de malformações congénitas quando comparada com a monoterapia.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de zonisamida em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Os dados de um estudo de registo sugerem um aumento na proporção de bebés nascidos com baixo peso no nascimento (BPN), pré-termo, ou pequenos para a sua idade gestacional (PIG). Estes aumentos são de 5% a 8% para BPN, de 8% a 10% para nascimento pré-termo e de 7% a 12% para PIG, todos em comparação com mães tratadas com monoterapêutica com lamotrigina.

A zonisamida não poderá ser usada durante a gravidez, a menos que seja claramente necessário e apenas se o potencial benefício justificar o risco para o feto. Se for prescrita zonisamida durante a gravidez, as doentes deverão estar totalmente informadas sobre os potenciais danos no feto e deverão usar a dose mínima eficaz, juntamente com uma monitorização cuidadosa.

Amamentação

A zonisamida é excretada no leite humano; a concentração no leite é semelhante à do plasma materno. Deve ser tomada a decisão de suspender o aleitamento ou suspender/excluir a terapêutica com zonisamida. Devido ao prolongado tempo de retenção corporal da zonisamida, o aleitamento não poderá ser reiniciado até um mês após o final da terapêutica com zonisamida.

Fertilidade

Não existem dados clínicos disponíveis sobre os efeitos de zonisamida na fertilidade humana. Estudos efetuados em animais demonstraram haver alterações nos parâmetros da fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, tendo em conta que alguns doentes podem experimentar sonolência ou dificuldade em concentrar-se, particularmente no início do tratamento ou após um aumento da dose, os doentes devem ser aconselhados a ter cuidado durante atividades que requeiram um elevado grau de atenção, por exemplo, condução ou utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A zonisamida foi administrada a mais de 1.200 doentes em estudos clínicos, mais de 400 dos quais receberam zonisamida durante pelo menos 1 ano. Adicionalmente, tem havido uma extensa experiência pós-comercialização com a zonisamida no Japão desde 1989 e nos EUA desde 2000.

Deve-se notar que a zonisamida é um derivado do benzisoxazol que contém um grupo sulfonamida. Reações adversas graves de base imunológica que são associadas a medicamentos contendo um grupo sulfonamida incluem erupção cutânea, reações alérgicas e graves perturbações hematológicas incluindo anemia aplástica, as quais, em casos muito raros, podem ser fatais (ver secção 4.4).

As reações adversas mais frequentes em estudos controlados de terapêutica adjuvante foram sonolência, tonturas e anorexia. As reações adversas mais frequentes num ensaio aleatorizado, controlado, em monoterapia, comparando zonisamida com carbamazepina de libertação prolongada foram: diminuição do bicarbonato, diminuição do apetite e diminuição do peso. A incidência de níveis anormalmente baixos de bicarbonato sérico (uma diminuição para menos de 17 mEq/l e de mais de 5 mEq/l) foi de 3,8%. A incidência de diminuições pronunciadas no peso de 20% ou mais foi de 0,7%.

Lista tabelada das reações adversas

Reações adversas associadas com zonisamida obtidas a partir dos estudos clínicos e da vigilância pós-comercialização encontram-se tabeladas abaixo. As frequências encontram-se organizadas de acordo com o seguinte classificação:

Muito frequentes	$\geq 1/10$
Frequentes	$\geq 1/100, < 1/10$
Pouco frequentes	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Raras	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Muito raras	$< 1/10.000$
Desconhecido	não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Tabela 4. Reações adversas associadas com zonisamida obtidas a partir de uso combinado, ensaios clínicos e vigilância pós-comercialização

Classes de Sistemas de Órgãos (Terminologia MedDRA)	Muito frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Muito raras
Infeções e infestações			Pneumonia Infeção do trato urinário	

Classes de Sistemas de Órgãos (Terminologia MedDRA)	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Muito raras
Doenças do sangue e do sistema linfático		Equimose		Agranulocitose Anemia aplástica Leucocitose Leucopenia Linfadenopatia Pancitopenia Trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade		Síndrome de hipersensibilidade induzida por fármacos Erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia		Hipocaliémia	Acidose metabólica Acidose tubular renal
Perturbações do foro psiquiátrico	Agitação Irritabilidade Estados de confusão Depressão	Labilidade afetiva Ansiedade Insónia Disfunção psicótica	Estado colérico Agressão Ideação suicida Tentativa de suicídio	Alucinação
Doenças do sistema nervoso	Ataxia Tonturas Deterioração da memória Sonolência	Bradifrenia Perturbações na atenção Nistagmo Parestesia Disfunção da fala Tremores	Convulsões	Amnésia Coma Crise epiléptica de grande mal Síndrome miastênico Síndrome neurolético maligno Estado de mal epiléptico
Afeções oculares	Diplopia			Glaucoma de ângulo fechado Dor ocular Miopia Visão turva Acuidade visual reduzida
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				Dispneia Pneumonia de aspiração Afeção respiratória Pneumonite por hipersensibilidade

Classes de Sistemas de Órgãos (Terminologia MedDRA)	Muito frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Muito raras
Doenças gastrointestinais		Dor abdominal Obstipação Diarreia Dispepsia Náuseas	Vômitos	Pancreatite
Afeções hepatobiliares			Colecistite Colelitíase	Danos hepatocelulares
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas		Erupção cutânea Prurido Alopécia		Anidrose Eritema multiforme Síndrome de Stevens-Johnson Necrólise epidérmica tóxica
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				Rabdomiólise
Doenças renais e urinárias		Nefrolitíase	Cálculos urinários	Hidronefrose Falência renal Parâmetros urinários anormais
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga Doença do tipo gripal Pirexia Edema periférico		
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição do bicarbonato	Diminuição de peso		Aumento na creatina fosfoquinase sanguínea Aumento na creatinina sanguínea Aumento na ureia sanguínea Testes anormais de função hepática
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações				Golpe de calor

Adicionalmente, houve casos isolados de Morte Súbita Inexplicada em Doentes Epiléticos (SUDEP) a receber zonisamida.

Tabela 5. Reações adversas num ensaio aleatorizado, controlado, em monoterapia, comparando zonisamida com carbamazepina de libertação prolongada

Classes de Sistemas de Órgãos (Terminologia MedDRA[†])	Muito frequentes	Frequentes	Raras
Infeções e infestações			Infeção do trato urinário Pneumonia
Doenças do sangue e do sistema linfático			Leucopenia Trombocitopenia
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diminuição do apetite	Hipocaliémia
Perturbações do foro psiquiátrico		Agitação Depressão Insónia Instabilidade do humor Ansiedade	Estados de confusão Psicose aguda Agressão Ideação suicida Alucinação
Doenças do sistema nervoso		Ataxia Tonturas Deterioração da memória Sonolência Bradifrenia Perturbações na atenção Parestesia	Nistagmo Disfunção da fala Tremores Convulsões
Afeções oculares		Diplopia	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Afeção respiratória
Doenças gastrointestinais		Obstipação Diarreia Dispepsia Náuseas Vómitos	Dor abdominal
Afeções hepatobiliares			Colecistite aguda
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas		Erupção cutânea	Prurido Equimoses
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga Pirexia Irritabilidade	
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição do bicarbonato	Diminuição de peso Aumento na creatina-fosfoquinase sanguínea Aumento na aspartato-aminotransferase	Testes anormais de função renal

[†] MedDRA versão 13.1

Informação adicional relativamente a populações especiais

Idosos

Uma análise agrupada de dados de segurança em 95 indivíduos idosos demonstrou uma frequência de notificação de edema periférico e prurido relativamente mais elevada em comparação com a população adulta.

A revisão dos dados pós-comercialização sugere que doentes com idade igual ou superior a 65 anos referem uma frequência mais elevada do que a população em geral dos seguintes acontecimentos: Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e Síndrome de Hipersensibilidade Induzida por Fármacos (DIHS).

População pediátrica

O perfil de acontecimentos adversos de zonisamida em doentes pediátricos com 6 a 17 anos de idade, em estudos clínicos controlados com placebo, foi consistente com o perfil observado nos adultos. De entre 465 indivíduos da base de dados de segurança pediátrica (incluindo mais 67 indivíduos da fase de extensão do ensaio clínico controlado) houve 7 mortes (1,5%; 14,6/1.000 anos-pessoa): 2 casos de estado epilepticus, dos quais um esteve relacionado com perda de peso grave (10% em 3 meses) num indivíduo com baixo peso e subsequente incumprimento na toma da medicação; 1 caso de lesão da cabeça/hematoma e 4 mortes em indivíduos com défices neurológicos funcionais pré-existentes devido a várias causas (2 casos de sépsis induzida por pneumonia/falência orgânica, 1 SUDEP e 1 lesão na cabeça). Um total de 70,4% dos indivíduos pediátricos que receberam ZNS no estudo controlado ou na sua extensão sem ocultação tiveram pelo menos uma medição do bicarbonato relacionada com o tratamento abaixo de 22 mmol/l. A duração das medições baixas de bicarbonato também foi longa (mediana de 188 dias).

Uma análise dos dados de segurança combinados de 420 indivíduos pediátricos (183 indivíduos com 6 a 11 anos de idade e 237 indivíduos com 12 a 16 anos de idade, com uma duração média da exposição de aproximadamente 12 meses) demonstrou uma frequência relativamente superior de relatos de pneumonia, desidratação, diminuição da sudação, alteração dos testes da função hepática, otite média, faringite, sinusite e infeção do trato respiratório superior, tosse, epistaxe e rinite, dores abdominais, vômitos, erupção cutânea e eczema, e febre, em comparação com a população adulta (em particular em indivíduos com menos de 12 anos de idade) e uma baixa incidência de amnésia, aumento da creatinina, linfadenopatia e trombocitopenia. A incidência da diminuição do peso corporal de 10% ou mais foi de 10,7% (ver secção 4.4). Em alguns casos de diminuição do peso, houve um atraso na transição para o estadio de Tanner seguinte, assim como da maturação óssea.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Ocorreram alguns casos de sobredosagem accidental e intencional em adultos e em doentes pediátricos. Em alguns casos, a sobredosagem foi assintomática, particularmente quando se procedeu prontamente a emese ou a lavagem gástrica. Em outros casos, a sobredosagem foi seguida de sintomas como sonolência, náuseas, gastrite, nistagmo, mioclonus, coma, bradicardia, função renal reduzida, hipotensão e depressão respiratória. Foi registada uma concentração plasmática muito elevada de 100,1 µg/ml de zonisamida aproximadamente 31 horas após um doente ter ingerido uma sobredosagem com zonisamida e clonazepam. O doente entrou em estado comatoso e sofreu depressão respiratória, no entanto recuperou a consciência cinco dias depois não tendo sofrido quaisquer sequelas.

Monitorização

Não estão disponíveis antídotos específicos para a sobredosagem com zonisamida. Após a suspeita de uma sobredosagem recente, o esvaziamento do estômago através de lavagem gástrica ou a indução de

emese podem ser indicadas em conjunto com as precauções habituais para proteger as vias aéreas. Está indicada a utilização de cuidados gerais de suporte, incluindo a monitorização frequente dos sinais vitais e uma vigilância apertada. Zonisamida apresenta uma semivida de eliminação prolongada podendo assim os seus efeitos ser persistentes. Apesar de não ter sido formalmente estudada para o tratamento de sobredosagem, a hemodiálise reduziu as concentrações plasmáticas de zonisamida num doente com função renal diminuída, podendo assim ser considerada como um tratamento para a sobredosagem se clinicamente indicado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiepiléticos, outros antiepiléticos, código ATC: N03AX15

Zonisamida é um derivado do benzisoxazol. É um medicamento antiepilético com uma fraca atividade *in vitro* para a anidrase carbónica. Quimicamente, não apresenta qualquer relação com outros agentes antiepiléticos.

Mecanismo de acção

O mecanismo de ação da zonisamida não está ainda completamente elucidado, no entanto esta parece atuar sobre os canais de sódio e de cálcio sensíveis à voltagem, interrompendo, desta forma, o disparo neuronal sincronizado reduzindo assim o alastramento das descargas das crises e impedindo a atividade epilética subsequente. A zonisamida exerce também um efeito modulatório na inibição neuronal mediada pelo GABA.

Efeitos farmacodinâmicos

A atividade anticonvulsivante da zonisamida foi avaliada numa variedade de modelos, em diversas espécies com crises epiléticas induzidas ou inatas, parecendo a zonisamida agir como um antiepilético de largo espectro nestes modelos. A zonisamida previne crises máximas induzidas por eletrochoque e restringe o alastramento das crises, incluindo a propagação das crises desde o córtex até às estruturas sub-corticais para além de suprimir a atividade do foco epileptogénico. No entanto, ao contrário da fenitoína e da carbamazepina, a zonisamida atua preferencialmente nas crises que têm origem no córtex.

Eficácia e segurança clínicas

Monoterapia em crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária

A eficácia da zonisamida como monoterapia foi estabelecida numa comparação de não-inferioridade com dupla-ocultação, em grupos paralelos com a carbamazepina de libertação prolongada (PR) em 583 indivíduos adultos com crises epiléticas parciais recentemente diagnosticadas com ou sem generalização secundária de crises tónico-clónicas. Os indivíduos foram aleatoriamente atribuídos à carbamazepina e à zonisamida e receberam tratamento durante até 24 meses, dependendo da resposta. Os indivíduos foram titulados para a dose alvo inicial de 600 mg carbamazepina ou 300 mg de zonisamida. Os indivíduos que sofriam uma crise epilética eram titulados para a próxima dose alvo ou seja, 800 mg carbamazepina ou 400 mg de zonisamida. Indivíduos que experimentavam crises epiléticas adicionais eram titulados para a dose alvo máxima de 1200 mg de carbamazepina ou 500 mg de zonisamida. Indivíduos que se mantinham livres de crises epiléticas durante 26 semanas num nível de dose alvo continuavam nessa dose durante outras 26 semanas. Os principais resultados deste estudo são apresentados na tabela abaixo.

Tabela 6. Resultados de eficácia para o Estudo de Monoterapia 310

	Zonisamida	Carbamazepina		
--	------------	---------------	--	--

	Zonisamida	Carbamazepina		
n (população ITT)	281	300		
Seis meses sem crises epiléticas			Dif.	IC _{95%}
População PP*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2%; 3,1%
População ITT	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6%; 1,4%
< 4 crises durante 3 meses de linha de base	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7%; 3,7%
> 4 crises durante 3 meses de linha de base	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5%; 5,6%
Doze meses sem crises epiléticas				
População PP	67,6%	74,7%	-7,9%	-17,2%; 1,5%
população ITT	55,9%	62,3%	-7,7%	-16,1%; 0,7%
< 4 crises durante 3 meses de linha de base	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7%; 1,3%
> 4 crises durante 3 meses de linha de base	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9%; 17,4%
Subtipo de crise epilética (6 meses sem crises epiléticas – população PP)				
Totalmente parcial	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2%; 0,0%
Parcial simples	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0%; 14,7%
Parcial complexa	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3%; -5,9%
Todas as tônico-clónicas generalizadas	78,9%	81,6%	-2,8	-11,5%; 6,0%
Tônico-clónicas secundárias	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4%; 7,1%
Tônico-clónicas generalizadas	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1%; 10,5%

PP = População Por Protocolo; ITT = População com Intenção de Tratar

*Objetivo primário

Terapêutica de conjugação no tratamento de crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária em adultos

Em adultos, a eficácia de zonisamida foi demonstrada em 4 estudos com dupla-ocultação, controlados por placebo, por períodos de até 24 semanas tanto com uma como com duas dosagens diárias. Estes estudos demonstram que a redução mediana na frequência das crises epiléticas parciais está relacionada com a dose de zonisamida, mantendo uma eficácia continuada para doses de 300 – 500 mg por dia.

População pediátrica

Terapêutica adjuvante no tratamento de convulsões parciais, com ou sem generalização secundária, em doentes adolescentes e pediátricos (com 6 anos de idade ou mais)

Em doentes pediátricos (com 6 anos de idade ou mais), a eficácia foi demonstrada com zonisamida num estudo em dupla ocultação, controlado com placebo, que incluiu 207 indivíduos e com uma duração de tratamento de até 24 semanas. Observou-se uma redução de 50% ou mais na frequência de convulsões em relação ao início do tratamento e durante o período de dose estável de 12 semanas, em 50% dos indivíduos tratados com zonisamida e em 31% dos doentes a fazerem placebo.

As questões de segurança específicas encontradas nos estudos pediátricos foram: diminuição do apetite e perda de peso, diminuição dos níveis de bicarbonato, aumento do risco de cálculos renais e desidratação. Todos estes efeitos, e especificamente a perda de peso, poderão ter implicações nefastas

no crescimento e desenvolvimento e podem levar à deterioração do estado de saúde geral. No seu conjunto, os dados dos efeitos do crescimento e desenvolvimento a longo prazo são limitados.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A zonisamida é quase completamente absorvida após administração oral, atingindo geralmente concentrações séricas ou plasmáticas de pico entre 2 a 5 horas após a dosagem. O metabolismo de primeira passagem é considerado como sendo desprezível. A biodisponibilidade absoluta é estimada em cerca de 100%. A biodisponibilidade oral não é afetada pelos alimentos, apesar de as concentrações plasmáticas e séricas de pico poderem estar um pouco atrasadas.

Os valores de AUC e de C_{max} da zonisamida aumentaram de forma quase linear após uma dose única ao longo do intervalo de dose de 100 – 800 mg e após doses múltiplas ao longo do intervalo de dose de 100 – 400 mg uma vez ao dia. O aumento dos valores no estado estacionário demonstrou ser ligeiramente maior do que seria de esperar de acordo com a dose, provavelmente devido à ligação saturável da zonisamida aos eritrócitos. O estado estacionário foi atingido em 13 dias. Ocorre uma acumulação ligeiramente superior à esperada relativamente à dosagem única.

Distribuição

A zonisamida encontra-se 40 – 50% ligada a proteínas plasmáticas humanas, tendo estudos *in vitro* demonstrado que este valor permanece inalterado na presença de diversos medicamentos antiepiléticos (como sejam, fenitoína, fenobarbitona, carbamazepina e valproato de sódio). O volume de distribuição aparente é de aproximadamente 1,1 – 1,7 l/kg em adultos indicando que a zonisamida se encontra extensamente distribuída nos tecidos. A proporção eritrócitos / plasma é de aproximadamente 15 para concentrações baixas e de cerca de 3 para concentrações mais elevadas.

Biotransformação

A zonisamida é metabolizada principalmente por clivagem redutora do anel benzisoxazol do fármaco original pela CYP3A4 para formar 2-sulfamoiacetilfenol (SMAP) e também por N-acetilação. O fármaco original e o SMAP podem adicionalmente ser glucoridados. Os metabolitos, que não puderam ser detetados no plasma, são desprovidos de atividade anticonvulsivante. Não há qualquer evidência de que a zonisamida induza o seu próprio metabolismo.

Eliminação

A depuração aparente da zonisamida no estado estacionário após administração oral é de aproximadamente 0,70 l/h sendo a sua semivida de eliminação terminal de cerca de 60 horas na ausência de indutores da CYP3A4. A semivida de eliminação demonstrou ser independente da dose não sendo afetada pela administração repetida. A flutuação nas concentrações séricas ou plasmáticas ao longo de um intervalo de dosagem é baixa (< 30%). A principal via de excreção dos metabolitos da zonisamida e do fármaco original é pela urina. A depuração renal da zonisamida não-metabolizada é relativamente baixa (aproximadamente 3,5 ml/min); sendo cerca de 15 – 30% da dose eliminada na forma não-metabolizada.

Linearidade / não linearidade

A exposição ao zonisamida aumenta com o tempo até se atingir o estado estacionário em aproximadamente 8 semanas. Para o mesmo nível de dose, indivíduos com um peso corporal total mais elevado parecem ter concentrações séricas em estado estacionário mais baixas, apesar de este efeito parecer ser relativamente modesto. A idade (≥ 12 anos) e o sexo, após ajuste para efeitos do peso corporal, não exercem qualquer efeito aparente na exposição à zonisamida em doentes epiléticos durante a dosagem em estado estacionário. Não há necessidade de ajuste da dose com nenhum dos medicamentos antiepiléticos, incluindo os indutores da CYP3A4.

Relação farmacocinética-farmacodinâmica

Zonisamida reduz a frequência média de convulsões de 28 dias e esta redução é proporcional (log-linear) à concentração média de zonisamida.

Grupos especiais de doentes

Compromisso renal

A depuração renal de doses únicas de zonisamida encontrava-se positivamente correlacionada com a depuração de creatinina. A AUC plasmática da zonisamida aumentou 35% em indivíduos com depuração de creatinina < 20 ml/min (ver também secção 4.2.).

Compromisso hepático

A farmacocinética da zonisamida em doentes com compromisso da função hepática não foi adequadamente estudada.

Idosos

Não foi observada qualquer diferença clinicamente significativa na farmacocinética entre doentes jovens (com 21 – 40 anos) e idosos (65 – 75 anos).

Crianças e adolescentes (5 – 18 anos)

Dados limitados indicam que a farmacocinética em crianças e adolescentes doseados até ao estado estacionário com 1, 7 ou 12 mg/kg dia, em doses divididas, é semelhante à observada em adultos, após ajuste dos dados para o peso corporal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Observações não registadas em estudos clínicos, mas observadas no cão para níveis de exposição semelhante aos clinicamente utilizados, consistiram em alterações hepáticas (aumento de tamanho, descoloração castanho-escuro, aumento ligeiro no tamanho dos hepatócitos com corpos lamelares concêntricos no citoplasma e vacuolação citoplasmática) associadas a um metabolismo aumentado.

A zonisamida não demonstrou ser genotóxica nem possuir qualquer potencial carcinogénico.

A zonisamida provocou malformações no desenvolvimento de ratinhos, ratos e cães e demonstrou ser embriotal em macacos, quando administrada durante o período de organogénese com dosagens de zonisamida e níveis plasmáticos maternos semelhantes ou inferiores aos níveis terapêuticos humanos.

Num estudo de toxicidade oral de dose repetida em ratos jovens, com níveis de exposição similares aos que foram observados em doentes pediátricos com a dose máxima recomendada, observaram-se diminuições do peso corporal e alterações da anatomia patológica renal e dos parâmetros da patologia clínica, assim como alterações comportamentais. As alterações da anatomia patológica renal e dos parâmetros da patologia clínica foram considerados relacionados com a inibição da anidrase carbónica pela zonisamida. Os efeitos com este nível de dose foram reversíveis durante o período de recuperação. Com um nível de dose mais elevado (2 – 3 vezes superior à exposição sistémica em comparação com a exposição terapêutica) os efeitos da anatomia patológica renal foram mais graves e apenas parcialmente reversíveis. A maior parte dos efeitos adversos observados em ratos jovens foram similares aos que foram observados nos estudos de toxicidade de dose repetida com zonisamida em ratos adultos, mas observaram-se gotas de hialina tubulares renais e hiperplasia transitória nos estudos com ratos jovens apenas. Com este nível de dose mais elevado, os ratos jovens revelaram uma redução nos parâmetros de crescimento, aprendizagem e de desenvolvimento. Estes efeitos foram considerados provavelmente relacionados com a diminuição do peso corporal e exageraram os efeitos farmacológicos de zonisamida com a dose máxima tolerada.

Observou-se uma redução do número de corpos lúteos e de locais de implantação em ratos com níveis de exposição equivalente com a dose terapêutica máxima em humanos; observaram-se ciclos de óvulos irregulares e um número reduzido de fetos vivos com níveis de exposição três vezes superior.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Zonisamida Mylan 25 mg e 100 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula

Celulose, microcristalina
Laurilsulfato de sódio
Óleo vegetal hidrogenado

Invólucro da cápsula

Dióxido de titânio (E171)
Gelatina

Tinta de impressão

Goma Laca
Óxido de ferro preto (E172)
Hidróxido de potássio

Zonisamida Mylan 50 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula

Celulose, microcristalina
Laurilsulfato de sódio
Óleo vegetal hidrogenado

Invólucros da cápsula

Dióxido de titânio (E171)
Gelatina

Tinta de impressão

Goma laca
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

36 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Zonisamida Mylan 25 mg e 50 mg cápsulas

Blisters em PVC-PVdC/folha de alumínio em embalagem de cartão com 14, 28 e 56 cápsulas.
Blisters perfurados em dose unitária em PVC-PVdC/folha de alumínio em embalagem de cartão com 1 × 14 cápsulas.

Zonisamida Mylan 100 mg cápsulas

Blisters em PVC-PVdC/folha de alumínio em embalagem de cartão com 28, 56, 98 e 196 cápsulas.
Blisters perfurados em dose unitária em PVC-PVdC/folha de alumínio em embalagem de cartão com 1 × 56 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zonisamida Mylan 25 mg cápsulas

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

Zonisamida Mylan 50 mg cápsulas

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

Zonisamida Mylan 100 mg cápsulas

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 31 de março de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatório periódico de segurança**

Os requisitos para submissão dos Relatórios Periódicos de Segurança para este medicamento estão definidos na lista das datas de referência da União (lista EURD) prevista no artigo 107c(7) da Diretiva 2001/83/CE e eventuais atualizações publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá efetuar as atividades de farmacovigilância e intervenções detalhadas no Plano de Gestão do Risco (PGR) acordado apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, assim como todas as atualizações subsequentes acordadas do PGR.

Deve ser submetido um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETOS INFORMATIVOS

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zonisamida Mylan 25 mg cápsulas
zonisamida

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada cápsula contém 25 mg de zonisamida

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsulas

Blisters:

14 cápsulas

28 cápsulas

56 cápsulas

Blisters em dose unitária:

1 × 14 cápsulas

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zonisamida Mylan 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGEM *BLISTER*

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zonisamida Mylan 25 mg cápsulas
zonisamida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Mylan S.A.S.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zonisamida Mylan 50 mg cápsulas
zonisamida

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada cápsula contém 50 mg de zonisamida

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsulas

Blisters:

14 cápsulas

28 cápsulas

56 cápsulas

Blisters em dose unitária:

1 × 14 cápsulas

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zonisamida Mylan 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGEM *BLISTER*

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zonisamida Mylan 50 mg cápsulas
zonisamida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Mylan S.A.S.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zonisamida Mylan 100 mg cápsulas
zonisamida

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada cápsula contém 100 mg de zonisamida

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsulas

Blisters:

28 cápsulas

56 cápsulas

98 cápsulas

196 cápsulas

Blisters em dose unitária:

1 × 56 cápsulas

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zonisamida Mylan 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGEM *BLISTER*

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zonisamida Mylan 100 mg cápsulas
zonisamida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Mylan S.A.S.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: informação para o doente

Zonisamida Mylan 25 mg cápsulas
Zonisamida Mylan 50 mg cápsulas
Zonisamida Mylan 100 mg cápsulas
zonisamida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Zonisamida Mylan e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zonisamida Mylan
3. Como tomar Zonisamida Mylan
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Zonisamida Mylan
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zonisamida Mylan e para que é utilizado

Zonisamida Mylan contém a substância ativa zonisamida e é utilizado como medicamento antiepilético.

Zonisamida Mylan é utilizado no tratamento de crises que afetam uma parte do cérebro (crises parciais), que podem ou não ser seguidas por crises que afetam a totalidade do cérebro (generalização secundária).

Zonisamida Mylan pode ser utilizado:

- Isoladamente, para tratar crises epiléticas em adultos.
- Com outros antiepiléticos, para tratar crises epiléticas em adultos, adolescentes e crianças com 6 anos de idade ou mais.

2. O que precisa de saber antes de tomar Zonisamida Mylan

Não tome Zonisamida Mylan:

- Se tem alergia à zonisamida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6),
- tem alergia a qualquer outro medicamento do grupo das sulfonamidas. Os exemplos incluem: antibióticos do grupo das sulfonamidas, diuréticos do grupo das tiazidas e antidiabéticos do grupo das sulfonilureias.

Advertências e precauções

Zonisamida Mylan pertence a um grupo de medicamentos (sulfonamidas) que podem provocar reações alérgicas graves, erupções cutâneas graves e problemas no sangue, os quais, em casos muito raros, podem ser fatais (ver secção 4. Efeitos Secundários Possíveis).

Um pequeno número de pessoas a ser tratado com antiepiléticos como a zonisamida registou pensamentos de autoagressão ou suicídio. Se, a qualquer momento, tiver tido estes pensamentos, contacte de imediato o seu médico.

Podem ocorrer erupções cutâneas graves com a terapêutica com zonisamida, incluindo casos de síndrome de Stevens-Johnson.

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Zonisamida Mylan se:

- tiver menos de 12 anos de idade, já que poderá apresentar um maior risco de redução da sudação, golpe de calor, pneumonia e problemas hepáticos. Se tiver menos de 6 anos de idade, Zonisamida Mylan não é recomendado para si.
- for idoso, pois a sua dose de Zonisamida Mylan pode precisar de ser ajustada e pode ter uma maior probabilidade de vir a desenvolver uma reação alérgica, uma erupção cutânea grave, inchaço dos pés e pernas e comichão durante o tratamento com Zonisamida Mylan (ver secção 4 Efeitos Secundários Possíveis).
- sofrer de problemas hepáticos (no fígado), pois a sua dose de Zonisamida Mylan pode precisar de ser ajustada.
- tiver problemas nos olhos, como glaucoma.
- sofrer de problemas renais (nos rins), pois a sua dose de Zonisamida Mylan pode precisar de ser ajustada.
- tiver tido anteriormente cálculos renais (pedra nos rins), pois pode ter um risco aumentado de desenvolver mais cálculos. **Reduza o risco de desenvolver cálculos renais bebendo água em quantidade suficiente.**
- viver ou estiver de férias num local onde o tempo é quente. Zonisamida Mylan pode provocar uma redução na transpiração o que pode levar a um aumento na temperatura corporal. **Reduza o risco de sobreaquecimento bebendo água em quantidade suficiente e mantendo-se fresco.**
- tiver baixo peso ou tiver perdido muito peso pois Zonisamida Mylan pode provocar uma perda adicional de peso. Informe o seu médico pois é possível que o seu peso tenha de ser vigiado.
- estiver grávida ou possa engravidar (ver secção “gravidez, amamentação e fertilidade” para mais informações).

Se algum destes sintomas se aplicar a si, informe o seu médico antes de tomar Zonisamida Mylan.

Crianças e adolescentes

Fale com o seu médico sobre os seguintes riscos:

Prevenção de golpe de calor e desidratação nas crianças

Zonisamida Mylan pode fazer com que o seu filho transpire menos e sobreaqueça e se o seu filho não for tratado, isto pode levar a lesão cerebral e morte. As crianças apresentam um maior risco, especialmente nos dias quentes.

Quando o seu filho estiver a tomar Zonisamida Mylan:

- Mantenha o seu filho fresco, especialmente nos dias quentes
- O seu filho deve evitar fazer exercício excessivo, especialmente em dias quentes
- Dê a beber bastante água fria ao seu filho
- O seu filho não deve tomar os seguintes medicamentos:

inibidores da anidrase carbónica (como o topiramato e a acetazolamida) e agentes anticolinérgicos (como a clomipramina, hidroxizina, difenidramina, haloperidol, imipramina e oxibutinina).

Se a pele do seu filho ficar muito quente com pouca ou nenhuma sudação, ou se ficar confuso ou tiver câibras musculares, ou o batimento cardíaco ou a respiração do seu filho se tornarem rápidos:

- Leve o seu filho para um local fresco, à sombra
- Mantenha a pele do seu filho fresca com água fresca (não fria) aplicada sobre uma esponja
- Dê água fria ao seu filho para beber
- Procure ajuda médica urgente.

- Peso corporal: deve monitorizar o peso do seu filho mensalmente e consultar o seu médico assim que possível se o seu filho não estiver a ganhar suficiente peso. Zonisamida Mylan não é recomendado para crianças com baixo peso ou com pouco apetite e deve ser utilizado com precaução naqueles com menos de 20 kg.
- Nível aumentado de ácido no sangue e cálculos renais: reduza estes riscos ao assegurar que o seu filho bebe suficiente água e não está a tomar qualquer outro medicamento que possa causar cálculos renais (ver outros medicamentos). O seu médico monitorizará os níveis sanguíneos de bicarbonato do seu filho e os seus rins (ver também secção 4).

Não dê este medicamento a crianças com menos de 6 anos de idade dado não se saber se os potenciais benefícios são superiores aos riscos para este grupo etário.

Outros medicamentos e Zonisamida Mylan

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente ou possa vir a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

- Zonisamida Mylan deve ser utilizado com precaução em adultos quando tomado com medicamentos que podem provocar pedra nos rins, tais como o topiramato ou a acetazolamida. Esta combinação não é recomendada em crianças.
- Zonisamida Mylan pode provocar eventualmente um aumento nos níveis sanguíneos de medicamentos como a digoxina e a quinidina podendo, desta forma, ser necessário efetuar uma diminuição nas suas doses.
- Outros medicamentos como a fenitoína, a carbamazepina, a fenobarbitona e a rifampicina podem diminuir os seus níveis sanguíneos de Zonisamida Mylan, o que pode requerer um ajuste na sua dose de Zonisamida Mylan.

Zonisamida Mylan com alimentos e bebidas

Zonisamida Mylan pode ser tomado com ou sem alimentos.

Gravidez e amamentação e fertilidade

Se for uma mulher com potencial para engravidar, tem de utilizar uma contraceção adequada enquanto estiver a tomar e durante um mês após ter terminado Zonisamida Mylan.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Não deverá interromper o seu tratamento sem discutir o assunto com o seu médico.

Só pode tomar Zonisamida Mylan durante a gravidez caso o seu médico assim o determine. A investigação científica demonstrou um risco aumentado de malformações congénitas nas crianças de mulheres a tomar medicamentos antiepiléticos.

Um estudo mostrou que bebés nascidos de mães a tomar zonisamida durante a gravidez eram mais pequenos do que o esperado para a sua idade ao nascer, comparativamente a bebés nascidos de mães tratadas com monoterapêutica com lamotrigina. Assegure-se de que está totalmente informada sobre os riscos e os benefícios da utilização de zonisamida para a epilepsia durante a gravidez.

Não amamente durante o tempo que estiver a tomar ou durante o primeiro mês depois de ter terminado Zonisamida Mylan.

Não existem dados clínicos disponíveis sobre os efeitos da zonisamida na fertilidade humana. Estudos em animais demonstraram alterações nos parâmetros de fertilidade.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Zonisamida Mylan pode afetar a concentração, a capacidade de resposta/reacção e pode fazê-lo sentir-se com sono, particularmente no início do tratamento ou depois de um aumento na dose. Tenha especial cuidado na condução de veículos e utilização de máquinas no caso de Zonisamida Mylan o afetar desta forma.

3. Como tomar Zonisamida Mylan

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Dose recomendada em adultos:

Quando tomar Zonisamida Mylan isoladamente:

- A dose inicial é de 100 mg tomados uma vez ao dia.
- Esta poderá ser aumentada em incrementos de até 100 mg em intervalos de duas semanas.
- A dose recomendada é de 300 mg uma vez ao dia.

Quando tomar Zonisamida Mylan com outros medicamentos antiepiléticos:

- A dose inicial habitual é de 50 mg por dia divididos em duas doses iguais de 25 mg.
- Esta poderá ser aumentada em incrementos de até 100 mg em intervalos de uma ou duas semanas.
- A dose diária recomendada é entre 300 mg a 500 mg.
- Algumas pessoas respondem a doses mais baixas. A dose pode ser aumentada de forma mais lenta caso venha a experimentar efeitos secundários, se for idoso ou sofrer de problemas nos rins ou no fígado.

Utilização em crianças (com 6 a 11 anos de idade) e adolescentes (com 12 a 17 anos de idade) com pelo menos 20 kg de peso

- A dose inicial é de 1 mg por kg de peso corporal tomada uma vez por dia.
- Esta pode ser aumentada em 1 mg por kg de peso corporal em intervalos de uma a duas semanas.
- A dose diária recomendada é de 6 a 8 mg por kg de peso corporal ou 300 a 500 mg superior a 55 kg (a dose que for mais baixa) tomados uma vez por dia.

Exemplo: uma criança que pesa 25 kg deve tomar 25 mg uma vez por dia durante a primeira semana e depois aumentar a dose diária em 25 mg no início de cada semana até se atingir uma dose diária entre 150 e 200 mg.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que Zonisamida Mylan é demasiado forte ou demasiado fraco.

- As cápsulas de Zonisamida Mylan têm de ser engolidas inteiras com a ajuda de água.
- Não mastigar as cápsulas.
- Zonisamida Mylan pode ser tomado uma ou duas vezes ao dia, de acordo com a indicação do seu médico.
- Se tomar Zonisamida Mylan duas vezes ao dia, tome metade da dose diária de manhã e metade à noite.

Se tomar mais Zonisamida Mylan do que deveria

Se tomou eventualmente mais Zonisamida Mylan do que deveria, informe imediatamente o seu acompanhante (familiar ou amigo) e o seu médico ou farmacêutico, ou contacte a emergência hospitalar mais próxima, levando o medicamento consigo. É possível que venha a ficar com sono e pode vir a perder a consciência. Pode também sentir-se mal disposto, ter dores de estômago, pequenas contracções musculares, movimentos dos olhos, sentir-se a desmaiar, ter um batimento cardíaco mais lento e uma redução nas funções respiratória e renal. Não tente conduzir.

Caso se tenha esquecido de tomar Zonisamida Mylan

- Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, não se preocupe: tome a próxima dose no seu devido tempo.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Zonisamida Mylan

- Zonisamida Mylan destina-se a ser tomado como um medicamento a longo prazo. Não reduza a dose ou suspenda o medicamento a menos que seu médico assim o determine.
- Caso o seu médico lhe aconselhe a deixar de tomar Zonisamida Mylan a sua dose será gradualmente diminuída de forma a diminuir o risco de aparecimento de mais crises.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Zonisamida Mylan pertence a um grupo de medicamentos (sulfonamidas) que podem provocar reações alérgicas graves, erupções cutâneas graves e problemas no sangue, os quais, em casos muito raros, podem ser fatais.

Contacte imediatamente o seu médico se:

- tiver dificuldade em respirar, tiver a face, a língua ou os lábios inchados, ou uma erupção cutânea grave pois estes sintomas podem indicar que está a sofrer uma reação alérgica grave.
- tiver sinais de golpe de calor – temperatura corporal elevada mas com pouca ou nenhuma sudorese, batimento cardíaco e respiração rápida, câibras musculares e confusão.
- tiver pensamentos de auto-agressão ou de suicídio. Um pequeno número de pessoas que iniciaram tratamento com anti-epiléticos como o Zonisamida Mylan teve pensamentos de auto-agressão ou de suicídio.
- tiver dores musculares ou uma sensação de fraqueza, pois isto pode ser sinal de uma degradação muscular anormal que pode levar a problemas nos rins.
- sentir uma dor súbita nas costas ou no estômago, sentir dor ao urinar ou notar a presença de sangue na urina, pois isto pode ser um sinal de cálculos renais.
- desenvolver problemas de visão, tais como dor no olho ou visão turva, enquanto estiver a tomar zonisamida.

Contacte o seu médico logo que possível se:

- tiver uma erupção cutânea sem explicação aparente, pois esta pode vir a desenvolver-se numa erupção cutânea mais grave ou provocar a descamação da pele.
- se sentir anormalmente cansado ou com febre, tiver a garganta irritada, gânglios inchados ou notar que lhe aparecem marcas de contusões com facilidade pois isto pode significar que sofre de um problema no sangue.
- tiver sinais de níveis de ácido no sangue elevados – dores de cabeça, sonolência, falta de ar e perda de apetite. O seu médico pode querer observar ou tratar isto.

O seu médico pode decidir que deve interromper o tratamento com Zonisamida Mylan.

Os efeitos secundários mais frequentes de Zonisamida Mylan são ligeiros. Estes ocorrem durante o primeiro mês de tratamento e normalmente diminuem com a progressão do tratamento. Em crianças com 6 a 17 anos de idade os efeitos secundários foram consistentes com aqueles descritos abaixo com as seguintes exceções: pneumonia, desidratação, diminuição da sudorese (frequente), alteração das enzimas hepáticas (pouco frequentes), infeção do ouvido médio, dor de garganta, sinusite e infeção torácica (no peito), tosse, hemorragias nasais, nariz com corrimento, dor de estômago, vômitos, erupção na pele, eczema e febre.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- agitação, irritabilidade, confusão, depressão
- deficiente coordenação muscular, tonturas, deterioração da memória, sonolência, visão dupla

- perda de apetite, diminuição nos níveis sanguíneos de bicarbonato (uma substância que evita que o seu sangue se torne ácido)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- insónia, pensamentos estranhos ou pouco comuns, sentir-se ansioso ou emocional
- pensamento lento, perda de concentração, disfunção da fala, sensação anormal na pele (sensação de formigueiro), tremores, movimento involuntário dos olhos
- cálculos renais (pedras nos rins)
- erupções cutâneas, comichão, reações alérgicas, febre, cansaço, sintomas gripais, queda de cabelo
- equimose (uma pequena mancha na pele provocada pelo derrame de sangue a partir de vasos sanguíneos danificados)
- diminuição de peso, náuseas, indigestão, dores de estômago, diarreia (fezes moles), prisão de ventre
- inchaço dos pés e pernas.
- vômitos
- oscilações do humor
- aumento dos níveis de creatinina no sangue (um produto de degradação que os seus rins deveriam normalmente remover)
- níveis aumentados de enzimas hepáticas (do fígado) no sangue.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- estado colérico, agressão, pensamentos suicidas, tentativas de suicídio
- inflamação da vesícula biliar, cálculos biliares
- cálculos urinários
- infecção/inflamação dos pulmões e infeções do trato urinário
- baixos níveis de potássio no sangue, convulsões/crises epiléticas
- afeções respiratórias
- alucinações
- análises anormais à urina.

Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):

- perda de memória, coma, síndrome neurolético maligno (incapacidade de se mover, suores, febre, incontinência), estado de mal epilético (crises epiléticas prolongadas ou repetidas)
- falta de ar, inflamação dos pulmões
- inflamação do pâncreas (dor grave no estômago ou nas costas)
- problemas no fígado, falha dos rins (falência renal)
- situações graves de erupção cutânea ou descamação da pele (ao mesmo tempo pode sentir-se mal disposto ou desenvolver febre)
- degradação muscular anormal (pode sentir dor ou fraqueza dos músculos) que pode levar a problemas nos rins
- inchaço das glândulas, alterações hematológicas (diminuição no número de células sanguíneas, o que pode tornar as infeções mais prováveis e pode fazê-lo parecer pálido, sentir-se cansado ou com febre ou desenvolver facilmente nódos negros)
- diminuição da transpiração e golpe de calor
- problemas com a urina
- níveis aumentados de creatina fosfoquinase ou ureia no sangue, que pode ser confirmado com uma análise sanguínea
- resultados anormais de testes ao funcionamento do fígado
- glaucoma, que é um bloqueio de líquido no olho que provoca um aumento da pressão no olho. Podem ocorrer dor no olho, visão turva ou diminuição da visão e estes podem ser sinais de glaucoma.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários

diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Zonisamida Mylan

Manter este medicamento fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no *blister* e na embalagem após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zonisamida Mylan:

Zonisamida 25 mg cápsulas:

A substância ativa é a zonisamida. Cada cápsula contém 25 mg de zonisamida.

Os outros componentes são:

- conteúdo da cápsula: celulose microcristalina, óleo vegetal hidrogenado e laurilsulfato de sódio
- invólucro da cápsula: gelatina e dióxido de titânio (E171)
- tinta de impressão: goma laca, óxido de ferro negro (E172) e hidróxido de potássio.

Zonisamida 50 mg cápsulas:

A substância ativa é a zonisamida. Cada cápsula contém 50 mg de zonisamida.

Os outros componentes são:

- conteúdo da cápsula: celulose microcristalina, óleo vegetal hidrogenado e laurilsulfato de sódio
- invólucro da cápsula: gelatina e dióxido de titânio (E171)
- tinta de impressão: goma laca e óxido de ferro vermelho (E172)

Zonisamida 100 mg cápsulas:

A substância ativa é a zonisamida. Cada cápsula contém 100 mg de zonisamida.

Os outros componentes são:

- conteúdo da cápsula: celulose microcristalina, óleo vegetal hidrogenado e laurilsulfato de sódio
- invólucro da cápsula: gelatina e dióxido de titânio (E171)
- tinta de impressão: goma laca, óxido de ferro negro (E172) e hidróxido de potássio.

Qual o aspeto de Zonisamida Mylan e o conteúdo da embalagem

As cápsulas de Zonisamida Mylan 25 mg possuem um corpo e tampa brancos, com a marcação “Z 25” a preto e contêm um pó branco/esbranquiçado.

As cápsulas de Zonisamida Mylan 50 mg possuem um corpo e tampa brancos, com a marcação “Z 50” a vermelho e contêm um pó branco/esbranquiçado.

As cápsulas de Zonisamida Mylan 100 mg possuem um corpo e tampa brancos, com a marcação “Z 100” a preto e contêm um pó branco/esbranquiçado.

Zonisamida Mylan 25 mg e 50 mg estão disponíveis em embalagens blister de 14, 28, 56 cápsulas e embalagens blister perfurado em dose unitária de 1 × 14 cápsulas.

Zonisamida Mylan 100 mg está disponível em embalagens blister de 28, 56, 98 e 196 cápsulas e embalagens blister perfurado em dose unitária de 1 × 56 cápsulas.

É possível que nem todas as apresentações sejam comercializadas

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint-Priest
França

Fabricante

J. Uriach y Compania S.A.
Av. Cami Reial 51-57
08184 Palau-Solita i Plegamans – Barcelona
Espanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tel/Tél: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6172 888 01

Nederland

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

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

Polska

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

France

Mylan S.A.S
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Latvija

BGP Products SIA
Tel: +371 676 055 80

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.