

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zonegran 25 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 25 mg de zonisamide.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque gélule contient 0,75 mg d'huile végétale hydrogénée (huile de soja).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Corps blanc opaque et tête blanche opaque, avec « Zonegran 25 » imprimé en noir.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zonegran est indiqué :

- en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, chez les patients adultes présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée (voir rubrique 5.1) ;
- en association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie - Adultes

Titration et dose d'entretien

Zonegran peut être administré en monothérapie ou en association au traitement en cours chez l'adulte. La posologie doit être adaptée en fonction de la réponse clinique. Le tableau 1 présente le schéma de titration et les doses d'entretien recommandés. Certains patients, particulièrement ceux qui ne prennent pas de médicaments inducteurs du CYP3A4, peuvent répondre à des doses inférieures.

Arrêt du traitement par Zonegran

En cas d'arrêt du traitement par Zonegran, l'interruption doit être progressive (voir rubrique 4.4). Lors des études cliniques chez l'adulte, la posologie a été réduite de 100 mg tous les sept jours avec ajustement concomitant des doses des autres médicaments antiépileptiques (le cas échéant).

Tableau 1 Adultes – Schéma d’augmentation de la posologie et traitement d’entretien recommandés

Schéma thérapeutique	Phase de titration			Dose d’entretien habituelle
	Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4	Semaines 5 + 6	
Monothérapie - Épilepsie nouvellement diagnostiquée chez l’adulte	100 mg/jour (une fois par jour)	200 mg/jour (une fois par jour)	300 mg/jour (une fois par jour)	300 mg par jour (une fois par jour). Si une dose plus élevée est nécessaire, augmentation par paliers de 100 mg à intervalle de deux semaines jusqu’à une dose maximale de 500 mg
Traitement en association - patients recevant des inducteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.5)	Semaine 1 50 mg/jour (dose fractionnée en deux prises)	Semaine 2 100 mg/jour (dose fractionnée en deux prises)	Semaines 3 à 5 Augmentation par paliers de 100 mg à intervalle d’une semaine	300 à 500 mg par jour (une fois par jour en deux prises).
- patients ne recevant pas d’inducteurs du CYP3A4 ; ou patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique	Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4	Semaines 5 à 10	300 à 500 mg par jour (une fois par jour ou en deux prises). Certains patients peuvent répondre à des doses plus faibles
	50 mg/jour (dose fractionnée en deux prises)	100 mg/jour (dose fractionnée en deux prises)	Augmentation par paliers de 100 mg maximum à intervalle de deux semaines	

Recommandations générales pour la posologie de Zonegran dans les populations particulières

Population pédiatrique (à partir de 6 ans)

Titration et traitement d’entretien

Zonegran doit être ajouté au traitement en cours chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus. La posologie doit être adaptée en fonction de la réponse clinique. Le tableau 2 présente le schéma de titration et les doses d’entretien recommandés. Certains patients, en particulier ceux qui ne reçoivent pas de médicaments inducteurs du CYP3A4, peuvent répondre à des doses inférieures.

Les médecins doivent attirer l’attention des patients pédiatriques et des parents/soignants sur l’encadré de mise en garde pour les patients (dans la notice) relatif à la prévention des coups de chaleur (voir rubrique 4.4, Population pédiatrique).

Tableau 2 Population pédiatrique (à partir de 6 ans) – Schéma d’augmentation de la posologie et traitement d’entretien recommandés

Schéma thérapeutique	Phase de titration		Dose d’entretien habituelle	
	Semaine 1	Semaine 2 à 8	Patients pesant de 20 à 55 kg ^a	Patients pesant > 55 kg
Traitement en association - patients recevant des inducteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.5)	1 mg/kg/jour (une fois par jour)	Augmentation par paliers de 1 mg/kg à intervalle d’une semaine	6 à 8 mg/kg/jour (une fois par jour)	300 à 500 mg/jour (une fois par jour)
- patients ne recevant pas d’inducteurs du CYP3A4	Semaines 1 + 2	À partir de la semaine 3	6 à 8 mg/kg/jour (une fois par jour)	300 à 500 mg/jour (une fois par jour)
	1 mg/kg/jour (une fois par jour)	Augmentation par paliers de 1 mg/kg à intervalle de deux semaines		

Remarque :

- a. Pour garantir le maintien d’une dose thérapeutique, le poids de l’enfant doit être surveillé et la posologie ajustée en cas de modification du poids jusqu’à 55 kg. Le schéma posologique est de 6 à 8 mg/kg/jour jusqu’à une dose maximale de 500 mg/jour.

La sécurité et l’efficacité de Zonegran chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou dont le poids est inférieur à 20 kg n’ont pas encore été établies.

Les données d’études cliniques chez des patients dont le poids est inférieur à 20 kg sont limitées. La prudence s’impose donc pour le traitement d’enfants âgés de plus de 6 ans et pesant moins de 20 kg.

Il n’est pas toujours possible d’obtenir précisément la dose calculée avec les dosages des gélules de Zonegran commercialisées. Dans ce cas, il est donc recommandé d’arrondir la dose totale de Zonegran à la dose supérieure ou inférieure la plus proche pouvant être obtenue avec les dosages des gélules de Zonegran commercialisées (25 mg, 50 mg et 100 mg).

Arrêt du traitement par Zonegran

En cas d’arrêt du traitement par Zonegran, l’interruption doit être progressive (voir rubrique 4.4). Lors des études cliniques chez des patients pédiatriques, la posologie a été réduite d’environ 2 mg/kg tous les sept jours (conformément au schéma présenté dans le tableau 3).

Tableau 3 Population pédiatrique (à partir de 6 ans) – Schéma de réduction posologique recommandé

Poids	Diminution à intervalle d’une semaine par paliers de :
20 – 28 kg	25 à 50 mg/jour*
29 – 41 kg	50 à 75 mg/jour*
42 – 55 kg	100 mg/jour*
> 55 kg	100 mg/jour*

Remarque :

*Toutes les doses sont administrées une fois par jour.

Personnes âgées

Il existe peu de données sur l’utilisation de Zonegran chez les personnes âgées, et il convient donc d’être prudent lors de l’instauration du traitement chez ces patients. Le profil de sécurité de Zonegran doit également être considéré lors de la prescription de Zonegran (voir rubrique 4.8).

Insuffisance rénale

La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale car il existe peu de données sur l'utilisation de Zonegran chez ces patients et il peut être nécessaire d'augmenter plus lentement la posologie. Étant donné que le zonisamide et ses métabolites sont excrétés par voie rénale, le traitement doit être arrêté chez les patients qui développent une insuffisance rénale aiguë ou qui présentent une élévation persistante cliniquement significative de la créatinémie.

Chez des sujets insuffisants rénaux, une corrélation positive a été observée entre la clairance rénale de doses uniques de zonisamide et la clairance de la créatinine. L'ASC plasmatique du zonisamide a été augmentée de 35 % chez des sujets ayant une clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min.

Insuffisance hépatique

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Zonegran chez les patients présentant une altération des fonctions hépatiques. Par conséquent, l'administration aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée. La prudence est recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée, et il peut être nécessaire d'augmenter plus lentement la posologie.

Mode d'administration

Les gélules de Zonegran doivent être administrées par voie orale.

Effet des aliments

Zonegran peut être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou aux sulfamides.

Zonegran contient de l'huile végétale hydrogénée (huile de soja). Ce médicament est contre-indiqué en cas d'allergie à l'arachide ou au soja.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Éruption cutanée inexplicée

Des éruptions cutanées graves, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson, peuvent survenir lors du traitement par Zonegran.

L'arrêt de Zonegran doit être envisagé chez les patients qui développent une éruption cutanée inexplicée. Tous les patients qui développent une éruption cutanée pendant le traitement par Zonegran doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, et une prudence particulière est recommandée chez les patients traités en même temps par des médicaments antiépileptiques qui risquent de provoquer des éruptions cutanées.

Crises convulsives à l'arrêt du traitement

Conformément à la pratique clinique usuelle, l'arrêt éventuel de Zonegran chez les patients épileptiques doit se faire de manière progressive pour limiter les risques de crises convulsives à l'arrêt du traitement. Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'arrêt des médicaments antiépileptiques concomitants une fois les crises contrôlées avec Zonegran administré en association

pour pouvoir utiliser Zonegran en monothérapie. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'arrêt des autres médicaments antiépileptiques.

Réactions aux sulfamides

Zonegran est un dérivé du benzisoxazole qui comporte un groupement sulfamide. Les effets indésirables graves d'origine immunitaire qui sont associés aux médicaments contenant un groupement sulfamide incluent des éruptions cutanées, des réactions allergiques, et des troubles hématologiques graves, dont des anémies aplasiques, pouvant être fatales dans de très rares cas.

Des cas d'agranulocytose, de thrombopénie, de leucopénie, d'anémie aplasique, de pancytopénie et de leucocytose ont été signalés. Les données permettant d'évaluer la relation, le cas échéant, entre la dose et la durée du traitement et ces événements sont insuffisantes.

Myopie aiguë et glaucome secondaire par fermeture de l'angle

Un syndrome consistant en myopie aiguë associée à un glaucome secondaire par fermeture de l'angle a été rapporté chez des patients adultes et pédiatriques recevant le zonisamide. Les symptômes comprennent l'apparition subite d'une baisse d'acuité visuelle et/ou une douleur oculaire. L'examen ophtalmologique peut montrer une myopie, une chambre antérieure peu profonde, une hyperémie (rougeur) oculaire et une augmentation de la pression intra-oculaire. Ce syndrome peut être associé à un épanchement supraciliaire entraînant le déplacement vers l'avant du cristallin et de l'iris, avec glaucome secondaire par fermeture de l'angle. Les symptômes peuvent survenir dans les quelques heures à quelques semaines suivant l'instauration du traitement. La conduite à tenir inclut l'arrêt du traitement par le zonisamide le plus rapidement possible selon le jugement du médecin traitant et des mesures appropriées pour diminuer la pression intra-oculaire. Si elle n'est pas traitée, l'hypertonie oculaire, quelle que soit l'étiologie, peut entraîner des séquelles graves, y compris une perte de vision permanente. La prudence s'impose lors du traitement par le zonisamide chez des patients ayant des antécédents d'affections oculaires.

Idées et comportements suicidaires

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'études randomisées contrôlées contre placebo de médicaments antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque est inconnu et les données disponibles ne permettent pas d'exclure la possibilité d'un risque accru avec Zonegran.

Les patients doivent par conséquent être surveillés pour détecter des signes d'idées et comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il convient de recommander aux patients (et à leurs soignants) de consulter un médecin en cas d'apparition de signes d'idées ou comportements suicidaires.

Lithiase rénale

Certains patients, en particulier ceux prédisposés à la lithiase rénale, peuvent avoir un risque accru de formation de calculs rénaux et des signes et symptômes associés tels que colite néphrétique, douleur rénale ou douleur lombaire. La lithiase rénale peut entraîner une insuffisance rénale chronique. Les facteurs de risque de lithiase rénale sont des antécédents de calculs, des antécédents familiaux de lithiase rénale et une hypercalciurie. Aucun de ces facteurs de risque ne permet de prédire de façon fiable la formation de calculs pendant le traitement par le zonisamide. Le risque peut également être majoré chez les patients traités par d'autres médicaments pouvant favoriser la survenue d'une lithiase rénale. L'augmentation de l'apport hydrique et de la diurèse peut contribuer à réduire le risque de formation de calculs, notamment chez les sujets ayant des facteurs prédisposants.

Acidose métabolique

Une acidose métabolique hyperchlorémique sans trou anionique (diminution du taux de bicarbonate sérique en dessous des valeurs de référence normales en l'absence d'une alcalose respiratoire chronique) peut survenir lors du traitement par Zonegran. Cette acidose métabolique est causée par la perte rénale de bicarbonate due à l'effet inhibiteur du zonisamide sur l'anhydrase carbonique. Ce déséquilibre électrolytique a été observé lors de l'administration de Zonegran dans les études cliniques contrôlées et après la mise sur le marché. En général, l'acidose métabolique induite par le zonisamide survient en début de traitement, bien qu'elle puisse se développer à tout moment au cours du traitement. Les diminutions du bicarbonate sont généralement légères à modérées (diminution moyenne d'environ 3,5 mEq/l à des doses quotidiennes de 300 mg chez l'adulte) ; dans de rares cas, les patients peuvent présenter des baisses plus sévères. Les pathologies ou traitements qui prédisposent à l'acidose (tels que néphropathie, affections respiratoires sévères, état de mal épileptique, diarrhées, chirurgie, régime cétogène ou médicaments) peuvent avoir des effets additifs à ceux du zonisamide sur la diminution du bicarbonate.

Le risque d'acidose métabolique associé au zonisamide apparaît plus fréquemment et est plus sévère chez les jeunes patients. Une évaluation et une surveillance appropriées du taux de bicarbonate sérique doivent être effectuées chez les patients sous zonisamide qui présentent des conditions sous-jacentes susceptibles d'augmenter le risque d'acidose, chez les patients qui ont un risque accru de séquelles secondaires à une acidose métabolique et chez les patients qui présentent des symptômes évocateurs d'une acidose métabolique. En cas d'apparition et de persistance d'une acidose métabolique, il convient d'envisager une réduction de la posologie ou l'arrêt de Zonegran (avec diminution progressive ou réduction à une dose thérapeutique) car une ostéopénie peut se développer. S'il est décidé de poursuivre le traitement par Zonegran chez un patient présentant une acidose persistante, un traitement alcalinisant doit être envisagé.

L'acidose métabolique peut entraîner une hyperammoniémie, qui a été rapportée avec ou sans encéphalopathie pendant le traitement par le zonisamide. Le risque d'hyperammoniémie peut être augmenté chez les patients qui prennent de façon concomitante d'autres médicaments pouvant provoquer une hyperammoniémie (par exemple le valproate), ou qui présentent un trouble du cycle de l'urée sous-jacent ou une diminution de l'activité mitochondriale hépatique. Chez les patients qui développent une léthargie inexplicée ou des altérations de l'état mental pendant le traitement par le zonisamide, il est recommandé d'envisager une encéphalopathie hyperammonémique et de mesurer les taux d'ammoniac.

Zonegran doit être administré avec prudence chez les patients adultes traités de manière concomitante par des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, par exemple le topiramate ou l'acétazolamide, car il n'existe pas de données suffisantes pour exclure la possibilité d'une interaction pharmacodynamique (voir également rubrique 4.4, Population pédiatrique et rubrique 4.5).

Coup de chaleur

Des cas de diminution de la sudation et d'élévation de la température corporelle ont été décrits, essentiellement chez des patients pédiatriques (voir rubrique 4.4, Population pédiatrique pour la mise en garde complète). La prudence doit être exercée chez les patients adultes lorsque Zonegran est prescrit avec d'autres médicaments qui prédisposent le patient à des troubles liés à la chaleur, par exemple les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et les médicaments ayant une action anticholinergique (voir également rubrique 4.4, Population pédiatrique).

Pancréatite

Il est recommandé de surveiller les taux de lipase et d'amylase pancréatiques chez les patients traités par Zonegran qui développent les symptômes et signes cliniques de pancréatite. Si la pancréatite est avérée et en l'absence de toute autre cause manifeste, il est recommandé d'envisager l'arrêt du traitement par Zonegran et d'instaurer un traitement approprié.

Rhabdomyolyse

Chez les patients sous Zonegran qui présentent des myalgies et/ou une faiblesse musculaire sévères avec ou sans fièvre, il est recommandé de contrôler les marqueurs de l'atteinte musculaire, notamment les taux sériques de créatine kinase et d'aldolase. Si ces taux sont élevés en l'absence d'une autre cause évidente telle que traumatisme ou crises tonico-cloniques, le traitement par Zonegran doit être arrêté et un traitement approprié doit être instauré.

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Zonegran et pendant un mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6). Zonegran ne doit pas être utilisé chez la femme en âge de procréer qui n'utilise pas de contraception efficace, à moins d'une nécessité absolue et uniquement si le bénéfice potentiel est considéré comme justifiant le risque pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer traitées par zonisamide doivent avoir l'avis médical d'un spécialiste. La femme doit être pleinement informée et comprendre les effets possibles de Zonegran sur le fœtus et les risques doivent être discutés avec la patiente au regard du bénéfice avant l'instauration du traitement. Avant l'initiation du traitement par Zonegran chez une femme en âge de procréer, un test de grossesse doit être considéré. Les femmes qui envisagent une grossesse doivent consulter leur spécialiste pour réévaluer le traitement par Zonegran et envisager d'autres options thérapeutiques avant la conception et avant l'arrêt de la contraception. Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer de contacter immédiatement leur médecin si elles sont enceintes ou pensent être enceintes et qu'elles prennent du Zonegran. En cas de traitement par Zonegran, le médecin doit vérifier que sa patiente est bien informée de la nécessité d'utiliser une méthode contraceptive efficace appropriée et déterminer si les contraceptifs oraux, ou les doses de leurs composants, sont suffisants en fonction de chaque patiente.

Poids corporel

Zonegran peut provoquer une perte de poids. Des suppléments nutritionnels ou une augmentation de l'apport calorique peuvent être recommandés si le patient perd du poids ou présente une insuffisance pondérale pendant le traitement. En cas de perte de poids importante non souhaitable, l'arrêt du traitement par Zonegran doit être envisagé. Une perte de poids est potentiellement plus grave chez les enfants (voir rubrique 4.4, Population pédiatrique).

Population pédiatrique

Les mises en garde et précautions d'emploi ci-dessus s'appliquent également aux enfants et adolescents. Les mises en garde et précautions d'emploi ci-dessus concernent plus particulièrement les patients pédiatriques.

Hyperthermie et déshydratation

Prévention de la chaleur excessive et de la déshydratation chez les enfants

Zonegran peut diminuer la transpiration et provoquer une chaleur excessive qui, si l'enfant n'est pas traité, peut entraîner des lésions cérébrales et le décès. Le risque est plus élevé chez les enfants, en particulier par temps chaud.

Pendant le traitement par Zonegran, l'enfant :

- doit se rafraîchir le visage et le corps, en particulier lorsque le temps est chaud ;
- doit éviter les efforts physiques intenses, en particulier lorsque le temps est chaud ;
- doit boire beaucoup d'eau fraîche ;
- ne doit pas prendre les médicaments suivants :

inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (tels que topiramate et acétazolamide) et agents anticholinergiques (tels que clomipramine, hydroxyzine, diphenhydramine, halopéridol, imipramine et oxybutynine).

SI L'ENFANT PRÉSENTE L'UN DES SYMPTÔMES SUIVANTS, DES SOINS MÉDICAUX URGENTS SONT NÉCESSAIRES :

Peau très chaude, avec peu ou pas de transpiration, ou confusion, crampes musculaires ou fréquence cardiaque ou respiratoire devenant rapide.

- Placer l'enfant dans un endroit frais, à l'ombre.
- Rafraîchir la peau de l'enfant avec de l'eau.
- Faire boire de l'eau fraîche à l'enfant.

Des cas de diminution de la sudation et d'élévation de la température corporelle ont été décrits, essentiellement chez des patients pédiatriques. Un coup de chaleur nécessitant une hospitalisation a été diagnostiqué chez certains patients. Des cas de coup de chaleur nécessitant une hospitalisation et d'issue fatale ont été rapportés. La plupart des cas de coup de chaleur sont survenus pendant des périodes de temps chaud. Les médecins doivent expliquer aux patients et à leurs proches la gravité éventuelle du coup de chaleur, les situations dans lesquelles il peut survenir et la conduite à tenir en présence de tout signe ou symptôme. Il est nécessaire de recommander aux patients ou à leurs proches de veiller à une bonne hydratation et d'éviter l'exposition à des températures excessives et les efforts physiques intenses en fonction de l'état du patient. Les médecins doivent attirer l'attention des patients pédiatriques et des parents/soignants sur les conseils figurant dans la notice relatifs à la prévention de la chaleur excessive et des coups de chaleur chez les enfants. En cas de signes ou symptômes de déshydratation, d'oligohydratation ou d'élévation de la température corporelle, l'arrêt du traitement par Zonegran doit être envisagé.

Chez les patients pédiatriques, Zonegran ne doit pas être utilisé en association avec d'autres médicaments qui prédisposent le patient à des troubles liés à la chaleur, par exemple les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et les médicaments ayant une action anticholinergique.

Poids

Une perte de poids entraînant une dégradation de l'état général et la non-observance du traitement antiépileptique a été associée à une issue fatale (voir rubrique 4.8). Zonegran n'est pas recommandé chez les patients pédiatriques présentant un poids faible (définition selon les catégories d'IMC ajusté en fonction de l'âge de l'OMS) ou une diminution de l'appétit.

L'incidence de diminution du poids est uniforme entre les tranches d'âge (voir rubrique 4.8) ; cependant, compte tenu de la gravité potentielle d'une perte de poids chez l'enfant, le poids doit être surveillé dans cette population. Des suppléments nutritionnels ou une augmentation de l'apport alimentaire doivent être envisagés si le gain pondéral du patient n'est pas conforme aux courbes de croissance ; sinon, l'arrêt du traitement par Zonegran doit être envisagé.

Les données des études cliniques chez des patients dont le poids est inférieur à 20 kg sont limitées. La prudence est donc recommandée pour le traitement des enfants âgés de 6 ans et plus pesant moins de 20 kg. L'effet à long terme d'une perte de poids sur la croissance et le développement chez les patients pédiatriques n'est pas connu.

Acidose métabolique

Le risque d'acidose métabolique induite par le zonisamide semble être plus fréquent et sévère chez les enfants et adolescents. Une évaluation et une surveillance appropriées du taux de bicarbonate sérique doivent être effectuées dans cette population (voir rubrique 4.4, Acidose métabolique pour la mise en garde complète ; voir rubrique 4.8 pour l'incidence d'hypobicarbonatémie). L'effet à long terme de taux faibles de bicarbonate sur la croissance et le développement n'est pas connu.

Chez les patients pédiatriques, Zonegran ne doit pas être utilisé en association avec d'autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, par exemple le topiramate et l'acétazolamide (voir rubrique 4.5).

Lithiase rénale

Certains patients pédiatriques ont développé des calculs rénaux (voir rubrique 4.4, Lithiase rénale, pour la mise en garde complète).

Certains patients, en particulier ceux prédisposés à la lithiase rénale, peuvent avoir un risque accru de formation de calculs rénaux et des signes et symptômes associés tels que colite néphrétique, douleur rénale ou douleur lombaire. La lithiase rénale peut entraîner une insuffisance rénale chronique. Les facteurs de risque de lithiase rénale sont des antécédents de calculs, des antécédents familiaux de lithiase rénale et une hypercalciurie. Aucun de ces facteurs de risque ne permet de prédire de façon fiable la formation de calculs pendant le traitement par le zonisamide.

L'augmentation de l'apport hydrique et de la diurèse peut contribuer à réduire le risque de formation de calculs, notamment chez les sujets ayant des facteurs prédisposants. Une échographie rénale doit être réalisée à l'appréciation du médecin. Si des calculs rénaux sont détectés, le traitement par Zonegran doit être arrêté.

Anomalies de la fonction hépatique

Des augmentations des paramètres fonctionnels hépatobiliaires tels que l'alanine aminotransférase (ALAT), l'aspartate aminotransférase (ASAT), les gamma-glutamyltransférases (GGT) et la bilirubine ont été observées chez des enfants et adolescents, sans profil uniforme dans l'observation de valeurs au-dessus de la limite supérieure de la normale. Néanmoins, en cas de suspicion d'un trouble hépatique, il convient d'effectuer un bilan hépatique et d'envisager l'arrêt du traitement par Zonegran.

Fonctions cognitives

Les troubles cognitifs chez les patients épileptiques ont été associés à la pathologie sous-jacente et/ou à l'administration d'un traitement antiépileptique. Dans une étude contrôlée du zonisamide *versus* placebo menée chez des enfants et adolescents, le pourcentage de patients présentant des troubles cognitifs était numériquement supérieur dans le groupe zonisamide par rapport au groupe placebo.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet de Zonegran sur les isoenzymes du cytochrome P450

Les études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ne montrent pas d'inhibition, ou une inhibition faible (inférieure à 25 %), des isoenzymes du cytochrome P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4 à des concentrations de zonisamide environ deux fois supérieures ou plus aux concentrations sériques libres cliniquement efficaces. Par conséquent, il est peu probable que Zonegran affecte la pharmacocinétique d'autres médicaments par des mécanismes faisant intervenir le cytochrome P450, comme cela a été démontré *in vivo* pour la carbamazépine, la phénytoïne, l'éthinylestradiol et la désipramine.

Risques d'interaction de Zonegran avec d'autres médicaments

Médicaments antiépileptiques

Chez les patients épileptiques, l'administration de Zonegran à l'état d'équilibre n'a pas provoqué d'effets pharmacocinétiques cliniquement significatifs sur la carbamazépine, la lamotrigine, la phénytoïne ou le valproate de sodium.

Contraceptifs oraux

Dans les études cliniques menées sur des sujets sains, l'administration de Zonegran à l'état d'équilibre n'a pas eu d'effet sur les concentrations sériques d'éthinylestradiol ou de noréthistérone d'un contraceptif oral combiné.

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Zonegran doit être utilisé avec précaution chez les patients adultes recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, tels que le topiramate et l'acétazolamide, car les données sont insuffisantes pour exclure la possibilité d'une interaction pharmacodynamique (voir rubrique 4.4).

Chez les patients pédiatriques, Zonegran ne doit pas être utilisé en association avec d'autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique tels que le topiramate et l'acétazolamide (voir rubrique 4.4, Population pédiatrique).

Substrats de la P-gp

Une étude *in vitro* a montré que le zonisamide est un faible inhibiteur de la P-gp (MDR1) avec une CI_{50} de 267 $\mu\text{mol/l}$ et qu'il peut théoriquement affecter la pharmacocinétique des substances qui sont des substrats de la P-gp. Il est recommandé d'être prudent lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par le zonisamide ou d'une modification de la dose de zonisamide chez les patients qui reçoivent également des médicaments qui sont des substrats de la P-gp (ex. digoxine, quinidine).

Risque d'interactions médicamenteuses sur Zonegran

Dans des études cliniques, l'administration concomitante de lamotrigine n'a pas eu d'effet apparent sur la pharmacocinétique du zonisamide. L'association de Zonegran avec d'autres médicaments qui peuvent induire une lithiase urinaire peut augmenter le risque d'apparition de calculs rénaux ; l'administration concomitante de ces médicaments doit donc être évitée.

Le zonisamide est métabolisé en partie par le CYP3A4 (clivage réducteur) ainsi que par les N-acétyl-transférases et par conjugaison avec l'acide glucuronique ; les substances qui peuvent avoir un effet inducteur ou inhibiteur sur ces enzymes peuvent donc affecter la pharmacocinétique du zonisamide :

- Induction enzymatique : l'exposition au zonisamide est inférieure chez les patients épileptiques qui reçoivent des inducteurs du CYP3A4, par exemple phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital. Il est peu probable que ces effets soient cliniquement significatifs lorsque Zonegran est ajouté au traitement en cours ; cependant, les concentrations de zonisamide peuvent être modifiées en cas d'arrêt, d'ajustement de la posologie ou d'instauration d'un traitement par des antiépileptiques ou d'autres médicaments inducteurs du CYP3A4 et il peut être nécessaire dans ce cas d'adapter la posologie de Zonegran. La rifampicine est un inducteur puissant du CYP3A4. Si l'administration concomitante de ces deux médicaments est nécessaire, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et les posologies de Zonegran et des autres substrats du CYP3A4 doivent être adaptées en conséquence.
- Inhibition du CYP3A4 : sur la base des données cliniques, les inhibiteurs connus du CYP3A4, spécifiques et non spécifiques, ne semblent pas avoir d'effet cliniquement significatif sur les paramètres d'exposition pharmacocinétique du zonisamide. L'administration à l'état d'équilibre de kétoconazole (400 mg/jour) ou de cimétidine (1 200 mg/jour) n'a pas eu d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique du zonisamide administré en dose unique à

des volontaires sains. Par conséquent, il ne devrait pas être nécessaire de modifier les posologies de Zonegran en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs connus du CYP3A4.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Zonegran et pendant un mois après l'arrêt du traitement.

Zonegran ne doit pas être utilisé chez la femme en âge de procréer qui n'utilise pas de contraception efficace, à moins d'une nécessité absolue et uniquement si le bénéfice potentiel est considéré comme justifiant le risque pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer traitées par le zonisamide doivent recevoir l'avis médical d'un spécialiste. La femme doit être pleinement informée et comprendre les effets possibles de Zonegran sur le fœtus et les risques doivent être discutés avec la patiente au regard du bénéfice avant l'initiation du traitement. Avant l'initiation d'un traitement par zonisamide chez une femme en âge de procréer, un test de grossesse doit être considéré. Les femmes qui envisagent une grossesse doivent consulter leur spécialiste pour réévaluer le traitement par le zonisamide et envisager d'autres options thérapeutiques avant la conception et avant l'arrêt de la contraception.

Comme avec tous les médicaments antiépileptiques, le traitement doit toujours être arrêté progressivement pour éviter la survenue intercurrente de crises qui peuvent avoir des conséquences graves pour la mère et pour l'enfant à naître. Le risque d'anomalie congénitale est multiplié par 2 ou 3 pour les enfants des femmes traitées par un traitement antiépileptique. Les anomalies les plus fréquemment rapportées sont une fente labiale, des malformations cardiovasculaires et une anomalie du tube neural. Un traitement comportant plusieurs médicaments antiépileptiques peut être associé à un risque accru de malformations congénitales comparativement à une monothérapie.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de Zonegran chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Chez l'Homme, le risque potentiel de malformations congénitales majeures et de troubles neurodéveloppementaux n'est pas connu.

Les données obtenues à partir d'un registre suggèrent une augmentation de la proportion d'enfants de faible poids de naissance (FPN), prématurés ou petits pour l'âge gestationnel (PAG). Ces augmentations sont de l'ordre de 5 à 8 % pour les enfants de FPN, de 8 à 10 % pour ceux nés prématurément et de 7 à 12 % pour ceux PAG, tous ces pourcentages ayant été comparés avec ceux de mères traitées par de la lamotrigine en monothérapie.

Zonegran ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, à moins d'une nécessité absolue et uniquement si le bénéfice potentiel est considéré comme justifiant le risque pour le fœtus. En cas de traitement par Zonegran pendant la grossesse, les patientes doivent être bien informées du risque potentiel pour le fœtus et l'utilisation de la dose minimale efficace et une surveillance étroite sont conseillées.

Allaitement

Le zonisamide est excrété dans le lait maternel ; la concentration dans le lait est similaire à celle observée dans le plasma. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Zonegran. Compte tenu de la persistance prolongée dans l'organisme, l'allaitement ne doit être repris qu'un mois après l'arrêt du traitement par Zonegran.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques concernant les effets du zonisamide sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des modifications des paramètres de fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, dans la mesure où certains patients peuvent éprouver une somnolence ou des difficultés de concentration, notamment au début du traitement ou après une augmentation de la dose, les patients doivent être avertis qu'ils doivent être prudents en cas d'activités qui exigent une grande vigilance, telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Lors des études cliniques, Zonegran a été administré à plus de 1 200 patients, dont plus de 400 ont reçu le médicament pendant un an au moins. Il existe de plus une grande expérience post-commercialisation du zonisamide au Japon depuis 1989 et aux États-Unis depuis 2000.

À noter que Zonegran est un dérivé du benzisoxazole contenant un groupement sulfamide. Les effets indésirables graves d'origine immunitaire qui sont associés aux médicaments contenant un groupement sulfamide incluent des éruptions cutanées, des réactions allergiques et des troubles hématologiques graves, dont des anémies aplasiques, pouvant être fatales dans de très rares cas (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables les plus fréquents observés dans les études contrôlées de Zonegran administré en association ont été somnolence, vertiges et anorexie. Dans une étude randomisée contrôlée visant à comparer le zonisamide en monothérapie à la carbamazépine à libération prolongée, les effets indésirables les plus fréquents ont été une diminution du taux de bicarbonates, une diminution de l'appétit et une perte de poids. L'incidence de taux sériques de bicarbonate anormalement faibles (diminution à moins de 17 mEq/l et de plus de 5 mEq/l) a été de 3,8 %. L'incidence de diminutions marquées du poids de 20 % ou plus a été de 0,7 %.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables associés à Zonegran qui ont été observés lors des études cliniques et notifiés dans le cadre de la pharmacovigilance sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les fréquences sont présentées comme suit :

Très fréquent	$\geq 1/10$
Fréquent	$\geq 1/100, < 1/10$
Peu fréquent	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Rare	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Très rare	$< 1/10\ 000$
Fréquence indéterminée	ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Tableau 4 Effets indésirables associés à Zonegran rapportés dans les études cliniques du traitement en association et dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation

Classe de systèmes d'organes (Terminologie MedDRA)	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Très rares
Infections et infestations			Pneumonie Infection des voies urinaires	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Ecchymose		Agranulocytose Anémie aplasique Leucocytose Leucopénie Adénopathie Pancytopénie Thrombopénie
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité		Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse Syndrome DRESS (éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie		Hypokaliémie	Acidose métabolique Acidose rénale tubulaire
Affections psychiatriques	Agitation Irritabilité États confusionnels Dépression	Labilité émotionnelle Anxiété Insomnies Troubles psychotiques	Colère Agressivité Idées suicidaires Tentative de suicide	Hallucinations
Affections du système nerveux	Ataxie Vertiges Troubles de la mémoire Somnolence	Bradyphrénie Troubles de l'attention Nystagmus Paresthésies Troubles d'élocution Tremblement	Convulsions	Amnésie Coma Crises tonico-cloniques Syndrome myasthénique Syndrome malin des neuroleptiques État de mal épileptique
Affections oculaires	Diplopie			Glaucome par fermeture de l'angle Douleur oculaire Myopie Vision floue Baisse d'acuité visuelle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Dyspnée Pneumonie de déglutition Troubles respiratoires Pneumopathie d'hypersensibilité

Classe de systèmes d'organes (Terminologie MedDRA)	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Très rares
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales Constipation Diarrhées Dyspepsie Nausées	Vomissements	Pancréatite
Affections hépatobiliaires			Cholécystite Lithiase biliaire	Atteinte hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Prurit Alopécie		Anhidrose Érythème polymorphe Syndrome de Stevens-Johnson Nécro-épidermolyse bulleuse aiguë (syndrome de Lyell)
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires		Lithiase rénale	Calculs urinaires	Hydronéphrose Insuffisance rénale Anomalies urinaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue Syndrome pseudo-grippal Fièvre Œdème périphérique		
Investigations	Diminution des bicarbonates	Perte de poids		Élévation de la créatine-kinase (CK) Hypercréatininémie Augmentation de l'urée sanguine Anomalies du bilan hépatique
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				Coup de chaleur

Des cas isolés de mort subite inexplicée chez des patients épileptiques (SUDEP : *Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients*) ont également été décrits chez des sujets traités par Zonégran.

Tableau 5 Effets indésirables rapportés dans une étude randomisée contrôlée en monothérapie comparant le zonisamide à la carbamazépine à libération prolongée

Classe de systèmes d'organes (Terminologie MedDRA†)	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations			Infection des voies urinaires Pneumonie
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie Thrombopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit	Hypokaliémie
Affections psychiatriques		Agitation Dépression Insomnies Labilité émotionnelle Anxiété	États confusionnels Psychose aiguë Agressivité Idées suicidaires Hallucinations
Affections du système nerveux		Ataxie Vertiges Troubles de la mémoire Somnolence Bradyphrénie Troubles de l'attention Paresthésies	Nystagmus Troubles d'élocution Tremblement Convulsions
Affections oculaires		Diplopie	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Troubles respiratoires
Affections gastro-intestinales		Constipation Diarrhée Dyspepsie Nausées Vomissements	Douleurs abdominales
Affections hépatobiliaires			Cholécystite aiguë
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée	Prurit Ecchymose
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue Fièvre Irritabilité	
Investigations	Diminution des bicarbonates	Perte de poids Élévation du taux sanguin de créatinine kinase (CK) Élévation de l'alanine aminotransférase Élévation de l'aspartate aminotransférase	Anomalies de l'analyse d'urine

† MedDRA version 13.1

Informations complémentaires pour les populations particulières

Sujets âgés

Une analyse combinée des données de sécurité chez 95 patients âgés a montré une fréquence de notification d'œdème périphérique et de prurit relativement plus élevée que dans la population adulte.

L'examen des données de pharmacovigilance semble indiquer que les patients âgés de 65 ans et plus signalent une plus grande fréquence des effets suivants par rapport à la population générale : syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (SHM).

Population pédiatrique

Dans les études cliniques contrôlées contre placebo, le profil d'effets indésirables du zonisamide chez les patients âgés de 6 à 17 ans est similaire à celui observé chez les adultes. Sept décès (1,5 % ; 14,6/1 000 années-patients) ont été rapportés chez 465 patients inclus dans la base de données de pharmacovigilance pédiatrique (dont 67 patients supplémentaires de la phase d'extension de l'étude clinique contrôlée) : 2 cas d'état de mal épileptique, dont l'un était lié à une perte de poids sévère (10 % en trois mois) chez un patient en sous-poids, ayant entraîné la non-observance du traitement, 1 cas de traumatisme crânien/hématome cérébral et 4 cas de décès chez des patients présentant des déficits neurologiques fonctionnels préexistants dus à différentes causes (2 cas de septicémie et défaillance viscérale secondaires à une pneumonie, 1 cas de SUDEP et 1 traumatisme crânien). Au total, 70,4 % des patients pédiatriques ayant reçu le zonisamide dans l'étude contrôlée ou dans son extension en ouvert ont présenté au moins une valeur du bicarbonate inférieure à 22 mmol/l pendant le traitement. La durée de l'hypobicarbonatémie a également été longue (médiane, 188 jours).

Une analyse combinée des données de sécurité chez 420 patients pédiatriques (183 patients âgés de 6 à 11 ans et 237 patients âgés de 12 à 16 ans, avec une durée d'exposition moyenne d'environ 12 mois) a montré une fréquence de notification de pneumonie, de déshydratation, d'hypohidrose, d'anomalies du bilan hépatique, d'otite moyenne, de pharyngite, de sinusite et infection des voies respiratoires supérieures, de toux, d'épistaxis et rhinite, de douleurs abdominales, de vomissements, d'éruption cutanée et eczéma et de fièvre relativement plus élevée que dans la population adulte (en particulier chez les patients âgés de moins de 12 ans) et, avec une incidence faible, d'amnésie, d'augmentation de la créatinine, d'adénopathie et de thrombopénie. L'incidence de diminution ≥ 10 % du poids a été de 10,7 % (voir rubrique 4.4). Certains cas de perte de poids ont été accompagnés d'un retard de la transition au stade de Tanner suivant et du développement osseux.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des cas de surdosages accidentels et intentionnels ont été décrits chez des patients adultes et pédiatriques. Dans certains cas, le surdosage a été asymptomatique, notamment en cas de vomissements ou de lavage gastrique précoces. Dans d'autres cas, le surdosage s'est accompagné de symptômes tels que somnolence, nausées, gastrite, nystagmus, myoclonies, coma, bradycardie, diminution de la fonction rénale, hypotension et dépression respiratoire. Une concentration plasmatique très élevée de zonisamide (100,1 µg/ml) a été observée 31 heures environ après qu'un patient ait pris des doses excessives de Zonegran et de clonazépam ; le surdosage a provoqué un coma et une dépression respiratoire, mais le patient a repris connaissance cinq jours plus tard sans séquelles.

Traitement

Il n'existe pas d'antidotes spécifiques pour les surdosages de Zonegran. En cas de suspicion de surdosage récent, il peut être indiqué de pratiquer un lavage gastrique ou de déclencher des vomissements, en prenant les précautions habituelles pour protéger les voies aériennes. Il est recommandé d'instaurer un traitement symptomatique de soutien des fonctions vitales, avec

monitorage fréquent des signes vitaux et surveillance étroite du patient. Le zonisamide possède une demi-vie d'élimination longue et ses effets peuvent donc être durables. Bien qu'elle n'ait pas été étudiée formellement pour le traitement d'un surdosage, l'hémodialyse a fait baisser les concentrations plasmatiques de zonisamide chez un patient présentant une diminution de la fonction rénale, et elle peut être envisagée pour le traitement d'un surdosage en cas d'indication clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, autres antiépileptiques, Code ATC : N03AX15

Le zonisamide est un dérivé du benzisoxazole. C'est un antiépileptique avec une faible activité anhydrase carbonique *in vitro*. Sa structure chimique n'est pas apparentée à d'autres antiépileptiques.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du zonisamide n'est pas totalement élucidé, mais il semblerait qu'il agisse sur les canaux sodiques et calciques voltage-dépendants, en bloquant les décharges neuronales synchrones, en réduisant la propagation des décharges épileptiques et en interrompant ainsi l'activité épileptique qui en résulte. Le zonisamide possède également un effet modulateur sur l'inhibition neuronale dans laquelle le GABA sert de médiateur.

Effets pharmacodynamiques

L'effet anticonvulsivant du zonisamide a été évalué sur différents modèles, chez plusieurs espèces présentant des crises induites ou naturelles, et le zonisamide semble agir comme un antiépileptique à large spectre chez ces modèles. Le zonisamide prévient les convulsions lors du test de l'électrochoc maximal et limite l'extension de la crise, notamment la propagation des convulsions du cortex à la structure subcorticale et il supprime l'activité focale épileptogène. Toutefois, contrairement à la phénytoïne et à la carbamazépine, le zonisamide agit essentiellement sur les crises ayant pour origine le cortex.

Efficacité et sécurité cliniques

Monothérapie dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire

L'efficacité du zonisamide en monothérapie a été établie lors d'une étude de non-infériorité à la carbamazépine à libération prolongée (LP) en double aveugle, en groupes parallèles, menée chez 583 patients adultes présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée avec ou sans crises généralisées tonico-cloniques secondaires. Les patients randomisés à la carbamazépine ou au zonisamide ont reçu le traitement pendant une durée allant jusqu'à 24 mois en fonction de la réponse. La posologie a été augmentée jusqu'à la dose cible initiale de 600 mg de carbamazépine ou 300 mg de zonisamide. Chez les patients présentant une crise convulsive, la posologie était augmentée à la dose cible suivante, soit 800 mg de carbamazépine ou 400 mg de zonisamide. Si les patients présentaient une nouvelle crise, la posologie était augmentée à la dose cible maximale de 1 200 mg de carbamazépine ou 500 mg de zonisamide. Les patients n'ayant pas présenté de crise pendant 26 semaines à un palier de dose cible ont poursuivi le traitement à cette dose pendant 26 semaines de plus.

Les principaux résultats de cette étude sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 6 Résultats d'efficacité de l'étude 310 en monothérapie

	Zonisamide	Carbamazépine		
n (population ITT)	281	300		
Absence de crise pendant 6 mois			Diff.	IC à 95 % _o
Population PP*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 % ; 3,1 %
Population ITT	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 % ; 1,4 %
≤ 4 crises pendant la période initiale de 3 mois	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 % ; 3,7 %
> 4 crises pendant la période initiale de 3 mois	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 % ; 5,6 %
Absence de crise pendant 12 mois				
Population PP	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	- 17,2 % ; 1,5 %
Population ITT	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	- 16,1 % ; 0,7 %
≤ 4 crises pendant la période initiale de 3 mois	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 % ; 1,3 %
> 4 crises pendant la période initiale de 3 mois	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 % ; 17,4 %
Sous-types de crises (absence de crise pendant 6 mois - population PP)				
Toutes crises partielles	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 % ; 0,0 %
Partielles simples	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 % ; 14,7 %
Partielles complexes	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 % ; -5,9 %
Tout type de crises tonico-cloniques généralisées	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 % ; 6,0 %
Tonico-cloniques secondaires	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 % ; 7,1 %
Tonico-cloniques généralisées	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 % ; 10,5 %

PP = population per protocole ; ITT = population en intention de traiter

* Critère principal

En association dans le traitement chez l'adulte de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation

Chez les adultes, l'efficacité de Zonegran a été démontrée lors de quatre études en double aveugle contrôlées contre placebo d'une durée allant jusqu'à 24 semaines, au cours desquelles Zonegran a été administré à raison d'une ou deux fois par jour. Ces études montrent que la réduction médiane de la fréquence des crises partielles est proportionnelle à la dose de Zonegran, avec un effet maintenu à des doses de 300 à 500 mg par jour.

Population pédiatrique

En association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation chez les adolescents et les enfants (à partir de 6 ans)

Chez les patients pédiatriques (âgés de 6 ans et plus), l'efficacité du zonisamide a été démontrée dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo, menée chez 207 patients ayant été traités pendant une durée allant jusqu'à 24 semaines. Une réduction $\geq 50\%$ par rapport au début de l'étude de la fréquence des crises pendant la période de traitement à dose stable de 12 semaines a été observée chez 50 % des patients traités par le zonisamide et 31 % de ceux recevant le placebo.

Les effets indésirables spécifiques observés dans les études pédiatriques ont été : diminution de l'appétit et perte de poids, diminution du taux de bicarbonate, augmentation du risque de calculs rénaux et de déshydratation. Tous ces effets, et en particulier la perte de poids, peuvent avoir des conséquences délétères sur la croissance et le développement et entraîner une dégradation de l'état général. Globalement, les données concernant les effets à long terme sur la croissance et le développement sont limitées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le zonisamide est presque complètement absorbé, les pics sériques ou plasmatiques étant généralement atteints en 2 à 5 heures. Le métabolisme de premier passage est considéré comme négligeable. La biodisponibilité absolue est estimée à près de 100 %. La biodisponibilité orale n'est pas affectée par les aliments, mais le délai d'obtention des concentrations maximales plasmatiques et sériques peut être prolongé.

Les valeurs ASC et C_{\max} du zonisamide augmentent de manière pratiquement linéaire après administration d'une dose unique allant de 100 mg à 800 mg ou de doses répétées allant de 100 mg à 400 mg. L'augmentation à l'état d'équilibre a été légèrement supérieure à ce qui était attendu pour la dose utilisée, probablement en raison de la liaison saturable du zonisamide aux érythrocytes. L'état d'équilibre a été atteint en 13 jours. Une accumulation légèrement supérieure à ce qui était attendu est observée après administration d'une dose unique.

Distribution

Chez l'homme, le zonisamide est lié aux protéines plasmatiques dans une proportion de 40 à 50%, et des études *in vitro* montrent que cette liaison n'est pas affectée par la présence de différents agents antiépileptiques (à savoir phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine et valproate de sodium). Le volume de distribution apparent est d'environ 1,1 à 1,7 l/kg chez l'adulte, ce qui indique que le zonisamide a une large distribution tissulaire. Les rapports érythrocytes/plasma sont voisins de 15 à faibles concentrations et de 3 à des concentrations plus élevées.

Biotransformation

Le zonisamide est métabolisé essentiellement par un mécanisme de clivage réducteur par le CYP3A4 de l'anneau benzisoxazole de la molécule mère pour former le 2-sulfamoylacétyl phénol (SMAP), ainsi que par N-acétylation. La molécule mère et le SMAP peuvent de plus faire l'objet d'une glucuroconjugaison. Les métabolites, qui n'ont pas pu être détectés dans le plasma, sont dépourvus d'action anticonvulsivante. Le zonisamide ne semble pas induire son propre métabolisme.

Élimination

Après administration orale, la clairance apparente du zonisamide à l'état d'équilibre est d'environ 0,7 l/h, et la demi-vie d'élimination terminale d'environ 60 heures en l'absence d'inducteurs du CYP3A4. La demi-vie d'élimination est indépendante de la dose, et elle n'est pas affectée par des

administrations répétées. La variation des concentrations sériques ou plasmatiques entre deux prises est faible (inférieure à 30 %). L'excrétion des métabolites du zonisamide et du médicament sous forme inchangée se fait principalement par la voie urinaire. La clairance rénale du zonisamide sous forme inchangée est relativement faible (3,5 ml/mn environ ; 15 à 30 % de la dose sont éliminés sous forme inchangée).

Linéarité/non linéarité

L'exposition au zonisamide augmente au cours du temps jusqu'à ce que l'état d'équilibre soit atteint, en 8 semaines environ. Si l'on compare la même dose, les sujets d'un poids supérieur semblent avoir des concentrations sériques plus basses à l'état d'équilibre mais cet effet est relativement modeste. L'âge (12 ans et plus) et le sexe, après ajustement en fonction du poids, n'ont pas d'effet apparent sur l'exposition au zonisamide chez des patients épileptiques pendant l'administration à l'état d'équilibre. Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose des antiépileptiques, y compris des inducteurs du CYP3A4.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le zonisamide diminue la fréquence moyenne des crises par période de 28 jours et la diminution est proportionnelle (log-linéaire) à la concentration moyenne du médicament.

Populations particulières

Chez des patients présentant une insuffisance rénale, une corrélation positive a été observée entre la clairance rénale de doses uniques de zonisamide et la clairance de la créatinine. L'ASC plasmatique du zonisamide a été augmentée de 35 % chez des sujets ayant une clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/mn (voir également la rubrique 4.2).

Patients présentant une insuffisance hépatique : il n'existe pas d'études suffisantes de la pharmacocinétique du zonisamide chez des patients présentant une insuffisance hépatique.

Personnes âgées : aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du zonisamide n'a été observée entre des sujets jeunes (21 à 40 ans) et des sujets âgés (65 à 75 ans).

Population pédiatrique (5-18 ans) : des données limitées indiquent qu'après l'obtention d'un état d'équilibre suivant l'administration de doses de 1 mg/kg, 7 mg/kg ou 12 mg/kg par jour en plusieurs prises, les paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant et l'adolescent sont comparables à ceux observés chez l'adulte, après ajustement en fonction du poids.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des modifications hépatiques (hépatomégalie, coloration brun foncé, légère augmentation de volume des hépatocytes avec corps lamellaires concentriques dans le cytoplasme et vacuolisation cytoplasmique), associées à une augmentation du métabolisme, ont été observées chez le chien à des niveaux d'exposition comparables à l'utilisation en clinique, mais non dans les études cliniques.

Aucune génotoxicité ni potentiel cancérigène n'ont été observés avec le zonisamide.

Le zonisamide a provoqué des anomalies du développement chez la souris, le rat et le chien et il a été embryolétal chez le singe lorsqu'il a été administré pendant la période d'organogenèse à des posologies et des concentrations plasmatiques maternelles similaires ou inférieures aux niveaux thérapeutiques chez l'homme.

Dans une étude de toxicité orale à doses répétées chez le rat juvénile, à des niveaux d'exposition comparables à ceux observés chez les patients pédiatriques recevant la dose maximale recommandée, des diminutions du poids et des modifications des paramètres rénaux histopathologiques et cliniques et des modifications du comportement ont été observées. Les modifications des paramètres rénaux histopathologiques et cliniques ont été considérées comme étant liées à l'inhibition de l'anhydrase carbonique par le zonisamide. Les effets à ce palier de dose ont été réversibles pendant la période de

récupération. À une dose plus élevée (exposition systémique représentant 2 à 3 fois l'exposition thérapeutique), les effets histopathologiques rénaux ont été plus sévères et n'ont été que partiellement réversibles. La plupart des effets indésirables constatés chez le rat juvénile ont été comparables à ceux observés dans les études de toxicité à doses répétées du zonisamide chez le rat adulte, mais des gouttelettes hyalines dans les cellules tubulaires du rein et une hyperplasie transitionnelle n'ont été observées que dans l'étude chez le rat juvénile. À cette dose élevée, les rats juvéniles ont présenté une diminution des paramètres de croissance, d'apprentissage et de développement. Ces effets ont été considérés comme étant probablement liés à la diminution du poids corporel et aux effets pharmacologiques excessifs du zonisamide à la dose maximale tolérée.

Chez la rate, une diminution du nombre de corps jaunes et des sites d'implantation a été observée à des niveaux d'exposition équivalents à la dose thérapeutique maximale chez l'homme ; des cycles œstraux irréguliers et une diminution du nombre de fœtus vivants ont été constatés à des niveaux d'exposition trois fois supérieurs.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Cellulose microcristalline
Huile végétale hydrogénée (huile de soja)
Laurylsulfate de sodium

Enveloppe de la gélule

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Gomme laque
Propylène glycol
Hydroxyde de potassium
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées PVC/PVDC/aluminium de 14, 28, 56 et 84 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amdipharm Limited
3 Burlington Road,
Dublin 4, D04 RD68,
L'Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 10/03/2005
Date de la décision de l'Union européenne : 21/12/2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zonegran 50 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 50 mg de zonisamide.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque gélule contient 1,5 mg d'huile végétale hydrogénée (huile de soja).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Corps blanc opaque et tête grise opaque, avec « Zonegran 50 » imprimé en noir.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zonegran est indiqué :

- en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, chez les patients adultes présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée (voir rubrique 5.1) ;
- en association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie - Adultes

Titration et dose d'entretien

Zonegran peut être administré en monothérapie ou en association au traitement en cours chez l'adulte. La posologie doit être adaptée en fonction de la réponse clinique. Le tableau 1 présente le schéma de titration et les doses d'entretien recommandés. Certains patients, particulièrement ceux qui ne prennent pas de médicaments inducteurs du CYP3A4, peuvent répondre à des doses inférieures.

Arrêt du traitement par Zonegran

En cas d'arrêt du traitement par Zonegran, l'interruption doit être progressive (voir rubrique 4.4). Lors des études cliniques chez l'adulte, la posologie a été réduite de 100 mg tous les sept jours avec ajustement concomitant des doses des autres médicaments antiépileptiques (le cas échéant).

Tableau 1 Adultes – Schéma d’augmentation de la posologie et traitement d’entretien recommandés

Schéma thérapeutique	Phase de titration			Dose d’entretien habituelle
	Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4	Semaines 5 + 6	
Monothérapie - Épilepsie nouvellement diagnostiquée chez l’adulte	100 mg/jour (une fois par jour)	200 mg/jour (une fois par jour)	300 mg/jour (une fois par jour)	300 mg par jour (une fois par jour). Si une dose plus élevée est nécessaire, augmentation par paliers de 100 mg à intervalle de deux semaines jusqu’à une dose maximale de 500 mg
Traitement en association - patients recevant des inducteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.5)	Semaine 1 50 mg/jour (dose fractionnée en deux prises)	Semaine 2 100 mg/jour (dose fractionnée en deux prises)	Semaines 3 à 5 Augmentation par paliers de 100 mg à intervalle d’une semaine	300 à 500 mg par jour (une fois par jour en deux prises).
- patients ne recevant pas d’inducteurs du CYP3A4 ; ou patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique	Semaines 1 + 2 50 mg/jour (dose fractionnée en deux prises)	Semaines 3 + 4 100 mg/jour (dose fractionnée en deux prises)	Semaines 5 à 10 Augmentation par paliers de 100 mg maximum à intervalle de deux semaines	300 à 500 mg par jour (une fois par jour ou en deux prises). Certains patients peuvent répondre à des doses plus faibles

Recommandations générales pour la posologie de Zonegran dans les populations particulières

Population pédiatrique (à partir de 6 ans)

Titration et traitement d’entretien

Zonegran doit être ajouté au traitement en cours chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus. La posologie doit être adaptée en fonction de la réponse clinique. Le tableau 2 présente le schéma de titration et les doses d’entretien recommandés. Certains patients, en particulier ceux qui ne reçoivent pas de médicaments inducteurs du CYP3A4, peuvent répondre à des doses inférieures.

Les médecins doivent attirer l’attention des patients pédiatriques et des parents/soignants sur l’encadré de mise en garde pour les patients (dans la notice) relatif à la prévention des coups de chaleur (voir rubrique 4.4, Population pédiatrique).

Tableau 2 Population pédiatrique (à partir de 6 ans) – Schéma d’augmentation de la posologie et traitement d’entretien recommandés

Schéma thérapeutique	Phase de titration		Dose d’entretien habituelle	
	Semaine 1	Semaine 2 à 8	Patients pesant de 20 à 55 kg ^a	Patients pesant > 55 kg
Traitement en association - patients recevant des inducteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.5)	1 mg/kg/jour (une fois par jour)	Augmentation par paliers de 1 mg/kg à intervalle d’une semaine	6 à 8 mg/kg/jour (une fois par jour)	300 à 500 mg/jour (une fois par jour)
- patients ne recevant pas d’inducteurs du CYP3A4	Semaines 1 + 2	À partir de la semaine 3	6 à 8 mg/kg/jour (une fois par jour)	300 à 500 mg/jour (une fois par jour)
	1 mg/kg/jour (une fois par jour)	Augmentation par paliers de 1 mg/kg à intervalle de deux semaines		

Remarque :

- a. Pour garantir le maintien d’une dose thérapeutique, le poids de l’enfant doit être surveillé et la posologie ajustée en cas de modification du poids jusqu’à 55 kg. Le schéma posologique est de 6 à 8 mg/kg/jour jusqu’à une dose maximale de 500 mg/jour.

La sécurité et l’efficacité de Zonegran chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou dont le poids est inférieur à 20 kg n’ont pas encore été établies.

Les données d’études cliniques chez des patients dont le poids est inférieur à 20 kg sont limitées. La prudence s’impose donc pour le traitement d’enfants âgés de plus de 6 ans et pesant moins de 20 kg.

Il n’est pas toujours possible d’obtenir précisément la dose calculée avec les dosages des gélules de Zonegran commercialisées. Dans ce cas, il est donc recommandé d’arrondir la dose totale de Zonegran à la dose supérieure ou inférieure la plus proche pouvant être obtenue avec les dosages des gélules de Zonegran commercialisées (25 mg, 50 mg et 100 mg).

Arrêt du traitement par Zonegran

En cas d’arrêt du traitement par Zonegran, l’interruption doit être progressive (voir rubrique 4.4). Lors des études cliniques chez des patients pédiatriques, la posologie a été réduite d’environ 2 mg/kg tous les sept jours (conformément au schéma présenté dans le tableau 3).

Tableau 3 Population pédiatrique (à partir de 6 ans) – Schéma de réduction posologique recommandé

Poids	Diminution à intervalle d’une semaine par paliers de :
20 – 28 kg	25 à 50 mg/jour*
29 – 41 kg	50 à 75 mg/jour*
42 – 55 kg	100 mg/jour*
> 55 kg	100 mg/jour*

Remarque :

*Toutes les doses sont administrées une fois par jour.

Personnes âgées

Il existe peu de données sur l’utilisation de Zonegran chez les personnes âgées, et il convient donc d’être prudent lors de l’instauration du traitement chez ces patients. Le profil de sécurité de Zonegran doit également être considéré lors de la prescription de Zonegran (voir rubrique 4.8).

Insuffisance rénale

La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale car il existe peu de données sur l'utilisation de Zonegran chez ces patients et il peut être nécessaire d'augmenter plus lentement la posologie. Étant donné que le zonisamide et ses métabolites sont excrétés par voie rénale, le traitement doit être arrêté chez les patients qui développent une insuffisance rénale aiguë ou qui présentent une élévation persistante cliniquement significative de la créatinémie.

Chez des sujets insuffisants rénaux, une corrélation positive a été observée entre la clairance rénale de doses uniques de zonisamide et la clairance de la créatinine. L'ASC plasmatique du zonisamide a été augmentée de 35 % chez des sujets ayant une clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min.

Insuffisance hépatique

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Zonegran chez les patients présentant une altération des fonctions hépatiques. Par conséquent, l'administration aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée. La prudence est recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée, et il peut être nécessaire d'augmenter plus lentement la posologie.

Mode d'administration

Les gélules de Zonegran doivent être administrées par voie orale.

Effet des aliments

Zonegran peut être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou aux sulfamides.

Zonegran contient de l'huile végétale hydrogénée (huile de soja). Ce médicament est contre-indiqué en cas d'allergie à l'arachide ou au soja.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Éruption cutanée inexplicée

Des éruptions cutanées graves, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson, peuvent survenir lors du traitement par Zonegran.

L'arrêt de Zonegran doit être envisagé chez les patients qui développent une éruption cutanée inexplicée. Tous les patients qui développent une éruption cutanée pendant le traitement par Zonegran doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, et une prudence particulière est recommandée chez les patients traités en même temps par des médicaments antiépileptiques qui risquent de provoquer des éruptions cutanées.

Crises convulsives à l'arrêt du traitement

Conformément à la pratique clinique usuelle, l'arrêt éventuel de Zonegran chez les patients épileptiques doit se faire de manière progressive pour limiter les risques de crises convulsives à l'arrêt du traitement. Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'arrêt des médicaments antiépileptiques concomitants une fois les crises contrôlées avec Zonegran administré en association

pour pouvoir utiliser Zonegran en monothérapie. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'arrêt des autres médicaments antiépileptiques.

Réactions aux sulfamides

Zonegran est un dérivé du benzisoxazole qui comporte un groupement sulfamide. Les effets indésirables graves d'origine immunitaire qui sont associés aux médicaments contenant un groupement sulfamide incluent des éruptions cutanées, des réactions allergiques, et des troubles hématologiques graves, dont des anémies aplasiques, pouvant être fatales dans de très rares cas.

Des cas d'agranulocytose, de thrombopénie, de leucopénie, d'anémie aplasique, de pancytopénie et de leucocytose ont été signalés. Les données permettant d'évaluer la relation, le cas échéant, entre la dose et la durée du traitement et ces événements sont insuffisantes.

Myopie aiguë et glaucome secondaire par fermeture de l'angle

Un syndrome consistant en myopie aiguë associée à un glaucome secondaire par fermeture de l'angle a été rapporté chez des patients adultes et pédiatriques recevant le zonisamide. Les symptômes comprennent l'apparition subite d'une baisse d'acuité visuelle et/ou une douleur oculaire. L'examen ophtalmologique peut montrer une myopie, une chambre antérieure peu profonde, une hyperémie (rougeur) oculaire et une augmentation de la pression intra-oculaire. Ce syndrome peut être associé à un épanchement supraciliaire entraînant le déplacement vers l'avant du cristallin et de l'iris, avec glaucome secondaire par fermeture de l'angle. Les symptômes peuvent survenir dans les quelques heures à quelques semaines suivant l'instauration du traitement. La conduite à tenir inclut l'arrêt du traitement par le zonisamide le plus rapidement possible selon le jugement du médecin traitant et des mesures appropriées pour diminuer la pression intra-oculaire. Si elle n'est pas traitée, l'hypertonie oculaire, quelle que soit l'étiologie, peut entraîner des séquelles graves, y compris une perte de vision permanente. La prudence s'impose lors du traitement par le zonisamide chez des patients ayant des antécédents d'affections oculaires.

Idées et comportements suicidaires

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'études randomisées contrôlées contre placebo de médicaments antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque est inconnu et les données disponibles ne permettent pas d'exclure la possibilité d'un risque accru avec Zonegran.

Les patients doivent par conséquent être surveillés pour détecter des signes d'idées et comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il convient de recommander aux patients (et à leurs soignants) de consulter un médecin en cas d'apparition de signes d'idées ou comportements suicidaires.

Lithiase rénale

Certains patients, en particulier ceux prédisposés à la lithiase rénale, peuvent avoir un risque accru de formation de calculs rénaux et des signes et symptômes associés tels que colite néphrétique, douleur rénale ou douleur lombaire. La lithiase rénale peut entraîner une insuffisance rénale chronique. Les facteurs de risque de lithiase rénale sont des antécédents de calculs, des antécédents familiaux de lithiase rénale et une hypercalciurie. Aucun de ces facteurs de risque ne permet de prédire de façon fiable la formation de calculs pendant le traitement par le zonisamide. Le risque peut également être majoré chez les patients traités par d'autres médicaments pouvant favoriser la survenue d'une lithiase rénale. L'augmentation de l'apport hydrique et de la diurèse peut contribuer à réduire le risque de formation de calculs, notamment chez les sujets ayant des facteurs prédisposants.

Acidose métabolique

Une acidose métabolique hyperchlorémique sans trou anionique (diminution du taux de bicarbonate sérique en dessous des valeurs de référence normales en l'absence d'une alcalose respiratoire chronique) peut survenir lors du traitement par Zonegran. Cette acidose métabolique est causée par la perte rénale de bicarbonate due à l'effet inhibiteur du zonisamide sur l'anhydrase carbonique. Ce déséquilibre électrolytique a été observé lors de l'administration de Zonegran dans les études cliniques contrôlées et après la mise sur le marché. En général, l'acidose métabolique induite par le zonisamide survient en début de traitement, bien qu'elle puisse se développer à tout moment au cours du traitement. Les diminutions du bicarbonate sont généralement légères à modérées (diminution moyenne d'environ 3,5 mEq/l à des doses quotidiennes de 300 mg chez l'adulte) ; dans de rares cas, les patients peuvent présenter des baisses plus sévères. Les pathologies ou traitements qui prédisposent à l'acidose (tels que néphropathie, affections respiratoires sévères, état de mal épileptique, diarrhées, chirurgie, régime cétogène ou médicaments) peuvent avoir des effets additifs à ceux du zonisamide sur la diminution du bicarbonate.

Le risque d'acidose métabolique associé au zonisamide apparaît plus fréquemment et est plus sévère chez les jeunes patients. Une évaluation et une surveillance appropriées du taux de bicarbonate sérique doivent être effectuées chez les patients sous zonisamide qui présentent des conditions sous-jacentes susceptibles d'augmenter le risque d'acidose, chez les patients qui ont un risque accru de séquelles secondaires à une acidose métabolique et chez les patients qui présentent des symptômes évocateurs d'une acidose métabolique. En cas d'apparition et de persistance d'une acidose métabolique, il convient d'envisager une réduction de la posologie ou l'arrêt de Zonegran (avec diminution progressive ou réduction à une dose thérapeutique) car une ostéopénie peut se développer. S'il est décidé de poursuivre le traitement par Zonegran chez un patient présentant une acidose persistante, un traitement alcalinisant doit être envisagé.

L'acidose métabolique peut entraîner une hyperammoniémie, qui a été rapportée avec ou sans encéphalopathie pendant le traitement par le zonisamide. Le risque d'hyperammoniémie peut être augmenté chez les patients qui prennent de façon concomitante d'autres médicaments pouvant provoquer une hyperammoniémie (par exemple le valproate), ou qui présentent un trouble du cycle de l'urée sous-jacent ou une diminution de l'activité mitochondriale hépatique. Chez les patients qui développent une léthargie inexplicée ou des altérations de l'état mental pendant le traitement par le zonisamide, il est recommandé d'envisager une encéphalopathie hyperammonémique et de mesurer les taux d'ammoniac.

Zonegran doit être administré avec prudence chez les patients adultes traités de manière concomitante par des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, par exemple le topiramate ou l'acétazolamide, car il n'existe pas de données suffisantes pour exclure la possibilité d'une interaction pharmacodynamique (voir également rubrique 4.4, Population pédiatrique et rubrique 4.5).

Coup de chaleur

Des cas de diminution de la sudation et d'élévation de la température corporelle ont été décrits, essentiellement chez des patients pédiatriques (voir rubrique 4.4, Population pédiatrique pour la mise en garde complète). La prudence doit être exercée chez les patients adultes lorsque Zonegran est prescrit avec d'autres médicaments qui prédisposent le patient à des troubles liés à la chaleur, par exemple les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et les médicaments ayant une action anticholinergique (voir également rubrique 4.4, Population pédiatrique).

Pancréatite

Il est recommandé de surveiller les taux de lipase et d'amylase pancréatiques chez les patients traités par Zonegran qui développent les symptômes et signes cliniques de pancréatite. Si la pancréatite est avérée et en l'absence de toute autre cause manifeste, il est recommandé d'envisager l'arrêt du traitement par Zonegran et d'instaurer un traitement approprié.

Rhabdomyolyse

Chez les patients sous Zonegran qui présentent des myalgies et/ou une faiblesse musculaire sévères avec ou sans fièvre, il est recommandé de contrôler les marqueurs de l'atteinte musculaire, notamment les taux sériques de créatine kinase et d'aldolase. Si ces taux sont élevés en l'absence d'une autre cause évidente telle que traumatisme ou crises tonico-cloniques, le traitement par Zonegran doit être arrêté et un traitement approprié doit être instauré.

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Zonegran et pendant un mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6). Zonegran ne doit pas être utilisé chez la femme en âge de procréer qui n'utilise pas de contraception efficace, à moins d'une nécessité absolue et uniquement si le bénéfice potentiel est considéré comme justifiant le risque pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer traitées par zonisamide doivent avoir l'avis médical d'un spécialiste. La femme doit être pleinement informée et comprendre les effets possibles de Zonegran sur le fœtus et les risques doivent être discutés avec la patiente au regard du bénéfice avant l'instauration du traitement. Avant l'initiation du traitement par Zonegran chez une femme en âge de procréer, un test de grossesse doit être considéré. Les femmes qui envisagent une grossesse doivent consulter leur spécialiste pour réévaluer le traitement par Zonegran et envisager d'autres options thérapeutiques avant la conception et avant l'arrêt de la contraception. Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer de contacter immédiatement leur médecin si elles sont enceintes ou pensent être enceintes et qu'elles prennent du Zonegran.. En cas de traitement par Zonegran, le médecin doit vérifier que sa patiente est bien informée de la nécessité d'utiliser une méthode contraceptive efficace appropriée et déterminer si les contraceptifs oraux, ou les doses de leurs composants, sont suffisants en fonction de chaque patiente.

Poids corporel

Zonegran peut provoquer une perte de poids. Des suppléments nutritionnels ou une augmentation de l'apport calorique peuvent être recommandés si le patient perd du poids ou présente une insuffisance pondérale pendant le traitement. En cas de perte de poids importante non souhaitable, l'arrêt du traitement par Zonegran doit être envisagé. Une perte de poids est potentiellement plus grave chez les enfants (voir rubrique 4.4, Population pédiatrique).

Population pédiatrique

Les mises en garde et précautions d'emploi ci-dessus s'appliquent également aux enfants et adolescents. Les mises en garde et précautions d'emploi ci-dessous concernent plus particulièrement les patients pédiatriques.

Hyperthermie et déshydratation

Prévention de la chaleur excessive et de la déshydratation chez les enfants

Zonegran peut diminuer la transpiration et provoquer une chaleur excessive qui, si l'enfant n'est pas traité, peut entraîner des lésions cérébrales et le décès. Le risque est plus élevé chez les enfants, en particulier par temps chaud.

Pendant le traitement par Zonegran, l'enfant :

- doit se rafraîchir le visage et le corps, en particulier lorsque le temps est chaud ;
- doit éviter les efforts physiques intenses, en particulier lorsque le temps est chaud ;
- doit boire beaucoup d'eau fraîche ;
- ne doit pas prendre les médicaments suivants :

inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (tels que topiramate et acétazolamide) et agents anticholinergiques (tels que clomipramine, hydroxyzine, diphenhydramine, halopéridol, imipramine et oxybutynine).

SI L'ENFANT PRÉSENTE L'UN DES SYMPTÔMES SUIVANTS, DES SOINS MÉDICAUX URGENTS SONT NÉCESSAIRES :

Peau très chaude, avec peu ou pas de transpiration, ou confusion, crampes musculaires ou fréquence cardiaque ou respiratoire devenant rapide.

- Placer l'enfant dans un endroit frais, à l'ombre.
- Rafraîchir la peau de l'enfant avec de l'eau.
- Faire boire de l'eau fraîche à l'enfant.

Des cas de diminution de la sudation et d'élévation de la température corporelle ont été décrits, essentiellement chez des patients pédiatriques. Un coup de chaleur nécessitant une hospitalisation a été diagnostiqué chez certains patients. Des cas de coup de chaleur nécessitant une hospitalisation et d'issue fatale ont été rapportés. La plupart des cas de coup de chaleur sont survenus pendant des périodes de temps chaud. Les médecins doivent expliquer aux patients et à leurs proches la gravité éventuelle du coup de chaleur, les situations dans lesquelles il peut survenir et la conduite à tenir en présence de tout signe ou symptôme. Il est nécessaire de recommander aux patients ou à leurs proches de veiller à une bonne hydratation et d'éviter l'exposition à des températures excessives et les efforts physiques intenses en fonction de l'état du patient. Les médecins doivent attirer l'attention des patients pédiatriques et des parents/soignants sur les conseils figurant dans la notice relatifs à la prévention de la chaleur excessive et des coups de chaleur chez les enfants. En cas de signes ou symptômes de déshydratation, d'oligohydratation ou d'élévation de la température corporelle, l'arrêt du traitement par Zonegran doit être envisagé.

Chez les patients pédiatriques, Zonegran ne doit pas être utilisé en association avec d'autres médicaments qui prédisposent le patient à des troubles liés à la chaleur, par exemple les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et les médicaments ayant une action anticholinergique.

Poids

Une perte de poids entraînant une dégradation de l'état général et la non-observance du traitement antiépileptique a été associée à une issue fatale (voir rubrique 4.8). Zonegran n'est pas recommandé chez les patients pédiatriques présentant un poids faible (définition selon les catégories d'IMC ajusté en fonction de l'âge de l'OMS) ou une diminution de l'appétit.

L'incidence de diminution du poids est uniforme entre les tranches d'âge (voir rubrique 4.8) ; cependant, compte tenu de la gravité potentielle d'une perte de poids chez l'enfant, le poids doit être surveillé dans cette population. Des suppléments nutritionnels ou une augmentation de l'apport alimentaire doivent être envisagés si le gain pondéral du patient n'est pas conforme aux courbes de croissance ; sinon, l'arrêt du traitement par Zonegran doit être envisagé.

Les données des études cliniques chez des patients dont le poids est inférieur à 20 kg sont limitées. La prudence est donc recommandée pour le traitement des enfants âgés de 6 ans et plus pesant moins de 20 kg. L'effet à long terme d'une perte de poids sur la croissance et le développement chez les patients pédiatriques n'est pas connu.

Acidose métabolique

Le risque d'acidose métabolique induite par le zonisamide semble être plus fréquent et sévère chez les enfants et adolescents. Une évaluation et une surveillance appropriées du taux de bicarbonate sérique doivent être effectuées dans cette population (voir rubrique 4.4, Acidose métabolique pour la mise en garde complète ; voir rubrique 4.8 pour l'incidence d'hypobicarbonatémie). L'effet à long terme de taux faibles de bicarbonate sur la croissance et le développement n'est pas connu.

Chez les patients pédiatriques, Zonegran ne doit pas être utilisé en association avec d'autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, par exemple le topiramate et l'acétazolamide (voir rubrique 4.5).

Lithiase rénale

Certains patients pédiatriques ont développé des calculs rénaux (voir rubrique 4.4, Lithiase rénale, pour la mise en garde complète).

Certains patients, en particulier ceux prédisposés à la lithiase rénale, peuvent avoir un risque accru de formation de calculs rénaux et des signes et symptômes associés tels que colite néphrétique, douleur rénale ou douleur lombaire. La lithiase rénale peut entraîner une insuffisance rénale chronique. Les facteurs de risque de lithiase rénale sont des antécédents de calculs, des antécédents familiaux de lithiase rénale et une hypercalciurie. Aucun de ces facteurs de risque ne permet de prédire de façon fiable la formation de calculs pendant le traitement par le zonisamide.

L'augmentation de l'apport hydrique et de la diurèse peut contribuer à réduire le risque de formation de calculs, notamment chez les sujets ayant des facteurs prédisposants. Une échographie rénale doit être réalisée à l'appréciation du médecin. Si des calculs rénaux sont détectés, le traitement par Zonegran doit être arrêté.

Anomalies de la fonction hépatique

Des augmentations des paramètres fonctionnels hépatobiliaires tels que l'alanine aminotransférase (ALAT), l'aspartate aminotransférase (ASAT), les gamma-glutamyltransférases (GGT) et la bilirubine ont été observées chez des enfants et adolescents, sans profil uniforme dans l'observation de valeurs au-dessus de la limite supérieure de la normale. Néanmoins, en cas de suspicion d'un trouble hépatique, il convient d'effectuer un bilan hépatique et d'envisager l'arrêt du traitement par Zonegran.

Fonctions cognitives

Les troubles cognitifs chez les patients épileptiques ont été associés à la pathologie sous-jacente et/ou à l'administration d'un traitement antiépileptique. Dans une étude contrôlée du zonisamide *versus* placebo menée chez des enfants et adolescents, le pourcentage de patients présentant des troubles cognitifs était numériquement supérieur dans le groupe zonisamide par rapport au groupe placebo.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet de Zonegran sur les isoenzymes du cytochrome P450

Les études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ne montrent pas d'inhibition, ou une inhibition faible (inférieure à 25 %), des isoenzymes du cytochrome P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4 à des concentrations de zonisamide environ deux fois supérieures ou plus aux concentrations sériques libres cliniquement efficaces. Par conséquent, il est peu probable que Zonegran affecte la pharmacocinétique d'autres médicaments par des mécanismes faisant intervenir le cytochrome P450, comme cela a été démontré *in vivo* pour la carbamazépine, la phénytoïne, l'éthinylestradiol et la désipramine.

Risques d'interaction de Zonegran avec d'autres médicaments

Médicaments antiépileptiques

Chez les patients épileptiques, l'administration de Zonegran à l'état d'équilibre n'a pas provoqué d'effets pharmacocinétiques cliniquement significatifs sur la carbamazépine, la lamotrigine, la phénytoïne ou le valproate de sodium.

Contraceptifs oraux

Dans les études cliniques menées sur des sujets sains, l'administration de Zonegran à l'état d'équilibre n'a pas eu d'effet sur les concentrations sériques d'éthinylestradiol ou de noréthistérone d'un contraceptif oral combiné.

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Zonegran doit être utilisé avec précaution chez les patients adultes recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, tels que le topiramate et l'acétazolamide, car les données sont insuffisantes pour exclure la possibilité d'une interaction pharmacodynamique (voir rubrique 4.4).

Chez les patients pédiatriques, Zonegran ne doit pas être utilisé en association avec d'autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique tels que le topiramate et l'acétazolamide (voir rubrique 4.4, Population pédiatrique).

Substrats de la P-gp

Une étude *in vitro* a montré que le zonisamide est un faible inhibiteur de la P-gp (MDR1) avec une CI_{50} de 267 $\mu\text{mol/l}$ et qu'il peut théoriquement affecter la pharmacocinétique des substances qui sont des substrats de la P-gp. Il est recommandé d'être prudent lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par le zonisamide ou d'une modification de la dose de zonisamide chez les patients qui reçoivent également des médicaments qui sont des substrats de la P-gp (ex. digoxine, quinidine).

Risque d'interactions médicamenteuses sur Zonegran

Dans des études cliniques, l'administration concomitante de lamotrigine n'a pas eu d'effet apparent sur la pharmacocinétique du zonisamide. L'association de Zonegran avec d'autres médicaments qui peuvent induire une lithiase urinaire peut augmenter le risque d'apparition de calculs rénaux ; l'administration concomitante de ces médicaments doit donc être évitée.

Le zonisamide est métabolisé en partie par le CYP3A4 (clivage réducteur) ainsi que par les N-acétyl-transférases et par conjugaison avec l'acide glucuronique ; les substances qui peuvent avoir un effet inducteur ou inhibiteur sur ces enzymes peuvent donc affecter la pharmacocinétique du zonisamide :

- Induction enzymatique : l'exposition au zonisamide est inférieure chez les patients épileptiques qui reçoivent des inducteurs du CYP3A4, par exemple phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital. Il est peu probable que ces effets soient cliniquement significatifs lorsque Zonegran est ajouté au traitement en cours ; cependant, les concentrations de zonisamide peuvent être modifiées en cas d'arrêt, d'ajustement de la posologie ou d'instauration d'un traitement par des antiépileptiques ou d'autres médicaments inducteurs du CYP3A4 et il peut être nécessaire dans ce cas d'adapter la posologie de Zonegran. La rifampicine est un inducteur puissant du CYP3A4. Si l'administration concomitante de ces deux médicaments est nécessaire, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et les posologies de Zonegran et des autres substrats du CYP3A4 doivent être adaptées en conséquence.
- Inhibition du CYP3A4 : sur la base des données cliniques, les inhibiteurs connus du CYP3A4, spécifiques et non spécifiques, ne semblent pas avoir d'effet cliniquement significatif sur les paramètres d'exposition pharmacocinétique du zonisamide. L'administration à l'état d'équilibre de kétoconazole (400 mg/jour) ou de cimétidine (1 200 mg/jour) n'a pas eu d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique du zonisamide administré en dose unique à

des volontaires sains. Par conséquent, il ne devrait pas être nécessaire de modifier les posologies de Zonegran en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs connus du CYP3A4.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Zonegran et pendant un mois après l'arrêt du traitement.

Zonegran ne doit pas être utilisé chez la femme en âge de procréer qui n'utilise pas de contraception efficace, à moins d'une nécessité absolue et uniquement si le bénéfice potentiel est considéré comme justifiant le risque pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer traitées par le zonisamide doivent recevoir l'avis médical d'un spécialiste. La femme doit être pleinement informée et comprendre les effets possibles de Zonegran sur le fœtus et les risques doivent être discutés avec la patiente au regard du bénéfice avant l'initiation du traitement. Avant l'initiation du traitement par le zonisamide chez une femme en âge de procréer, un test de grossesse doit être considéré. Les femmes qui envisagent une grossesse doivent consulter leur spécialiste pour réévaluer le traitement par le zonisamide et envisager d'autres options thérapeutiques avant la conception et avant l'arrêt de la contraception.

Comme avec tous les médicaments antiépileptiques, le traitement doit toujours être arrêté progressivement pour éviter la survenue intercurrente de crises qui peuvent avoir des conséquences graves pour la mère et pour l'enfant à naître. Le risque d'anomalie congénitale est multiplié par 2 ou 3 pour les enfants des femmes traitées par un traitement antiépileptique. Les anomalies les plus fréquemment rapportées sont une fente labiale, des malformations cardiovasculaires et une anomalie du tube neural. Un traitement comportant plusieurs médicaments antiépileptiques peut être associé à un risque accru de malformations congénitales comparativement à une monothérapie.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de Zonegran chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Chez l'Homme, le risque potentiel de malformations congénitales majeures et de troubles neurodéveloppementaux n'est pas connu.

Les données obtenues à partir d'un registre suggèrent une augmentation de la proportion d'enfants de faible poids de naissance (FPN), prématurés ou petits pour l'âge gestationnel (PAG). Ces augmentations sont de l'ordre de 5 à 8 % pour les enfants de FPN, de 8 à 10 % pour ceux nés prématurément et de 7 à 12 % pour ceux PAG, tous ces pourcentages ayant été comparés avec ceux de mères traitées par de la lamotrigine en monothérapie.

Zonegran ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, à moins d'une nécessité absolue et uniquement si celui-ci considère que le bénéfice potentiel justifie le risque pour le fœtus. En cas de traitement par Zonegran pendant la grossesse, les patientes doivent être bien informées du risque potentiel pour le fœtus et l'utilisation de la dose minimale efficace et une surveillance étroite sont conseillées.

Allaitement

Le zonisamide est excrété dans le lait maternel ; la concentration dans le lait est similaire à celle observée dans le plasma. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Zonegran. Compte tenu de la persistance prolongée dans l'organisme, l'allaitement ne doit être repris qu'un mois après l'arrêt du traitement par Zonegran.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques concernant les effets du zonisamide sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des modifications des paramètres de fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, dans la mesure où certains patients peuvent éprouver une somnolence ou des difficultés de concentration, notamment au début du traitement ou après une augmentation de la dose, les patients doivent être avertis qu'ils doivent être prudents en cas d'activités qui exigent une grande vigilance, telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Lors des études cliniques, Zonegran a été administré à plus de 1 200 patients, dont plus de 400 ont reçu le médicament pendant un an au moins. Il existe de plus une grande expérience post-commercialisation du zonisamide au Japon depuis 1989 et aux États-Unis depuis 2000.

À noter que Zonegran est un dérivé du benzisoxazole contenant un groupement sulfamide. Les effets indésirables graves d'origine immunitaire qui sont associés aux médicaments contenant un groupement sulfamide incluent des éruptions cutanées, des réactions allergiques et des troubles hématologiques graves, dont des anémies aplasiques, pouvant être fatales dans de très rares cas (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables les plus fréquents observés dans les études contrôlées de Zonegran administré en association ont été somnolence, vertiges et anorexie. Dans une étude randomisée contrôlée visant à comparer le zonisamide en monothérapie à la carbamazépine à libération prolongée, les effets indésirables les plus fréquents ont été une diminution du taux de bicarbonates, une diminution de l'appétit et une perte de poids. L'incidence de taux sériques de bicarbonate anormalement faibles (diminution à moins de 17 mEq/l et de plus de 5 mEq/l) a été de 3,8 %. L'incidence de diminutions marquées du poids de 20 % ou plus a été de 0,7 %.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables associés à Zonegran qui ont été observés lors des études cliniques et notifiés dans le cadre de la pharmacovigilance sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les fréquences sont présentées comme suit :

Très fréquent	$\geq 1/10$
Fréquent	$\geq 1/100, < 1/10$
Peu fréquent	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Rare	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Très rare	$< 1/10\ 000$
Fréquence indéterminée	ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Tableau 4 Effets indésirables associés à Zonegran rapportés dans les études cliniques du traitement en association et dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation

Classe de systèmes d'organes (Terminologie MedDRA)	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Très rares
Infections et infestations			Pneumonie Infection des voies urinaires	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Ecchymose		Agranulocytose Anémie aplasique Leucocytose Leucopénie Adénopathie Pancytopénie Thrombopénie
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité		Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse Syndrome DRESS (éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie		Hypokaliémie	Acidose métabolique Acidose rénale tubulaire
Affections psychiatriques	Agitation Irritabilité États confusionnels Dépression	Labilité émotionnelle Anxiété Insomnies Troubles psychotiques	Colère Agressivité Idées suicidaires Tentative de suicide	Hallucinations
Affections du système nerveux	Ataxie Vertiges Troubles de la mémoire Somnolence	Bradyphrénie Troubles de l'attention Nystagmus Paresthésies Troubles d'élocution Tremblement	Convulsions	Amnésie Coma Crises tonico-cloniques Syndrome myasthénique Syndrome malin des neuroleptiques État de mal épileptique
Affections oculaires	Diplopie			Glaucome par fermeture de l'angle Douleur oculaire Myopie Vision floue Baisse d'acuité visuelle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Dyspnée Pneumonie de déglutition Troubles respiratoires Pneumopathie d'hypersensibilité

Classe de systèmes d'organes (Terminologie MedDRA)	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Très rares
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales Constipation Diarrhées Dyspepsie Nausées	Vomissements	Pancréatite
Affections hépatobiliaires			Cholécystite Lithiase biliaire	Atteinte hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Prurit Alopécie		Anhidrose Érythème polymorphe Syndrome de Stevens-Johnson Nécro-épidermolyse bulleuse aiguë (syndrome de Lyell)
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires		Lithiase rénale	Calculs urinaires	Hydronéphrose Insuffisance rénale Anomalies urinaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue Syndrome pseudo-grippal Fièvre Œdème périphérique		
Investigations	Diminution des bicarbonates	Perte de poids		Élévation de la créatine-kinase (CK) Hypercréatininémie Augmentation de l'urée sanguine Anomalies du bilan hépatique
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				Coup de chaleur

Des cas isolés de mort subite inexplicée chez des patients épileptiques (SUDEP : *Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients*) ont également été décrits chez des sujets traités par Zonégran.

Tableau 5 Effets indésirables rapportés dans une étude randomisée contrôlée en monothérapie comparant le zonisamide à la carbamazépine à libération prolongée

Classe de systèmes d'organes (Terminologie MedDRA†)	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations			Infection des voies urinaires Pneumonie
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie Thrombopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit	Hypokaliémie
Affections psychiatriques		Agitation Dépression Insomnies Labilité émotionnelle Anxiété	États confusionnels Psychose aiguë Agressivité Idées suicidaires Hallucinations
Affections du système nerveux		Ataxie Vertiges Troubles de la mémoire Somnolence Bradyphrénie Troubles de l'attention Paresthésies	Nystagmus Troubles d'élocution Tremblement Convulsions
Affections oculaires		Diplopie	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Troubles respiratoires
Affections gastro-intestinales		Constipation Diarrhée Dyspepsie Nausées Vomissements	Douleurs abdominales
Affections hépatobiliaires			Cholécystite aiguë
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée	Prurit Ecchymose
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue Fièvre Irritabilité	
Investigations	Diminution des bicarbonates	Perte de poids Élévation du taux sanguin de créatinine kinase (CK) Élévation de l'alanine aminotransférase Élévation de l'aspartate aminotransférase	Anomalies de l'analyse d'urine

† MedDRA version 13.1

Informations complémentaires pour les populations particulières

Sujets âgés

Une analyse combinée des données de sécurité chez 95 patients âgés a montré une fréquence de notification d'œdème périphérique et de prurit relativement plus élevée que dans la population adulte.

L'examen des données de pharmacovigilance semble indiquer que les patients âgés de 65 ans et plus signalent une plus grande fréquence des effets suivants par rapport à la population générale : syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (SHM).

Population pédiatrique

Dans les études cliniques contrôlées contre placebo, le profil d'effets indésirables du zonisamide chez les patients âgés de 6 à 17 ans est similaire à celui observé chez les adultes. Sept décès (1,5 % ; 14,6/1 000 années-patients) ont été rapportés chez 465 patients inclus dans la base de données de pharmacovigilance pédiatrique (dont 67 patients supplémentaires de la phase d'extension de l'étude clinique contrôlée) : 2 cas d'état de mal épileptique, dont l'un était lié à une perte de poids sévère (10 % en trois mois) chez un patient en sous-poids, ayant entraîné la non-observance du traitement, 1 cas de traumatisme crânien/hématome cérébral et 4 cas de décès chez des patients présentant des déficits neurologiques fonctionnels préexistants dus à différentes causes (2 cas de septicémie et défaillance viscérale secondaires à une pneumonie, 1 cas de SUDEP et 1 traumatisme crânien). Au total, 70,4 % des patients pédiatriques ayant reçu le zonisamide dans l'étude contrôlée ou dans son extension en ouvert ont présenté au moins une valeur du bicarbonate inférieure à 22 mmol/l pendant le traitement. La durée de l'hypobicarbonatémie a également été longue (médiane, 188 jours).

Une analyse combinée des données de sécurité chez 420 patients pédiatriques (183 patients âgés de 6 à 11 ans et 237 patients âgés de 12 à 16 ans, avec une durée d'exposition moyenne d'environ 12 mois) a montré une fréquence de notification de pneumonie, de déshydratation, d'hypohidrose, d'anomalies du bilan hépatique, d'otite moyenne, de pharyngite, de sinusite et infection des voies respiratoires supérieures, de toux, d'épistaxis et rhinite, de douleurs abdominales, de vomissements, d'éruption cutanée et eczéma et de fièvre relativement plus élevée que dans la population adulte (en particulier chez les patients âgés de moins de 12 ans) et, avec une incidence faible, d'amnésie, d'augmentation de la créatinine, d'adénopathie et de thrombopénie. L'incidence de diminution ≥ 10 % du poids a été de 10,7 % (voir rubrique 4.4). Certains cas de perte de poids ont été accompagnés d'un retard de la transition au stade de Tanner suivant et du développement osseux.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des cas de surdosages accidentels et intentionnels ont été décrits chez des patients adultes et pédiatriques. Dans certains cas, le surdosage a été asymptomatique, notamment en cas de vomissements ou de lavage gastrique précoces. Dans d'autres cas, le surdosage s'est accompagné de symptômes tels que somnolence, nausées, gastrite, nystagmus, myoclonies, coma, bradycardie, diminution de la fonction rénale, hypotension et dépression respiratoire. Une concentration plasmatique très élevée de zonisamide (100,1 µg/ml) a été observée 31 heures environ après qu'un patient ait pris des doses excessives de Zonegran et de clonazépam ; le surdosage a provoqué un coma et une dépression respiratoire, mais le patient a repris connaissance cinq jours plus tard sans séquelles.

Traitement

Il n'existe pas d'antidotes spécifiques pour les surdosages de Zonegran. En cas de suspicion de surdosage récent, il peut être indiqué de pratiquer un lavage gastrique ou de déclencher des vomissements, en prenant les précautions habituelles pour protéger les voies aériennes. Il est recommandé d'instaurer un traitement symptomatique de soutien des fonctions vitales, avec

monitorage fréquent des signes vitaux et surveillance étroite du patient. Le zonisamide possède une demi-vie d'élimination longue et ses effets peuvent donc être durables. Bien qu'elle n'ait pas été étudiée formellement pour le traitement d'un surdosage, l'hémodialyse a fait baisser les concentrations plasmatiques de zonisamide chez un patient présentant une diminution de la fonction rénale, et elle peut être envisagée pour le traitement d'un surdosage en cas d'indication clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, autres antiépileptiques, Code ATC : N03AX15

Le zonisamide est un dérivé du benzisoxazole. C'est un antiépileptique avec une faible activité anhydrase carbonique *in vitro*. Sa structure chimique n'est pas apparentée à d'autres antiépileptiques.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du zonisamide n'est pas totalement élucidé, mais il semblerait qu'il agisse sur les canaux sodiques et calciques voltage-dépendants, en bloquant les décharges neuronales synchrones, en réduisant la propagation des décharges épileptiques et en interrompant ainsi l'activité épileptique qui en résulte. Le zonisamide possède également un effet modulateur sur l'inhibition neuronale dans laquelle le GABA sert de médiateur.

Effets pharmacodynamiques

L'effet anticonvulsivant du zonisamide a été évalué sur différents modèles, chez plusieurs espèces présentant des crises induites ou naturelles, et le zonisamide semble agir comme un antiépileptique à large spectre chez ces modèles. Le zonisamide prévient les convulsions lors du test de l'électrochoc maximal et limite l'extension de la crise, notamment la propagation des convulsions du cortex à la structure subcorticale et il supprime l'activité focale épileptogène. Toutefois, contrairement à la phénytoïne et à la carbamazépine, le zonisamide agit essentiellement sur les crises ayant pour origine le cortex.

Efficacité et sécurité cliniques

Monothérapie dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire

L'efficacité du zonisamide en monothérapie a été établie lors d'une étude de non-infériorité à la carbamazépine à libération prolongée (LP) en double aveugle, en groupes parallèles, menée chez 583 patients adultes présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée avec ou sans crises généralisées tonico-cloniques secondaires. Les patients randomisés à la carbamazépine ou au zonisamide ont reçu le traitement pendant une durée allant jusqu'à 24 mois en fonction de la réponse. La posologie a été augmentée jusqu'à la dose cible initiale de 600 mg de carbamazépine ou 300 mg de zonisamide. Chez les patients présentant une crise convulsive, la posologie était augmentée à la dose cible suivante, soit 800 mg de carbamazépine ou 400 mg de zonisamide. Si les patients présentaient une nouvelle crise, la posologie était augmentée à la dose cible maximale de 1 200 mg de carbamazépine ou 500 mg de zonisamide. Les patients n'ayant pas présenté de crise pendant 26 semaines à un palier de dose cible ont poursuivi le traitement à cette dose pendant 26 semaines de plus.

Les principaux résultats de cette étude sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 6 Résultats d'efficacité de l'étude 310 en monothérapie

	Zonisamide	Carbamazépine		
n (population ITT)	281	300		
Absence de crise pendant 6 mois			Diff.	IC à 95 % _o
Population PP*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 % ; 3,1 %
Population ITT	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 % ; 1,4 %
≤ 4 crises pendant la période initiale de 3 mois	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 % ; 3,7 %
> 4 crises pendant la période initiale de 3 mois	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 % ; 5,6 %
Absence de crise pendant 12 mois				
Population PP	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	- 17,2 % ; 1,5 %
Population ITT	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	- 16,1 % ; 0,7 %
≤ 4 crises pendant la période initiale de 3 mois	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 % ; 1,3 %
> 4 crises pendant la période initiale de 3 mois	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 % ; 17,4 %
Sous-types de crises (absence de crise pendant 6 mois - population PP)				
Toutes crises partielles	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 % ; 0,0 %
Partielles simples	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 % ; 14,7 %
Partielles complexes	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 % ; -5,9 %
Tout type de crises tonico-cloniques généralisées	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 % ; 6,0 %
Tonico-cloniques secondaires	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 % ; 7,1 %
Tonico-cloniques généralisées	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 % ; 10,5 %

PP = population per protocole ; ITT = population en intention de traiter

* Critère principal

En association dans le traitement chez l'adulte de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation

Chez les adultes, l'efficacité de Zonegran a été démontrée lors de quatre études en double aveugle contrôlées contre placebo d'une durée allant jusqu'à 24 semaines, au cours desquelles Zonegran a été administré à raison d'une ou deux fois par jour. Ces études montrent que la réduction médiane de la fréquence des crises partielles est proportionnelle à la dose de Zonegran, avec un effet maintenu à des doses de 300 à 500 mg par jour.

Population pédiatrique

En association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation chez les adolescents et les enfants (à partir de 6 ans)

Chez les patients pédiatriques (âgés de 6 ans et plus), l'efficacité du zonisamide a été démontrée dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo, menée chez 207 patients ayant été traités pendant une durée allant jusqu'à 24 semaines. Une réduction $\geq 50\%$ par rapport au début de l'étude de la fréquence des crises pendant la période de traitement à dose stable de 12 semaines a été observée chez 50 % des patients traités par le zonisamide et 31 % de ceux recevant le placebo.

Les effets indésirables spécifiques observés dans les études pédiatriques ont été : diminution de l'appétit et perte de poids, diminution du taux de bicarbonate, augmentation du risque de calculs rénaux et de déshydratation. Tous ces effets, et en particulier la perte de poids, peuvent avoir des conséquences délétères sur la croissance et le développement et entraîner une dégradation de l'état général. Globalement, les données concernant les effets à long terme sur la croissance et le développement sont limitées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le zonisamide est presque complètement absorbé, les pics sériques ou plasmatiques étant généralement atteints en 2 à 5 heures. Le métabolisme de premier passage est considéré comme négligeable. La biodisponibilité absolue est estimée à près de 100 %. La biodisponibilité orale n'est pas affectée par les aliments, mais le délai d'obtention des concentrations maximales plasmatiques et sériques peut être prolongé.

Les valeurs ASC et C_{\max} du zonisamide augmentent de manière pratiquement linéaire après administration d'une dose unique allant de 100 mg à 800 mg ou de doses répétées allant de 100 mg à 400 mg. L'augmentation à l'état d'équilibre a été légèrement supérieure à ce qui était attendu pour la dose utilisée, probablement en raison de la liaison saturable du zonisamide aux érythrocytes. L'état d'équilibre a été atteint en 13 jours. Une accumulation légèrement supérieure à ce qui était attendu est observée après administration d'une dose unique.

Distribution

Chez l'homme, le zonisamide est lié aux protéines plasmatiques dans une proportion de 40 à 50%, et des études *in vitro* montrent que cette liaison n'est pas affectée par la présence de différents agents antiépileptiques (à savoir phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine et valproate de sodium). Le volume de distribution apparent est d'environ 1,1 à 1,7 l/kg chez l'adulte, ce qui indique que le zonisamide a une large distribution tissulaire. Les rapports érythrocytes/plasma sont voisins de 15 à faibles concentrations et de 3 à des concentrations plus élevées.

Biotransformation

Le zonisamide est métabolisé essentiellement par un mécanisme de clivage réducteur par le CYP3A4 de l'anneau benzisoxazole de la molécule mère pour former le 2-sulfamoylacétyl phénol (SMAP), ainsi que par N-acétylation. La molécule mère et le SMAP peuvent de plus faire l'objet d'une glucuroconjugaison. Les métabolites, qui n'ont pas pu être détectés dans le plasma, sont dépourvus d'action anticonvulsivante. Le zonisamide ne semble pas induire son propre métabolisme.

Élimination

Après administration orale, la clairance apparente du zonisamide à l'état d'équilibre est d'environ 0,7 l/h, et la demi-vie d'élimination terminale d'environ 60 heures en l'absence d'inducteurs du CYP3A4. La demi-vie d'élimination est indépendante de la dose, et elle n'est pas affectée par des

administrations répétées. La variation des concentrations sériques ou plasmatiques entre deux prises est faible (inférieure à 30 %). L'excrétion des métabolites du zonisamide et du médicament sous forme inchangée se fait principalement par la voie urinaire. La clairance rénale du zonisamide sous forme inchangée est relativement faible (3,5 ml/mn environ ; 15 à 30 % de la dose sont éliminés sous forme inchangée).

Linéarité/non linéarité

L'exposition au zonisamide augmente au cours du temps jusqu'à ce que l'état d'équilibre soit atteint, en 8 semaines environ. Si l'on compare la même dose, les sujets d'un poids supérieur semblent avoir des concentrations sériques plus basses à l'état d'équilibre mais cet effet est relativement modeste. L'âge (12 ans et plus) et le sexe, après ajustement en fonction du poids, n'ont pas d'effet apparent sur l'exposition au zonisamide chez des patients épileptiques pendant l'administration à l'état d'équilibre. Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose des antiépileptiques, y compris des inducteurs du CYP3A4.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le zonisamide diminue la fréquence moyenne des crises par période de 28 jours et la diminution est proportionnelle (log-linéaire) à la concentration moyenne du médicament.

Populations particulières

Chez des patients présentant une insuffisance rénale, une corrélation positive a été observée entre la clairance rénale de doses uniques de zonisamide et la clairance de la créatinine. L'ASC plasmatique du zonisamide a été augmentée de 35 % chez des sujets ayant une clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/mn (voir également la rubrique 4.2).

Patients présentant une insuffisance hépatique : il n'existe pas d'études suffisantes de la pharmacocinétique du zonisamide chez des patients présentant une insuffisance hépatique.

Personnes âgées : aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du zonisamide n'a été observée entre des sujets jeunes (21 à 40 ans) et des sujets âgés (65 à 75 ans).

Population pédiatrique (5-18 ans) : des données limitées indiquent qu'après l'obtention d'un état d'équilibre suivant l'administration de doses de 1 mg/kg, 7 mg/kg ou 12 mg/kg par jour en plusieurs prises, les paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant et l'adolescent sont comparables à ceux observés chez l'adulte, après ajustement en fonction du poids.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des modifications hépatiques (hépatomégalie, coloration brun foncé, légère augmentation de volume des hépatocytes avec corps lamellaires concentriques dans le cytoplasme et vacuolisation cytoplasmique), associées à une augmentation du métabolisme, ont été observées chez le chien à des niveaux d'exposition comparables à l'utilisation en clinique, mais non dans les études cliniques.

Aucune génotoxicité ni potentiel cancérigène n'ont été observés avec le zonisamide.

Le zonisamide a provoqué des anomalies du développement chez la souris, le rat et le chien et il a été embryolétal chez le singe lorsqu'il a été administré pendant la période d'organogenèse à des posologies et des concentrations plasmatiques maternelles similaires ou inférieures aux niveaux thérapeutiques chez l'homme.

Dans une étude de toxicité orale à doses répétées chez le rat juvénile, à des niveaux d'exposition comparables à ceux observés chez les patients pédiatriques recevant la dose maximale recommandée, des diminutions du poids et des modifications des paramètres rénaux histopathologiques et cliniques et des modifications du comportement ont été observées. Les modifications des paramètres rénaux histopathologiques et cliniques ont été considérées comme étant liées à l'inhibition de l'anhydrase carbonique par le zonisamide. Les effets à ce palier de dose ont été réversibles pendant la période de récupération. À une dose plus élevée (exposition systémique représentant 2 à 3 fois l'exposition

thérapeutique), les effets histopathologiques rénaux ont été plus sévères et n'ont été que partiellement réversibles. La plupart des effets indésirables constatés chez le rat juvénile ont été comparables à ceux observés dans les études de toxicité à doses répétées du zonisamide chez le rat adulte, mais des gouttelettes hyalines dans les cellules tubulaires du rein et une hyperplasie transitionnelle n'ont été observées que dans l'étude chez le rat juvénile. À cette dose élevée, les rats juvéniles ont présenté une diminution des paramètres de croissance, d'apprentissage et de développement. Ces effets ont été considérés comme étant probablement liés à la diminution du poids corporel et aux effets pharmacologiques excessifs du zonisamide à la dose maximale tolérée.

Chez la rate, une diminution du nombre de corps jaunes et des sites d'implantation a été observée à des niveaux d'exposition équivalents à la dose thérapeutique maximale chez l'homme ; des cycles œstraux irréguliers et une diminution du nombre de fœtus vivants ont été constatés à des niveaux d'exposition trois fois supérieurs.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Cellulose microcristalline
Huile végétale hydrogénée (huile de soja)
Laurylsulfate de sodium

Enveloppe de la gélule

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Gomme laque
Propylène glycol
Hydroxyde de potassium
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées PVC/PVDC/aluminium de 14, 28, 56 et 84 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amdipharm Limited
3 Burlington Road,
Dublin 4, D04 RD68,
L'Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/307/010
EU/1/04/307/009
EU/1/04/307/003
EU/1/04/307/012

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 10/03/2005
Date de la décision de l'Union européenne : 21/12/2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zonegran 100 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 100 mg de zonisamide.

Excipients : 0,002 mg de jaune soleil FCF (E110) et 0,147 mg de rouge allura AC (E129).

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque gélule contient 3 mg d'huile végétale hydrogénée (huile de soja).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Corps blanc opaque et tête rouge opaque, avec « Zonegran 100 » imprimé en noir.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zonegran est indiqué :

- en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, chez les patients adultes présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée (voir rubrique 5.1) ;
- en association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie - Adultes

Titration et dose d'entretien

Zonegran peut être administré en monothérapie ou en association au traitement en cours chez l'adulte. La posologie doit être adaptée en fonction de la réponse clinique. Le tableau 1 présente le schéma de titration et les doses d'entretien recommandés. Certains patients, particulièrement ceux qui ne prennent pas de médicaments inducteurs du CYP3A4, peuvent répondre à des doses inférieures.

Arrêt du traitement par Zonegran

En cas d'arrêt du traitement par Zonegran, l'interruption doit être progressive (voir rubrique 4.4). Lors des études cliniques chez l'adulte, la posologie a été réduite de 100 mg tous les sept jours avec ajustement concomitant des doses des autres médicaments antiépileptiques (le cas échéant).

Tableau 1 Adultes – Schéma d’augmentation de la posologie et traitement d’entretien recommandés

Schéma thérapeutique	Phase de titration			Dose d’entretien habituelle
	Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4	Semaines 5 + 6	
Monothérapie - Épilepsie nouvellement diagnostiquée chez l’adulte	100 mg/jour (une fois par jour)	200 mg/jour (une fois par jour)	300 mg/jour (une fois par jour)	300 mg par jour (une fois par jour). Si une dose plus élevée est nécessaire, augmentation par paliers de 100 mg à intervalle de deux semaines jusqu’à une dose maximale de 500 mg
Traitement en association - patients recevant des inducteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.5)	Semaine 1 50 mg/jour (dose fractionnée en deux prises)	Semaine 2 100 mg/jour (dose fractionnée en deux prises)	Semaines 3 à 5 Augmentation par paliers de 100 mg à intervalle d’une semaine	300 à 500 mg par jour (une fois par jour en deux prises).
- patients ne recevant pas d’inducteurs du CYP3A4 ; ou patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique	Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4	Semaines 5 à 10	300 à 500 mg par jour (une fois par jour ou en deux prises). Certains patients peuvent répondre à des doses plus faibles
	50 mg/jour (dose fractionnée en deux prises)	100 mg/jour (dose fractionnée en deux prises)	Augmentation par paliers de 100 mg maximum à intervalle de deux semaines	

Recommandations générales pour la posologie de Zonegran dans les populations particulières

Population pédiatrique (à partir de 6 ans)

Titration et traitement d’entretien

Zonegran doit être ajouté au traitement en cours chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus. La posologie doit être adaptée en fonction de la réponse clinique. Le tableau 2 présente le schéma de titration et les doses d’entretien recommandés. Certains patients, en particulier ceux qui ne reçoivent pas de médicaments inducteurs du CYP3A4, peuvent répondre à des doses inférieures.

Les médecins doivent attirer l’attention des patients pédiatriques et des parents/soignants sur l’encadré de mise en garde pour les patients (dans la notice) relatif à la prévention des coups de chaleur (voir rubrique 4.4, Population pédiatrique).

Tableau 2 Population pédiatrique (à partir de 6 ans) – Schéma d’augmentation de la posologie et traitement d’entretien recommandés

Schéma thérapeutique	Phase de titration		Dose d’entretien habituelle	
	Semaine 1	Semaine 2 à 8	Patients pesant de 20 à 55 kg ^a	Patients pesant > 55 kg
Traitement en association - patients recevant des inducteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.5)	1 mg/kg/jour (une fois par jour)	Augmentation par paliers de 1 mg/kg à intervalle d’une semaine	6 à 8 mg/kg/jour (une fois par jour)	300 à 500 mg/jour (une fois par jour)
- patients ne recevant pas d’inducteurs du CYP3A4	Semaines 1 + 2	À partir de la semaine 3	6 à 8 mg/kg/jour (une fois par jour)	300 à 500 mg/jour (une fois par jour)
	1 mg/kg/jour (une fois par jour)	Augmentation par paliers de 1 mg/kg à intervalle de deux semaines		

Remarque :

- a. Pour garantir le maintien d’une dose thérapeutique, le poids de l’enfant doit être surveillé et la posologie ajustée en cas de modification du poids jusqu’à 55 kg. Le schéma posologique est de 6 à 8 mg/kg/jour jusqu’à une dose maximale de 500 mg/jour.

La sécurité et l’efficacité de Zonegran chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou dont le poids est inférieur à 20 kg n’ont pas encore été établies.

Les données d’études cliniques chez des patients dont le poids est inférieur à 20 kg sont limitées. La prudence s’impose donc pour le traitement d’enfants âgés de plus de 6 ans et pesant moins de 20 kg.

Il n’est pas toujours possible d’obtenir précisément la dose calculée avec les dosages des gélules de Zonegran commercialisées. Dans ce cas, il est donc recommandé d’arrondir la dose totale de Zonegran à la dose supérieure ou inférieure la plus proche pouvant être obtenue avec les dosages des gélules de Zonegran commercialisées (25 mg, 50 mg et 100 mg).

Arrêt du traitement par Zonegran

En cas d’arrêt du traitement par Zonegran, l’interruption doit être progressive (voir rubrique 4.4). Lors des études cliniques chez des patients pédiatriques, la posologie a été réduite d’environ 2 mg/kg tous les sept jours (conformément au schéma présenté dans le tableau 3).

Tableau 3 Population pédiatrique (à partir de 6 ans) – Schéma de réduction posologique recommandé

Poids	Diminution à intervalle d’une semaine par paliers de :
20 – 28 kg	25 à 50 mg/jour*
29 – 41 kg	50 à 75 mg/jour*
42 – 55 kg	100 mg/jour*
> 55 kg	100 mg/jour*

Remarque :

*Toutes les doses sont administrées une fois par jour.

Personnes âgées

Il existe peu de données sur l’utilisation de Zonegran chez les personnes âgées, et il convient donc d’être prudent lors de l’instauration du traitement chez ces patients. Le profil de sécurité de Zonegran doit également être considéré lors de la prescription de Zonegran (voir rubrique 4.8).

Insuffisance rénale

La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale car il existe peu de données sur l'utilisation de Zonegran chez ces patients et il peut être nécessaire d'augmenter plus lentement la posologie. Étant donné que le zonisamide et ses métabolites sont excrétés par voie rénale, le traitement doit être arrêté chez les patients qui développent une insuffisance rénale aiguë ou qui présentent une élévation persistante cliniquement significative de la créatinémie.

Chez des sujets insuffisants rénaux, une corrélation positive a été observée entre la clairance rénale de doses uniques de zonisamide et la clairance de la créatinine. L'ASC plasmatique du zonisamide a été augmentée de 35 % chez des sujets ayant une clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min.

Insuffisance hépatique

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Zonegran chez les patients présentant une altération des fonctions hépatiques. Par conséquent, l'administration aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée. La prudence est recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée, et il peut être nécessaire d'augmenter plus lentement la posologie.

Mode d'administration

Les gélules de Zonegran doivent être administrées par voie orale.

Effet des aliments

Zonegran peut être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou aux sulfamides.

Zonegran contient de l'huile végétale hydrogénée (huile de soja). Ce médicament est contre-indiqué en cas d'allergie à l'arachide ou au soja.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Éruption cutanée inexplicée

Des éruptions cutanées graves, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson, peuvent survenir lors du traitement par Zonegran.

L'arrêt de Zonegran doit être envisagé chez les patients qui développent une éruption cutanée inexplicée. Tous les patients qui développent une éruption cutanée pendant le traitement par Zonegran doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, et une prudence particulière est recommandée chez les patients traités en même temps par des médicaments antiépileptiques qui risquent de provoquer des éruptions cutanées.

Crises convulsives à l'arrêt du traitement

Conformément à la pratique clinique usuelle, l'arrêt éventuel de Zonegran chez les patients épileptiques doit se faire de manière progressive pour limiter les risques de crises convulsives à l'arrêt du traitement. Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'arrêt des médicaments antiépileptiques concomitants une fois les crises contrôlées avec Zonegran administré en association

pour pouvoir utiliser Zonegran en monothérapie. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'arrêt des autres médicaments antiépileptiques.

Réactions aux sulfamides

Zonegran est un dérivé du benzisoxazole qui comporte un groupement sulfamide. Les effets indésirables graves d'origine immunitaire qui sont associés aux médicaments contenant un groupement sulfamide incluent des éruptions cutanées, des réactions allergiques, et des troubles hématologiques graves, dont des anémies aplasiques, pouvant être fatales dans de très rares cas.

Des cas d'agranulocytose, de thrombopénie, de leucopénie, d'anémie aplasique, de pancytopénie et de leucocytose ont été signalés. Les données permettant d'évaluer la relation, le cas échéant, entre la dose et la durée du traitement et ces événements sont insuffisantes.

Myopie aiguë et glaucome secondaire par fermeture de l'angle

Un syndrome consistant en myopie aiguë associée à un glaucome secondaire par fermeture de l'angle a été rapporté chez des patients adultes et pédiatriques recevant le zonisamide. Les symptômes comprennent l'apparition subite d'une baisse d'acuité visuelle et/ou une douleur oculaire. L'examen ophtalmologique peut montrer une myopie, une chambre antérieure peu profonde, une hyperémie (rougeur) oculaire et une augmentation de la pression intra-oculaire. Ce syndrome peut être associé à un épanchement supraciliaire entraînant le déplacement vers l'avant du cristallin et de l'iris, avec glaucome secondaire par fermeture de l'angle. Les symptômes peuvent survenir dans les quelques heures à quelques semaines suivant l'instauration du traitement. La conduite à tenir inclut l'arrêt du traitement par le zonisamide le plus rapidement possible selon le jugement du médecin traitant et des mesures appropriées pour diminuer la pression intra-oculaire. Si elle n'est pas traitée, l'hypertonie oculaire, quelle que soit l'étiologie, peut entraîner des séquelles graves, y compris une perte de vision permanente. La prudence s'impose lors du traitement par le zonisamide chez des patients ayant des antécédents d'affections oculaires.

Idées et comportements suicidaires

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'études randomisées contrôlées contre placebo de médicaments antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque est inconnu et les données disponibles ne permettent pas d'exclure la possibilité d'un risque accru avec Zonegran.

Les patients doivent par conséquent être surveillés pour détecter des signes d'idées et comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il convient de recommander aux patients (et à leurs soignants) de consulter un médecin en cas d'apparition de signes d'idées ou comportements suicidaires.

Lithiase rénale

Certains patients, en particulier ceux prédisposés à la lithiase rénale, peuvent avoir un risque accru de formation de calculs rénaux et des signes et symptômes associés tels que colite néphrétique, douleur rénale ou douleur lombaire. La lithiase rénale peut entraîner une insuffisance rénale chronique. Les facteurs de risque de lithiase rénale sont des antécédents de calculs, des antécédents familiaux de lithiase rénale et une hypercalciurie. Aucun de ces facteurs de risque ne permet de prédire de façon fiable la formation de calculs pendant le traitement par le zonisamide. Le risque peut également être majoré chez les patients traités par d'autres médicaments pouvant favoriser la survenue d'une lithiase rénale. L'augmentation de l'apport hydrique et de la diurèse peut contribuer à réduire le risque de formation de calculs, notamment chez les sujets ayant des facteurs prédisposants.

Acidose métabolique

Une acidose métabolique hyperchlorémique sans trou anionique (diminution du taux de bicarbonate sérique en dessous des valeurs de référence normales en l'absence d'une alcalose respiratoire chronique) peut survenir lors du traitement par Zonegran. Cette acidose métabolique est causée par la perte rénale de bicarbonate due à l'effet inhibiteur du zonisamide sur l'anhydrase carbonique. Ce déséquilibre électrolytique a été observé lors de l'administration de Zonegran dans les études cliniques contrôlées et après la mise sur le marché. En général, l'acidose métabolique induite par le zonisamide survient en début de traitement, bien qu'elle puisse se développer à tout moment au cours du traitement. Les diminutions du bicarbonate sont généralement légères à modérées (diminution moyenne d'environ 3,5 mEq/l à des doses quotidiennes de 300 mg chez l'adulte) ; dans de rares cas, les patients peuvent présenter des baisses plus sévères. Les pathologies ou traitements qui prédisposent à l'acidose (tels que néphropathie, affections respiratoires sévères, état de mal épileptique, diarrhées, chirurgie, régime cétogène ou médicaments) peuvent avoir des effets additifs à ceux du zonisamide sur la diminution du bicarbonate.

Le risque d'acidose métabolique associé au zonisamide apparaît plus fréquemment et est plus sévère chez les jeunes patients. Une évaluation et une surveillance appropriées du taux de bicarbonate sérique doivent être effectuées chez les patients sous zonisamide qui présentent des conditions sous-jacentes susceptibles d'augmenter le risque d'acidose, chez les patients qui ont un risque accru de séquelles secondaires à une acidose métabolique et chez les patients qui présentent des symptômes évocateurs d'une acidose métabolique. En cas d'apparition et de persistance d'une acidose métabolique, il convient d'envisager une réduction de la posologie ou l'arrêt de Zonegran (avec diminution progressive ou réduction à une dose thérapeutique) car une ostéopénie peut se développer. S'il est décidé de poursuivre le traitement par Zonegran chez un patient présentant une acidose persistante, un traitement alcalinisant doit être envisagé.

L'acidose métabolique peut entraîner une hyperammoniémie, qui a été rapportée avec ou sans encéphalopathie pendant le traitement par le zonisamide. Le risque d'hyperammoniémie peut être augmenté chez les patients qui prennent de façon concomitante d'autres médicaments pouvant provoquer une hyperammoniémie (par exemple le valproate), ou qui présentent un trouble du cycle de l'urée sous-jacent ou une diminution de l'activité mitochondriale hépatique. Chez les patients qui développent une léthargie inexplicée ou des altérations de l'état mental pendant le traitement par le zonisamide, il est recommandé d'envisager une encéphalopathie hyperammonémique et de mesurer les taux d'ammoniac.

Zonegran doit être administré avec prudence chez les patients adultes traités de manière concomitante par des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, par exemple le topiramate ou l'acétazolamide, car il n'existe pas de données suffisantes pour exclure la possibilité d'une interaction pharmacodynamique (voir également rubrique 4.4, Population pédiatrique et rubrique 4.5).

Coup de chaleur

Des cas de diminution de la sudation et d'élévation de la température corporelle ont été décrits, essentiellement chez des patients pédiatriques (voir rubrique 4.4, Population pédiatrique pour la mise en garde complète). La prudence doit être exercée chez les patients adultes lorsque Zonegran est prescrit avec d'autres médicaments qui prédisposent le patient à des troubles liés à la chaleur, par exemple les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et les médicaments ayant une action anticholinergique (voir également rubrique 4.4, Population pédiatrique).

Pancréatite

Il est recommandé de surveiller les taux de lipase et d'amylase pancréatiques chez les patients traités par Zonegran qui développent les symptômes et signes cliniques de pancréatite. Si la pancréatite est avérée et en l'absence de toute autre cause manifeste, il est recommandé d'envisager l'arrêt du traitement par Zonegran et d'instaurer un traitement approprié.

Rhabdomyolyse

Chez les patients sous Zonegran qui présentent des myalgies et/ou une faiblesse musculaire sévères avec ou sans fièvre, il est recommandé de contrôler les marqueurs de l'atteinte musculaire, notamment les taux sériques de créatine kinase et d'aldolase. Si ces taux sont élevés en l'absence d'une autre cause évidente telle que traumatisme ou crises tonico-cloniques, le traitement par Zonegran doit être arrêté et un traitement approprié doit être instauré.

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Zonegran et pendant un mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6). Zonegran ne doit pas être utilisé chez la femme en âge de procréer qui n'utilise pas de contraception efficace, à moins d'une nécessité absolue et uniquement si le bénéfice potentiel est considéré comme justifiant le risque pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer traitées par le zonisamide doivent avoir l'avis médical d'un spécialiste. La femme doit être pleinement informée et comprendre les effets possibles de Zonegran sur le fœtus et les risques doivent être discutés avec la patiente au regard du bénéfice avant l'instauration du traitement. Avant l'initiation du traitement par Zonegran chez une femme en âge de procréer, un test de grossesse doit être considéré. Les femmes qui envisagent une grossesse doivent consulter leur spécialiste pour réévaluer le traitement par Zonegran et envisager d'autres options thérapeutiques avant la conception et avant l'arrêt de la contraception. Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer de contacter immédiatement leur médecin si elles sont enceintes ou pensent être enceintes et qu'elles prennent du Zonegran. En cas de traitement par Zonegran, le médecin doit vérifier que sa patiente est bien informée de la nécessité d'utiliser une méthode contraceptive efficace appropriée et déterminer si les contraceptifs oraux, ou les doses de leurs composants, sont suffisants en fonction de chaque patiente.

Poids corporel

Zonegran peut provoquer une perte de poids. Des suppléments nutritionnels ou une augmentation de l'apport calorique peuvent être recommandés si le patient perd du poids ou présente une insuffisance pondérale pendant le traitement. En cas de perte de poids importante non souhaitable, l'arrêt du traitement par Zonegran doit être envisagé. Une perte de poids est potentiellement plus grave chez les enfants (voir rubrique 4.4, Population pédiatrique).

Population pédiatrique

Les mises en garde et précautions d'emploi ci-dessus s'appliquent également aux enfants et adolescents. Les mises en garde et précautions d'emploi ci-dessous concernent plus particulièrement les patients pédiatriques.

Hyperthermie et déshydratation

Prévention de la chaleur excessive et de la déshydratation chez les enfants

Zonegran peut diminuer la transpiration et provoquer une chaleur excessive qui, si l'enfant n'est pas traité, peut entraîner des lésions cérébrales et le décès. Le risque est plus élevé chez les enfants, en particulier par temps chaud.

Pendant le traitement par Zonegran, l'enfant :

- doit se rafraîchir le visage et le corps, en particulier lorsque le temps est chaud ;
- doit éviter les efforts physiques intenses, en particulier lorsque le temps est chaud ;
- doit boire beaucoup d'eau fraîche ;
- ne doit pas prendre les médicaments suivants :

inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (tels que topiramate et acétazolamide) et agents anticholinergiques (tels que clomipramine, hydroxyzine, diphenhydramine, halopéridol, imipramine et oxybutynine).

SI L'ENFANT PRÉSENTE L'UN DES SYMPTÔMES SUIVANTS, DES SOINS MÉDICAUX URGENTS SONT NÉCESSAIRES :

Peau très chaude, avec peu ou pas de transpiration, ou confusion, crampes musculaires ou fréquence cardiaque ou respiratoire devenant rapide.

- Placer l'enfant dans un endroit frais, à l'ombre.
- Rafraîchir la peau de l'enfant avec de l'eau.
- Faire boire de l'eau fraîche à l'enfant.

Des cas de diminution de la sudation et d'élévation de la température corporelle ont été décrits, essentiellement chez des patients pédiatriques. Un coup de chaleur nécessitant une hospitalisation a été diagnostiqué chez certains patients. Des cas de coup de chaleur nécessitant une hospitalisation et d'issue fatale ont été rapportés. La plupart des cas de coup de chaleur sont survenus pendant des périodes de temps chaud. Les médecins doivent expliquer aux patients et à leurs proches la gravité éventuelle du coup de chaleur, les situations dans lesquelles il peut survenir et la conduite à tenir en présence de tout signe ou symptôme. Il est nécessaire de recommander aux patients ou à leurs proches de veiller à une bonne hydratation et d'éviter l'exposition à des températures excessives et les efforts physiques intenses en fonction de l'état du patient. Les médecins doivent attirer l'attention des patients pédiatriques et des parents/soignants sur les conseils figurant dans la notice relatifs à la prévention de la chaleur excessive et des coups de chaleur chez les enfants. En cas de signes ou symptômes de déshydratation, d'oligohydratation ou d'élévation de la température corporelle, l'arrêt du traitement par Zonegran doit être envisagé.

Chez les patients pédiatriques, Zonegran ne doit pas être utilisé en association avec d'autres médicaments qui prédisposent le patient à des troubles liés à la chaleur, par exemple les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et les médicaments ayant une action anticholinergique.

Poids

Une perte de poids entraînant une dégradation de l'état général et la non-observance du traitement antiépileptique a été associée à une issue fatale (voir rubrique 4.8). Zonegran n'est pas recommandé chez les patients pédiatriques présentant un poids faible (définition selon les catégories d'IMC ajusté en fonction de l'âge de l'OMS) ou une diminution de l'appétit.

L'incidence de diminution du poids est uniforme entre les tranches d'âge (voir rubrique 4.8) ; cependant, compte tenu de la gravité potentielle d'une perte de poids chez l'enfant, le poids doit être surveillé dans cette population. Des suppléments nutritionnels ou une augmentation de l'apport alimentaire doivent être envisagés si le gain pondéral du patient n'est pas conforme aux courbes de croissance ; sinon, l'arrêt du traitement par Zonegran doit être envisagé.

Les données des études cliniques chez des patients dont le poids est inférieur à 20 kg sont limitées. La prudence est donc recommandée pour le traitement des enfants âgés de 6 ans et plus pesant moins de 20 kg. L'effet à long terme d'une perte de poids sur la croissance et le développement chez les patients pédiatriques n'est pas connu.

Acidose métabolique

Le risque d'acidose métabolique induite par le zonisamide semble être plus fréquent et sévère chez les enfants et adolescents. Une évaluation et une surveillance appropriées du taux de bicarbonate sérique doivent être effectuées dans cette population (voir rubrique 4.4, Acidose métabolique pour la mise en garde complète ; voir rubrique 4.8 pour l'incidence d'hypobicarbonatémie). L'effet à long terme de taux faibles de bicarbonate sur la croissance et le développement n'est pas connu.

Chez les patients pédiatriques, Zonegran ne doit pas être utilisé en association avec d'autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, par exemple le topiramate et l'acétazolamide (voir rubrique 4.5).

Lithiase rénale

Certains patients pédiatriques ont développé des calculs rénaux (voir rubrique 4.4, Lithiase rénale, pour la mise en garde complète).

Certains patients, en particulier ceux prédisposés à la lithiase rénale, peuvent avoir un risque accru de formation de calculs rénaux et des signes et symptômes associés tels que colite néphrétique, douleur rénale ou douleur lombaire. La lithiase rénale peut entraîner une insuffisance rénale chronique. Les facteurs de risque de lithiase rénale sont des antécédents de calculs, des antécédents familiaux de lithiase rénale et une hypercalciurie. Aucun de ces facteurs de risque ne permet de prédire de façon fiable la formation de calculs pendant le traitement par le zonisamide.

L'augmentation de l'apport hydrique et de la diurèse peut contribuer à réduire le risque de formation de calculs, notamment chez les sujets ayant des facteurs prédisposants. Une échographie rénale doit être réalisée à l'appréciation du médecin. Si des calculs rénaux sont détectés, le traitement par Zonegran doit être arrêté.

Anomalies de la fonction hépatique

Des augmentations des paramètres fonctionnels hépatobiliaires tels que l'alanine aminotransférase (ALAT), l'aspartate aminotransférase (ASAT), les gamma-glutamyltransférases (GGT) et la bilirubine ont été observées chez des enfants et adolescents, sans profil uniforme dans l'observation de valeurs au-dessus de la limite supérieure de la normale. Néanmoins, en cas de suspicion d'un trouble hépatique, il convient d'effectuer un bilan hépatique et d'envisager l'arrêt du traitement par Zonegran.

Fonctions cognitives

Les troubles cognitifs chez les patients épileptiques ont été associés à la pathologie sous-jacente et/ou à l'administration d'un traitement antiépileptique. Dans une étude contrôlée du zonisamide *versus* placebo menée chez des enfants et adolescents, le pourcentage de patients présentant des troubles cognitifs était numériquement supérieur dans le groupe zonisamide par rapport au groupe placebo.

Excipients

Les gélules de Zonegran 100 mg contiennent un colorant jaune appelé jaune soleil FCF (E110) et un colorant rouge appelé rouge allura AC (E129), qui peuvent provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet de Zonegran sur les isoenzymes du cytochrome P450

Les études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ne montrent pas d'inhibition, ou une inhibition faible (inférieure à 25 %), des isoenzymes du cytochrome P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4 à des concentrations de zonisamide environ deux fois supérieures ou plus aux concentrations sériques libres cliniquement efficaces. Par conséquent, il est peu probable que Zonegran affecte la pharmacocinétique d'autres médicaments par des mécanismes faisant intervenir le

cytochrome P450, comme cela a été démontré *in vivo* pour la carbamazépine, la phénytoïne, l'éthinylestradiol et la désipramine.

Risques d'interaction de Zonegran avec d'autres médicaments

Médicaments antiépileptiques

Chez les patients épileptiques, l'administration de Zonegran à l'état d'équilibre n'a pas provoqué d'effets pharmacocinétiques cliniquement significatifs sur la carbamazépine, la lamotrigine, la phénytoïne ou le valproate de sodium.

Contraceptifs oraux

Dans les études cliniques menées sur des sujets sains, l'administration de Zonegran à l'état d'équilibre n'a pas eu d'effet sur les concentrations sériques d'éthinylestradiol ou de noréthistérone d'un contraceptif oral combiné.

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Zonegran doit être utilisé avec précaution chez les patients adultes recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, tels que le topiramate et l'acétazolamide, car les données sont insuffisantes pour exclure la possibilité d'une interaction pharmacodynamique (voir rubrique 4.4).

Chez les patients pédiatriques, Zonegran ne doit pas être utilisé en association avec d'autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique tels que le topiramate et l'acétazolamide (voir rubrique 4.4, Population pédiatrique).

Substrats de la P-gp

Une étude *in vitro* a montré que le zonisamide est un faible inhibiteur de la P-gp (MDR1) avec une CI_{50} de 267 $\mu\text{mol/l}$ et qu'il peut théoriquement affecter la pharmacocinétique des substances qui sont des substrats de la P-gp. Il est recommandé d'être prudent lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par le zonisamide ou d'une modification de la dose de zonisamide chez les patients qui reçoivent également des médicaments qui sont des substrats de la P-gp (ex. digoxine, quinidine).

Risque d'interactions médicamenteuses sur Zonegran

Dans des études cliniques, l'administration concomitante de lamotrigine n'a pas eu d'effet apparent sur la pharmacocinétique du zonisamide. L'association de Zonegran avec d'autres médicaments qui peuvent induire une lithiase urinaire peut augmenter le risque d'apparition de calculs rénaux ; l'administration concomitante de ces médicaments doit donc être évitée.

Le zonisamide est métabolisé en partie par le CYP3A4 (clivage réducteur) ainsi que par les N-acétyl-transférases et par conjugaison avec l'acide glucuronique ; les substances qui peuvent avoir un effet inducteur ou inhibiteur sur ces enzymes peuvent donc affecter la pharmacocinétique du zonisamide :

- Induction enzymatique : l'exposition au zonisamide est inférieure chez les patients épileptiques qui reçoivent des inducteurs du CYP3A4, par exemple phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital. Il est peu probable que ces effets soient cliniquement significatifs lorsque Zonegran est ajouté au traitement en cours ; cependant, les concentrations de zonisamide peuvent être modifiées en cas d'arrêt, d'ajustement de la posologie ou d'instauration d'un traitement par des antiépileptiques ou d'autres médicaments inducteurs du CYP3A4 et il peut être nécessaire dans ce cas d'adapter la posologie de Zonegran. La rifampicine est un inducteur puissant du CYP3A4. Si l'administration concomitante de ces deux médicaments est nécessaire, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et les posologies de Zonegran et des autres substrats du CYP3A4 doivent être adaptées en conséquence.
- Inhibition du CYP3A4 : sur la base des données cliniques, les inhibiteurs connus du CYP3A4, spécifiques et non spécifiques, ne semblent pas avoir d'effet cliniquement significatif sur les

paramètres d'exposition pharmacocinétique du zonisamide. L'administration à l'état d'équilibre de kétoconazole (400 mg/jour) ou de cimétidine (1 200 mg/jour) n'a pas eu d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique du zonisamide administré en dose unique à des volontaires sains. Par conséquent, il ne devrait pas être nécessaire de modifier les posologies de Zonegran en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs connus du CYP3A4.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Zonegran et pendant un mois après l'arrêt du traitement.

Zonegran ne doit pas être utilisé chez la femme en âge de procréer qui n'utilise pas de contraception efficace, à moins d'une nécessité absolue et uniquement si le bénéfice potentiel est considéré comme justifiant le risque pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer traitées par le zonisamide doivent recevoir l'avis médical d'un spécialiste. La femme doit être pleinement informée et comprendre les effets possibles de Zonegran sur le fœtus et les risques doivent être discutés avec la patiente au regard du bénéfice avant l'initiation du traitement. Avant l'initiation du traitement le zonisamide chez une femme en âge de procréer, un test de grossesse doit être considéré. Les femmes qui envisagent une grossesse doivent consulter leur spécialiste pour réévaluer le traitement par le zonisamide et envisager d'autres options thérapeutiques avant la conception et avant l'arrêt de la contraception.

Comme avec tous les médicaments antiépileptiques, le traitement doit toujours être arrêté progressivement pour éviter la survenue intercurrente de crises qui peuvent avoir des conséquences graves pour la mère et pour l'enfant à naître. Le risque d'anomalie congénitale est multiplié par 2 ou 3 pour les enfants des femmes traitées par un traitement antiépileptique. Les anomalies les plus fréquemment rapportées sont une fente labiale, des malformations cardiovasculaires et une anomalie du tube neural. Un traitement comportant plusieurs médicaments antiépileptiques peut être associé à un risque accru de malformations congénitales comparativement à une monothérapie.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de Zonegran chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Chez l'Homme, le risque potentiel de malformations congénitales majeures et de troubles neurodéveloppementaux n'est pas connu.

Les données obtenues à partir d'un registre suggèrent une augmentation de la proportion d'enfants de faible poids de naissance (FPN), prématurés ou petits pour l'âge gestationnel (PAG). Ces augmentations sont de l'ordre de 5 à 8 % pour les enfants de FPN, de 8 à 10 % pour ceux nés prématurément et de 7 à 12 % pour ceux PAG, tous ces pourcentages ayant été comparés avec ceux de mères traitées par de la lamotrigine en monothérapie.

Zonegran ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, à moins d'une nécessité absolue et uniquement si celui-ci considère que le bénéfice potentiel justifie le risque pour le fœtus. En cas de traitement par Zonegran pendant la grossesse, les patientes doivent être bien informées du risque potentiel pour le fœtus et l'utilisation de la dose minimale efficace et une surveillance étroite sont conseillées.

Allaitement

Le zonisamide est excrété dans le lait maternel ; la concentration dans le lait est similaire à celle observée dans le plasma. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit

d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Zonegran. Compte tenu de la persistance prolongée dans l'organisme, l'allaitement ne doit être repris qu'un mois après l'arrêt du traitement par Zonegran.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques concernant les effets du zonisamide sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des modifications des paramètres de fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, dans la mesure où certains patients peuvent éprouver une somnolence ou des difficultés de concentration, notamment au début du traitement ou après une augmentation de la dose, les patients doivent être avertis qu'ils doivent être prudents en cas d'activités qui exigent une grande vigilance, telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Lors des études cliniques, Zonegran a été administré à plus de 1 200 patients, dont plus de 400 ont reçu le médicament pendant un an au moins. Il existe de plus une grande expérience post-commercialisation du zonisamide au Japon depuis 1989 et aux États-Unis depuis 2000.

À noter que Zonegran est un dérivé du benzisoxazole contenant un groupement sulfamide. Les effets indésirables graves d'origine immunitaire qui sont associés aux médicaments contenant un groupement sulfamide incluent des éruptions cutanées, des réactions allergiques et des troubles hématologiques graves, dont des anémies aplasiques, pouvant être fatales dans de très rares cas (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables les plus fréquents observés dans les études contrôlées de Zonegran administré en association ont été somnolence, vertiges et anorexie. Dans une étude randomisée contrôlée visant à comparer le zonisamide en monothérapie à la carbamazépine à libération prolongée, les effets indésirables les plus fréquents ont été une diminution du taux de bicarbonates, une diminution de l'appétit et une perte de poids. L'incidence de taux sériques de bicarbonate anormalement faibles (diminution à moins de 17 mEq/l et de plus de 5 mEq/l) a été de 3,8 %. L'incidence de diminutions marquées du poids de 20 % ou plus a été de 0,7 %.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables associés à Zonegran qui ont été observés lors des études cliniques et notifiés dans le cadre de la pharmacovigilance sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les fréquences sont présentées comme suit :

Très fréquent	$\geq 1/10$
Fréquent	$\geq 1/100, < 1/10$
Peu fréquent	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Rare	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Très rare	$< 1/10\ 000$
Fréquence indéterminée	ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Tableau 4 Effets indésirables associés à Zonegran rapportés dans les études cliniques du traitement en association et dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation

Classe de systèmes d'organes (Terminologie MedDRA)	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Très rares
Infections et infestations			Pneumonie Infection des voies urinaires	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Ecchymose		Agranulocytose Anémie aplasique Leucocytose Leucopénie Adénopathie Pancytopénie Thrombopénie
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité		Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse Syndrome DRESS (éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie		Hypokaliémie	Acidose métabolique Acidose rénale tubulaire
Affections psychiatriques	Agitation Irritabilité États confusionnels Dépression	Labilité émotionnelle Anxiété Insomnies Troubles psychotiques	Colère Agressivité Idées suicidaires Tentative de suicide	Hallucinations
Affections du système nerveux	Ataxie Vertiges Troubles de la mémoire Somnolence	Bradyphrénie Troubles de l'attention Nystagmus Paresthésies Troubles d'élocution Tremblement	Convulsions	Amnésie Coma Crises tonico-cloniques Syndrome myasthénique Syndrome malin des neuroleptiques État de mal épileptique
Affections oculaires	Diplopie			Glaucome par fermeture de l'angle Douleur oculaire Myopie Vision floue Baisse d'acuité visuelle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Dyspnée Pneumonie de déglutition Troubles respiratoires Pneumopathie d'hypersensibilité

Classe de systèmes d'organes (Terminologie MedDRA)	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Très rares
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales Constipation Diarrhées Dyspepsie Nausées	Vomissements	Pancréatite
Affections hépatobiliaires			Cholécystite Lithiase biliaire	Atteinte hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Prurit Alopécie		Anhidrose Érythème polymorphe Syndrome de Stevens-Johnson Nécro-épidermolyse bulleuse aiguë (syndrome de Lyell)
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires		Lithiase rénale	Calculs urinaires	Hydronéphrose Insuffisance rénale Anomalies urinaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue Syndrome pseudo-grippal Fièvre Œdème périphérique		
Investigations	Diminution des bicarbonates	Perte de poids		Élévation de la créatine-kinase (CK) Hypercréatininémie Augmentation de l'urée sanguine Anomalies du bilan hépatique
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				Coup de chaleur

Des cas isolés de mort subite inexplicée chez des patients épileptiques (SUDEP : *Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients*) ont également été décrits chez des sujets traités par Zonégran.

Tableau 5 Effets indésirables rapportés dans une étude randomisée contrôlée en monothérapie comparant le zonisamide à la carbamazépine à libération prolongée

Classe de systèmes d'organes (Terminologie MedDRA†)	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations			Infection des voies urinaires Pneumonie
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie Thrombopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit	Hypokaliémie
Affections psychiatriques		Agitation Dépression Insomnies Labilité émotionnelle Anxiété	États confusionnels Psychose aiguë Agressivité Idées suicidaires Hallucinations
Affections du système nerveux		Ataxie Vertiges Troubles de la mémoire Somnolence Bradyphrénie Troubles de l'attention Paresthésies	Nystagmus Troubles d'élocution Tremblement Convulsions
Affections oculaires		Diplopie	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Troubles respiratoires
Affections gastro-intestinales		Constipation Diarrhée Dyspepsie Nausées Vomissements	Douleurs abdominales
Affections hépatobiliaires			Cholécystite aiguë
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée	Prurit Ecchymose
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue Fièvre Irritabilité	
Investigations	Diminution des bicarbonates	Perte de poids Élévation du taux sanguin de créatinine kinase (CK) Élévation de l'alanine aminotransférase Élévation de l'aspartate aminotransférase	Anomalies de l'analyse d'urine

† MedDRA version 13.1

Informations complémentaires pour les populations particulières

Sujets âgés

Une analyse combinée des données de sécurité chez 95 patients âgés a montré une fréquence de notification d'œdème périphérique et de prurit relativement plus élevée que dans la population adulte.

L'examen des données de pharmacovigilance semble indiquer que les patients âgés de 65 ans et plus signalent une plus grande fréquence des effets suivants par rapport à la population générale : syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (SHM).

Population pédiatrique

Dans les études cliniques contrôlées contre placebo, le profil d'effets indésirables du zonisamide chez les patients âgés de 6 à 17 ans est similaire à celui observé chez les adultes. Sept décès (1,5 % ; 14,6/1 000 années-patients) ont été rapportés chez 465 patients inclus dans la base de données de pharmacovigilance pédiatrique (dont 67 patients supplémentaires de la phase d'extension de l'étude clinique contrôlée) : 2 cas d'état de mal épileptique, dont l'un était lié à une perte de poids sévère (10 % en trois mois) chez un patient en sous-poids, ayant entraîné la non-observance du traitement, 1 cas de traumatisme crânien/hématome cérébral et 4 cas de décès chez des patients présentant des déficits neurologiques fonctionnels préexistants dus à différentes causes (2 cas de septicémie et défaillance viscérale secondaires à une pneumonie, 1 cas de SUDEP et 1 traumatisme crânien). Au total, 70,4 % des patients pédiatriques ayant reçu le zonisamide dans l'étude contrôlée ou dans son extension en ouvert ont présenté au moins une valeur du bicarbonate inférieure à 22 mmol/l pendant le traitement. La durée de l'hypobicarbonatémie a également été longue (médiane, 188 jours).

Une analyse combinée des données de sécurité chez 420 patients pédiatriques (183 patients âgés de 6 à 11 ans et 237 patients âgés de 12 à 16 ans, avec une durée d'exposition moyenne d'environ 12 mois) a montré une fréquence de notification de pneumonie, de déshydratation, d'hypohidrose, d'anomalies du bilan hépatique, d'otite moyenne, de pharyngite, de sinusite et infection des voies respiratoires supérieures, de toux, d'épistaxis et rhinite, de douleurs abdominales, de vomissements, d'éruption cutanée et eczéma et de fièvre relativement plus élevée que dans la population adulte (en particulier chez les patients âgés de moins de 12 ans) et, avec une incidence faible, d'amnésie, d'augmentation de la créatinine, d'adénopathie et de thrombopénie. L'incidence de diminution ≥ 10 % du poids a été de 10,7 % (voir rubrique 4.4). Certains cas de perte de poids ont été accompagnés d'un retard de la transition au stade de Tanner suivant et du développement osseux.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des cas de surdosages accidentels et intentionnels ont été décrits chez des patients adultes et pédiatriques. Dans certains cas, le surdosage a été asymptomatique, notamment en cas de vomissements ou de lavage gastrique précoces. Dans d'autres cas, le surdosage s'est accompagné de symptômes tels que somnolence, nausées, gastrite, nystagmus, myoclonies, coma, bradycardie, diminution de la fonction rénale, hypotension et dépression respiratoire. Une concentration plasmatique très élevée de zonisamide (100,1 µg/ml) a été observée 31 heures environ après qu'un patient ait pris des doses excessives de Zonegran et de clonazépam ; le surdosage a provoqué un coma et une dépression respiratoire, mais le patient a repris connaissance cinq jours plus tard sans séquelles.

Traitement

Il n'existe pas d'antidotes spécifiques pour les surdosages de Zonegran. En cas de suspicion de surdosage récent, il peut être indiqué de pratiquer un lavage gastrique ou de déclencher des vomissements, en prenant les précautions habituelles pour protéger les voies aériennes. Il est recommandé d'instaurer un traitement symptomatique de soutien des fonctions vitales, avec

monitorage fréquent des signes vitaux et surveillance étroite du patient. Le zonisamide possède une demi-vie d'élimination longue et ses effets peuvent donc être durables. Bien qu'elle n'ait pas été étudiée formellement pour le traitement d'un surdosage, l'hémodialyse a fait baisser les concentrations plasmatiques de zonisamide chez un patient présentant une diminution de la fonction rénale, et elle peut être envisagée pour le traitement d'un surdosage en cas d'indication clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, autres antiépileptiques, Code ATC : N03AX15

Le zonisamide est un dérivé du benzisoxazole. C'est un antiépileptique avec une faible activité anhydrase carbonique *in vitro*. Sa structure chimique n'est pas apparentée à d'autres antiépileptiques.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du zonisamide n'est pas totalement élucidé, mais il semblerait qu'il agisse sur les canaux sodiques et calciques voltage-dépendants, en bloquant les décharges neuronales synchrones, en réduisant la propagation des décharges épileptiques et en interrompant ainsi l'activité épileptique qui en résulte. Le zonisamide possède également un effet modulateur sur l'inhibition neuronale dans laquelle le GABA sert de médiateur.

Effets pharmacodynamiques

L'effet anticonvulsivant du zonisamide a été évalué sur différents modèles, chez plusieurs espèces présentant des crises induites ou naturelles, et le zonisamide semble agir comme un antiépileptique à large spectre chez ces modèles. Le zonisamide prévient les convulsions lors du test de l'électrochoc maximal et limite l'extension de la crise, notamment la propagation des convulsions du cortex à la structure subcorticale et il supprime l'activité focale épileptogène. Toutefois, contrairement à la phénytoïne et à la carbamazépine, le zonisamide agit essentiellement sur les crises ayant pour origine le cortex.

Efficacité et sécurité cliniques

Monothérapie dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire

L'efficacité du zonisamide en monothérapie a été établie lors d'une étude de non-infériorité à la carbamazépine à libération prolongée (LP) en double aveugle, en groupes parallèles, menée chez 583 patients adultes présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée avec ou sans crises généralisées tonico-cloniques secondaires. Les patients randomisés à la carbamazépine ou au zonisamide ont reçu le traitement pendant une durée allant jusqu'à 24 mois en fonction de la réponse. La posologie a été augmentée jusqu'à la dose cible initiale de 600 mg de carbamazépine ou 300 mg de zonisamide. Chez les patients présentant une crise convulsive, la posologie était augmentée à la dose cible suivante, soit 800 mg de carbamazépine ou 400 mg de zonisamide. Si les patients présentaient une nouvelle crise, la posologie était augmentée à la dose cible maximale de 1 200 mg de carbamazépine ou 500 mg de zonisamide. Les patients n'ayant pas présenté de crise pendant 26 semaines à un palier de dose cible ont poursuivi le traitement à cette dose pendant 26 semaines de plus.

Les principaux résultats de cette étude sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 6 Résultats d'efficacité de l'étude 310 en monothérapie

	Zonisamide	Carbamazépine		
n (population ITT)	281	300		
Absence de crise pendant 6 mois			Diff.	IC à 95 % _o
Population PP*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 % ; 3,1 %
Population ITT	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 % ; 1,4 %
≤ 4 crises pendant la période initiale de 3 mois	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 % ; 3,7 %
> 4 crises pendant la période initiale de 3 mois	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 % ; 5,6 %
Absence de crise pendant 12 mois				
Population PP	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	- 17,2 % ; 1,5 %
Population ITT	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	- 16,1 % ; 0,7 %
≤ 4 crises pendant la période initiale de 3 mois	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 % ; 1,3 %
> 4 crises pendant la période initiale de 3 mois	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 % ; 17,4 %
Sous-types de crises (absence de crise pendant 6 mois - population PP)				
Toutes crises partielles	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 % ; 0,0 %
Partielles simples	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 % ; 14,7 %
Partielles complexes	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 % ; -5,9 %
Tout type de crises tonico-cloniques généralisées	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 % ; 6,0 %
Tonico-cloniques secondaires	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 % ; 7,1 %
Tonico-cloniques généralisées	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 % ; 10,5 %

PP = population per protocole ; ITT = population en intention de traiter

* Critère principal

En association dans le traitement chez l'adulte de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation

Chez les adultes, l'efficacité de Zonegran a été démontrée lors de quatre études en double aveugle contrôlées contre placebo d'une durée allant jusqu'à 24 semaines, au cours desquelles Zonegran a été administré à raison d'une ou deux fois par jour. Ces études montrent que la réduction médiane de la fréquence des crises partielles est proportionnelle à la dose de Zonegran, avec un effet maintenu à des doses de 300 à 500 mg par jour.

Population pédiatrique

En association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation chez les adolescents et les enfants (à partir de 6 ans)

Chez les patients pédiatriques (âgés de 6 ans et plus), l'efficacité du zonisamide a été démontrée dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo, menée chez 207 patients ayant été traités pendant une durée allant jusqu'à 24 semaines. Une réduction $\geq 50\%$ par rapport au début de l'étude de la fréquence des crises pendant la période de traitement à dose stable de 12 semaines a été observée chez 50 % des patients traités par le zonisamide et 31 % de ceux recevant le placebo.

Les effets indésirables spécifiques observés dans les études pédiatriques ont été : diminution de l'appétit et perte de poids, diminution du taux de bicarbonate, augmentation du risque de calculs rénaux et de déshydratation. Tous ces effets, et en particulier la perte de poids, peuvent avoir des conséquences délétères sur la croissance et le développement et entraîner une dégradation de l'état général. Globalement, les données concernant les effets à long terme sur la croissance et le développement sont limitées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le zonisamide est presque complètement absorbé, les pics sériques ou plasmatiques étant généralement atteints en 2 à 5 heures. Le métabolisme de premier passage est considéré comme négligeable. La biodisponibilité absolue est estimée à près de 100 %. La biodisponibilité orale n'est pas affectée par les aliments, mais le délai d'obtention des concentrations maximales plasmatiques et sériques peut être prolongé.

Les valeurs ASC et C_{max} du zonisamide augmentent de manière pratiquement linéaire après administration d'une dose unique allant de 100 mg à 800 mg ou de doses répétées allant de 100 mg à 400 mg. L'augmentation à l'état d'équilibre a été légèrement supérieure à ce qui était attendu pour la dose utilisée, probablement en raison de la liaison saturable du zonisamide aux érythrocytes. L'état d'équilibre a été atteint en 13 jours. Une accumulation légèrement supérieure à ce qui était attendu est observée après administration d'une dose unique.

Distribution

Chez l'homme, le zonisamide est lié aux protéines plasmatiques dans une proportion de 40 à 50%, et des études *in vitro* montrent que cette liaison n'est pas affectée par la présence de différents agents antiépileptiques (à savoir phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine et valproate de sodium). Le volume de distribution apparent est d'environ 1,1 à 1,7 l/kg chez l'adulte, ce qui indique que le zonisamide a une large distribution tissulaire. Les rapports érythrocytes/plasma sont voisins de 15 à faibles concentrations et de 3 à des concentrations plus élevées.

Biotransformation

Le zonisamide est métabolisé essentiellement par un mécanisme de clivage réducteur par le CYP3A4 de l'anneau benzisoxazole de la molécule mère pour former le 2-sulfamoylacétyl phénol (SMAP), ainsi que par N-acétylation. La molécule mère et le SMAP peuvent de plus faire l'objet d'une glucuroconjugaison. Les métabolites, qui n'ont pas pu être détectés dans le plasma, sont dépourvus d'action anticonvulsivante. Le zonisamide ne semble pas induire son propre métabolisme.

Élimination

Après administration orale, la clairance apparente du zonisamide à l'état d'équilibre est d'environ 0,7 l/h, et la demi-vie d'élimination terminale d'environ 60 heures en l'absence d'inducteurs du CYP3A4. La demi-vie d'élimination est indépendante de la dose, et elle n'est pas affectée par des

administrations répétées. La variation des concentrations sériques ou plasmatiques entre deux prises est faible (inférieure à 30 %). L'excrétion des métabolites du zonisamide et du médicament sous forme inchangée se fait principalement par la voie urinaire. La clairance rénale du zonisamide sous forme inchangée est relativement faible (3,5 ml/mn environ ; 15 à 30 % de la dose sont éliminés sous forme inchangée).

Linéarité/non linéarité

L'exposition au zonisamide augmente au cours du temps jusqu'à ce que l'état d'équilibre soit atteint, en 8 semaines environ. Si l'on compare la même dose, les sujets d'un poids supérieur semblent avoir des concentrations sériques plus basses à l'état d'équilibre mais cet effet est relativement modeste. L'âge (12 ans et plus) et le sexe, après ajustement en fonction du poids, n'ont pas d'effet apparent sur l'exposition au zonisamide chez des patients épileptiques pendant l'administration à l'état d'équilibre. Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose des antiépileptiques, y compris des inducteurs du CYP3A4.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le zonisamide diminue la fréquence moyenne des crises par période de 28 jours et la diminution est proportionnelle (log-linéaire) à la concentration moyenne du médicament.

Populations particulières

Chez des patients présentant une insuffisance rénale, une corrélation positive a été observée entre la clairance rénale de doses uniques de zonisamide et la clairance de la créatinine. L'ASC plasmatique du zonisamide a été augmentée de 35 % chez des sujets ayant une clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/mn (voir également la rubrique 4.2).

Patients présentant une insuffisance hépatique : il n'existe pas d'études suffisantes de la pharmacocinétique du zonisamide chez des patients présentant une insuffisance hépatique.

Personnes âgées : aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du zonisamide n'a été observée entre des sujets jeunes (21 à 40 ans) et des sujets âgés (65 à 75 ans).

Population pédiatrique (5-18 ans) : des données limitées indiquent qu'après l'obtention d'un état d'équilibre suivant l'administration de doses de 1 mg/kg, 7 mg/kg ou 12 mg/kg par jour en plusieurs prises, les paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant et l'adolescent sont comparables à ceux observés chez l'adulte, après ajustement en fonction du poids.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des modifications hépatiques (hépatomégalie, coloration brun foncé, légère augmentation de volume des hépatocytes avec corps lamellaires concentriques dans le cytoplasme et vacuolisation cytoplasmique), associées à une augmentation du métabolisme, ont été observées chez le chien à des niveaux d'exposition comparables à l'utilisation en clinique, mais non dans les études cliniques.

Aucune génotoxicité ni potentiel cancérigène n'ont été observés avec le zonisamide.

Le zonisamide a provoqué des anomalies du développement chez la souris, le rat et le chien et il a été embryolétal chez le singe lorsqu'il a été administré pendant la période d'organogenèse à des posologies et des concentrations plasmatiques maternelles similaires ou inférieures aux niveaux thérapeutiques chez l'homme.

Dans une étude de toxicité orale à doses répétées chez le rat juvénile, à des niveaux d'exposition comparables à ceux observés chez les patients pédiatriques recevant la dose maximale recommandée, des diminutions du poids et des modifications des paramètres rénaux histopathologiques et cliniques et des modifications du comportement ont été observées. Les modifications des paramètres rénaux histopathologiques et cliniques ont été considérées comme étant liées à l'inhibition de l'anhydrase carbonique par le zonisamide. Les effets à ce palier de dose ont été réversibles pendant la période de

récupération. À une dose plus élevée (exposition systémique représentant 2 à 3 fois l'exposition thérapeutique), les effets histopathologiques rénaux ont été plus sévères et n'ont été que partiellement réversibles. La plupart des effets indésirables constatés chez le rat juvénile ont été comparables à ceux observés dans les études de toxicité à doses répétées du zonisamide chez le rat adulte, mais des gouttelettes hyalines dans les cellules tubulaires du rein et une hyperplasie transitionnelle n'ont été observées que dans l'étude chez le rat juvénile. À cette dose élevée, les rats juvéniles ont présenté une diminution des paramètres de croissance, d'apprentissage et de développement. Ces effets ont été considérés comme étant probablement liés à la diminution du poids corporel et aux effets pharmacologiques excessifs du zonisamide à la dose maximale tolérée.

Chez la rate, une diminution du nombre de corps jaunes et des sites d'implantation a été observée à des niveaux d'exposition équivalents à la dose thérapeutique maximale chez l'homme ; des cycles œstraux irréguliers et une diminution du nombre de fœtus vivants ont été constatés à des niveaux d'exposition trois fois supérieurs.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Cellulose microcristalline
Huile végétale hydrogénée (huile de soja)
Laurylsulfate de sodium

Enveloppe de la gélule

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Rouge allura AC (E129)
Jaune soleil FCF (E110)
Gomme laque
Propylène glycol
Hydroxyde de potassium
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées PVC/PVDC/aluminium de 28, 56, 84, 98 et 196 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amdipharm Limited
3 Burlington Road,
Dublin 4, D04 RD68,
L'Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/307/006
EU/1/04/307/004
EU/1/04/307/011
EU/1/04/307/007
EU/1/04/307/008

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 10/03/2005
Date de la décision de l'Union européenne : 21/12/2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

SKYEPHARMA PRODUCTION S.A.S.
Zone Industrielle Chesnes Ouest,
55 rue du Montmurier,
SAINT QUENTIN FALLAVIER,
38070 , FRANCE

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Allemagne

<La notice imprimée du médicament doit mentionner le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné.>

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zonegran 25 mg, gélules
zonisamide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque gélule contient 25 mg de zonisamide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Huile végétale hydrogénée (huile de soja).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 gélules
28 gélules
56 gélules
84 gélules

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amdipharm Limited
3 Burlington Road,
Dublin 4, D04 RD68,
L'Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/307/001	14 gélules
EU/1/04/307/005	28 gélules
EU/1/04/307/002	56 gélules
EU/1/04/307/013	84 gélules

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Zonegran 25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

Plaquette thermoformée

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zonegran 25 mg, gélules
zonisamide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amdipharm

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zonegran 50 mg, gélules
zonisamide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque gélule contient 50 mg de zonisamide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Huile végétale hydrogénée (huile de soja).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 gélules
28 gélules
56 gélules
84 gélules

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amdipharm Limited
3 Burlington Road,
Dublin 4, D04 RD68,
L'Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/307/010	14 gélules
EU/1/04/307/009	28 gélules
EU/1/04/307/003	56 gélules
EU/1/04/307/012	84 gélules

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Zonegran 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

Plaquette thermoformée

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zonegran 50 mg, gélules
zonisamide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amdipharm

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zonegran 100 mg, gélules
zonisamide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque gélule contient 100 mg de zonisamide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient aussi de l'huile végétale hydrogénée (huile de soja), du jaune soleil FCF (E110) et du rouge allura AC (E129). Se reporter à la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 gélules
56 gélules
84 gélules
98 gélules
196 gélules

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amdipharm Limited
3 Burlington Road,
Dublin 4, D04 RD68,
L'Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/307/006	28 gélules
EU/1/04/307/004	56 gélules
EU/1/04/307/011	84 gélules
EU/1/04/307/007	98 gélules
EU/1/04/307/008	196 gélules

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Zonegran 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

Plaquette thermoformée

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zonegran 100 mg, gélules
zonisamide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amdipharm

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Zonegran 25 mg, 50 mg et 100 mg, gélules zonisamide

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Zonegran et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zonegran
3. Comment prendre Zonegran
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Zonegran
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Zonegran et dans quel cas est-il utilisé

Zonegran contient le principe actif zonisamide et est utilisé comme médicament antiépileptique.

Zonegran est indiqué pour traiter les crises touchant une partie du cerveau (crises partielles), pouvant être suivies ou non d'une crise touchant l'ensemble du cerveau (généralisation secondaire).

Zonegran peut être utilisé :

- seul, pour traiter les crises d'épilepsie chez les adultes,
- en association avec d'autres médicaments antiépileptiques pour traiter les crises d'épilepsie chez les adultes, adolescents et enfants à partir de 6 ans.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zonegran

Ne prenez jamais Zonegran :

- si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6 ;
- si vous êtes allergique aux autres médicaments de la famille des sulfamides, tels que les sulfamides antibactériens, les diurétiques thiazidiques et les sulfamides hypoglycémifiants (antidiabétiques) ;
- si vous êtes allergique à l'arachide ou au soja.

Avertissements et précautions

Zonegran appartient à une famille de médicaments (sulfamides) pouvant provoquer des réactions allergiques graves, des éruptions cutanées graves et des troubles sanguins, pouvant être mortels dans de très rares cas (voir rubrique 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?).

Des éruptions cutanées graves, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson, peuvent survenir lors du traitement par Zonegran.

L'utilisation de Zonegran peut conduire à des taux élevés d'ammoniac dans le sang, ce qui pourrait modifier la fonction cérébrale, surtout si vous prenez également d'autres médicaments susceptibles

d'augmenter les taux d'ammoniac (par exemple le valproate), si vous présentez un trouble génétique entraînant une accumulation excessive d'ammoniac dans l'organisme (trouble du cycle de l'urée) ou si vous avez des problèmes de foie. Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez une somnolence ou une confusion inhabituelle.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Zonegran si vous :

- avez moins de 12 ans, car vous pouvez avoir un risque plus élevé de *diminution de la transpiration, de coup de chaleur, de pneumonie et de problèmes hépatiques*. Zonegran n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 6 ans.
- êtes une personne âgée, car il sera peut-être nécessaire d'adapter la posologie de Zonegran ; vous avez plus de risque d'avoir une réaction allergique, une éruption cutanée grave, un gonflement (œdème) des pieds et des jambes et des démangeaisons (prurit) avec Zonegran (voir rubrique 4 Quels sont les effets indésirables éventuels ?).
- souffrez de troubles hépatiques, car il sera peut-être nécessaire d'adapter la posologie de Zonegran.
- avez une affection oculaire telle qu'un glaucome.
- souffrez de troubles rénaux, car il sera peut-être nécessaire d'adapter la posologie de Zonegran.
- avez eu des calculs rénaux dans le passé, car le risque de formation de calculs rénaux pourrait être augmenté. **Il est recommandé de boire beaucoup d'eau pour limiter le risque de calculs rénaux.**
- vivez ou êtes en vacances dans un endroit où le climat est chaud. Zonegran peut diminuer votre transpiration, ce qui peut provoquer une augmentation de la température de votre corps. **Veillez à boire beaucoup d'eau et à vous rafraîchir pour limiter le risque de coup de chaleur.**
- avez un poids faible ou avez perdu beaucoup de poids, car Zonegran peut vous faire perdre encore plus de poids. Signalez-le à votre médecin, car une surveillance sera peut-être nécessaire.
- êtes enceinte ou pourriez le devenir (voir rubrique « Grossesse, allaitement et fertilité » pour plus d'informations).

Consultez votre médecin si l'un de ces cas vous concerne.

Enfants et adolescents

Demandez conseil à votre médecin à propos des risques suivants :

Prévention de la chaleur excessive et de la déshydratation chez les enfants

Zonegran peut diminuer la transpiration et provoquer une hyperthermie qui, si l'enfant n'est pas traité, peut entraîner des lésions cérébrales et le décès. Le risque est plus élevé chez les enfants, en particulier par temps chaud.

Pendant le traitement de votre enfant par Zonegran :

- rafraîchissez son visage et son corps, en particulier lorsque le temps est chaud ;
- votre enfant doit éviter les efforts physiques intenses, en particulier lorsque le temps est chaud ;
- faites-lui boire beaucoup d'eau fraîche ;
- votre enfant ne doit pas prendre les médicaments suivants :

inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (tels que topiramate et acétazolamide) et agents anticholinergiques (tels que clomipramine, hydroxyzine, diphenhydramine, halopéridol, imipramine et oxybutynine).

Si la peau de l'enfant est très chaude, avec peu ou pas de transpiration, ou si l'enfant présente une confusion, des crampes musculaires ou si ses battements de cœur ou sa respiration deviennent rapides :

- placez l'enfant dans un endroit frais, à l'ombre ;
- appliquez une serviette imbibée d'eau fraîche (pas froide) sur sa peau ;
- faites boire de l'eau fraîche à l'enfant ;
- appelez un service d'urgences médicales.

- Poids : vous devez contrôler le poids de votre enfant une fois par mois et consulter votre médecin le plus tôt possible si l'enfant ne prend pas suffisamment de poids. Zonegran n'est pas recommandé chez les enfants en sous-poids ou qui ont un petit appétit et doit être utilisé avec prudence chez les enfants pesant moins de 20 kg.
- Augmentation du taux d'acide dans le sang et calculs rénaux : vous pouvez réduire ces risques en veillant à ce que votre enfant boive suffisamment d'eau et ne prenne pas d'autres médicaments pouvant provoquer des calculs rénaux (voir Autres médicaments et Zonegran). Votre médecin surveillera le taux sanguin de bicarbonate et le fonctionnement des reins de votre enfant (voir également rubrique 4).

Ne donnez pas ce médicament à des enfants âgés de moins de 6 ans car on ne sait pas si les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Zonegran

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

- Zonegran doit être utilisé avec précaution chez les adultes lorsqu'il est associé à des médicaments pouvant provoquer des calculs rénaux, comme le topiramate ou l'acétazolamide. Chez les enfants, cette association est déconseillée.
- Zonegran pourrait augmenter les concentrations sanguines de certains médicaments comme la digoxine et la quinidine ; il peut donc être nécessaire de diminuer leur dose.
- D'autres médicaments comme la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et la rifampicine peuvent diminuer les concentrations sanguines de Zonegran, ce qui peut nécessiter un ajustement de votre dose de Zonegran.

Zonegran avec des aliments et boissons

Zonegran peut être pris au cours ou en-dehors des repas.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser un moyen de contraception approprié pendant votre traitement par Zonegran et pendant un mois après l'arrêt de celui-ci.

Si vous avez un projet de grossesse, parlez à votre médecin de la possibilité de passer à d'autres traitements adaptés avant d'arrêter la contraception et avant de tomber enceinte. Si vous êtes ou pensez être enceinte, informez immédiatement votre médecin. Vous ne devez pas arrêter votre traitement sans en parler à votre médecin.

Vous ne devez prendre Zonegran pendant la grossesse que si votre médecin vous l'a prescrit. Les études ont montré un risque plus élevé d'anomalies congénitales chez les enfants des femmes traitées par des médicaments antiépileptiques. Le risque de malformations congénitales ou de troubles neurodéveloppementaux (problèmes de développement du cerveau) pour votre enfant après avoir pris Zonegran pendant votre grossesse est inconnu. Une étude a montré que les enfants nés de mères traitées par le zonisamide pendant la grossesse étaient plus petits que prévu pour leur âge à la naissance, comparativement à des enfants nés de mères traitées par la lamotrigine en monothérapie. Assurez-vous d'être bien informée sur les risques et les bénéfices liés à l'utilisation du zonisamide pour votre épilepsie pendant la grossesse.

Ne pas allaiter pendant le traitement avec Zonegran et dans le mois suivant l'arrêt de celui-ci.

Il n'existe pas de données cliniques concernant les effets du zonisamide sur la fertilité humaine. Les études chez l'animal ont mis en évidence des modifications de la fertilité.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Zonegran peut affecter votre concentration et votre capacité de réaction, et vous pouvez présenter une somnolence, notamment au début du traitement ou après une augmentation de la dose. Soyez particulièrement vigilant lorsque vous conduisez des véhicules ou utilisez des machines si Zonegran provoque ces effets sur vous.

Informations importantes concernant certains composants de Zonegran

Zonegran contient du jaune soleil FCF (E110) et du rouge allura AC (E129)

Les gélules de Zonegran 100 mg contiennent un colorant jaune appelé jaune soleil FCF (E110) et un colorant rouge appelé rouge allura AC (E129), qui peuvent provoquer des réactions allergiques.

Zonegran contient de l'huile de soja. Si vous êtes allergique à l'arachide ou au soja, ne prenez pas ce médicament.

3. Comment prendre Zonegran

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Dose recommandée chez l'adulte

Si vous prenez Zonegran seul :

- La dose initiale est de 100 mg une fois par jour.
- Elle pourra être augmentée par paliers de 100 mg au maximum à intervalles de deux semaines.
- La dose recommandée est de 300 mg une fois par jour.

Si vous prenez Zonegran en association avec d'autres médicaments antiépileptiques :

- La dose initiale est de 50 mg une fois par jour, répartie en deux doses égales de 25 mg.
- Elle pourra être augmentée par paliers de 100 mg au maximum à intervalles d'une à deux semaines.
- La dose quotidienne recommandée varie entre 300 mg et 500 mg.

- Certains patients peuvent répondre à des doses plus faibles. La posologie peut être augmentée plus lentement en cas d'effets indésirables, chez les sujets âgés ou si vous avez un problème rénal ou hépatique.

Utilisation chez les enfants (âgés de 6 à 11 ans) et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) dont le poids est d'au moins 20 kg :

- La dose initiale est de 1 mg par kg de poids corporel une fois par jour.
- Elle pourra être augmentée par paliers de 1 mg par kg de poids corporel à intervalles d'une à deux semaines.
- La dose quotidienne recommandée est de 6 à 8 mg par kg de poids corporel pour un enfant pesant jusqu'à 55 kg ou 300 à 500 mg pour un enfant pesant plus de 55 kg (selon la dose la plus faible) une fois par jour.

Exemple : chez un enfant pesant 25 kg, la dose doit être de 25 mg une fois par jour pendant la première semaine, puis la dose quotidienne doit être augmentée de 25 mg au début de chaque semaine jusqu'à ce qu'une dose quotidienne de 150 mg à 200 mg soit atteinte.

Si vous pensez que l'effet de Zonegran est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

- Les gélules de Zonegran doivent être avalées entières avec de l'eau.
- Ne pas mâcher les gélules.
- Zonegran peut être pris une ou deux fois par jour, selon les indications de votre médecin.
- Si vous devez prendre Zonegran deux fois par jour, la moitié de la dose quotidienne doit être prise le matin et l'autre moitié le soir.

Si vous avez pris plus de Zonegran que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Zonegran que vous n'auriez dû, signalez-le immédiatement à un proche (un parent ou un ami), à votre médecin ou à votre pharmacien, ou allez au service des urgences de l'hôpital le plus proche, en emportant votre médicament. Vous pouvez présenter une somnolence et vous pouvez perdre connaissance. Vous pourriez également ressentir des nausées, des maux d'estomac, des contractions musculaires, des mouvements involontaires des yeux, un malaise, ou présenter un ralentissement des battements du cœur ou de la respiration et une diminution du fonctionnement de vos reins. N'essayez pas de conduire.

Si vous oubliez de prendre Zonegran

- Si vous oubliez de prendre une dose, ne vous inquiétez pas et prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Zonegran

- Zonegran est indiqué pour des traitements prolongés. Vous ne devez diminuer la dose qui vous a été prescrite ou arrêter le traitement que sur les indications de votre médecin.
- Si votre médecin vous conseille d'arrêter le traitement, la posologie de Zonegran sera diminuée progressivement pour limiter le risque d'une augmentation du nombre des crises.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Zonegran appartient à une famille de médicaments (sulfonamides) pouvant provoquer des réactions allergiques graves, des éruptions cutanées graves et des troubles sanguins, pouvant être mortels dans de très rares cas.

Contactez votre médecin immédiatement si vous :

- avez des difficultés à respirer, un gonflement du visage, des lèvres ou de la langue, ou une éruption cutanée grave, car ces symptômes peuvent être le signe d'une réaction allergique grave.
- présentez des signes de coup de chaleur : température corporelle élevée mais avec peu ou pas de transpiration, battements de cœur et respiration rapides, crampes musculaires et confusion.
- avez des pensées d'automutilation ou de suicide (vous infliger des blessures ou vous donner la mort). Un petit nombre de patients traités par des antiépileptiques tels que Zonegran ont eu des pensées d'automutilation ou suicidaires.
- avez des douleurs dans les muscles ou une sensation de faiblesse, car ceci peut être le signe d'une destruction musculaire anormale pouvant être à l'origine de problèmes rénaux.
- ressentez une douleur soudaine dans le dos ou à l'estomac, si vos mictions sont douloureuses ou si vous remarquez la présence de sang dans vos urines, car cela peut être le signe de calculs rénaux.
- développez des troubles oculaires tels qu'une douleur oculaire ou une vision floue pendant le traitement par Zonegran.

Contactez votre médecin dès que possible si vous :

- avez une éruption cutanée inexplicée, car elle pourrait évoluer en éruption cutanée plus grave ou en desquamation (décollement de la peau).
- ressentez une fatigue inhabituelle ou si vous vous sentez fiévreux, si vous avez mal à la gorge, les ganglions lymphatiques gonflés, ou si vous trouvez que vous avez plus facilement des bleus, car cela peut signifier que vous avez des troubles sanguins.
- présentez des signes d'augmentation du taux d'acide dans le sang : maux de tête, somnolence, essoufflement et perte d'appétit. Votre médecin aura peut-être besoin de surveiller et traiter cette anomalie.

Votre médecin pourra décider d'arrêter votre traitement par Zonegran.

Les effets indésirables les plus fréquents de Zonegran sont d'intensité légère. Ils surviennent pendant le premier mois de traitement, et diminuent habituellement avec la poursuite du traitement. Chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, les effets indésirables sont similaires à ceux décrits ci-dessous, avec les exceptions suivantes : pneumonie, déshydratation, diminution de la transpiration (fréquent) et anomalies des enzymes hépatiques (peu fréquent).

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus de 1 patient sur 10) :

- agitation, irritabilité, confusion, dépression.
- troubles de la coordination musculaire, vertiges, troubles de la mémoire, somnolence, vision double.
- perte d'appétit, diminution du taux sanguin de bicarbonates (substance empêchant le sang de devenir acide).

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- difficultés d'endormissement, pensées étranges ou inhabituelles, sentiment d'anxiété ou d'émotivité.
- pensées ralenties, perte de concentration, difficulté à parler, sensations anormales au niveau de la peau (fourmillements et picotements), tremblement, mouvements involontaires des yeux
- calculs rénaux.
- éruptions cutanées, démangeaisons (prurit), réactions allergiques, fièvre, fatigue, symptômes ressemblant à ceux de la grippe, chute des cheveux (alopécie).
- ecchymose (petit bleu dû à un écoulement de sang dans la peau à partir des vaisseaux sanguins endommagés).
- perte de poids, nausées, indigestion, douleurs abdominales, diarrhée (selles molles), constipation.
- gonflement (œdème) des pieds et des jambes.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- colère, agressivité, idées suicidaires, tentative de suicide.
- vomissements.
- inflammation ou calculs de la vésicule biliaire.
- calculs urinaires.
- infection ou inflammation des poumons et infections des voies urinaires.
- hypokaliémie (taux faible de potassium dans le sang) et crises convulsives.

Effets indésirables très rares (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000) :

- hallucinations, insomnie, pertes de mémoire, coma, syndrome malin des neuroleptiques (incapacité à bouger, transpiration, fièvre, incontinence), état de mal épileptique (crises d'épilepsie prolongées ou répétées).
- troubles respiratoires, essoufflement, inflammation des poumons.
- inflammation du pancréas (douleur intense à l'estomac ou dans le dos).
- troubles hépatiques, insuffisance rénale, élévation du taux sanguin de créatinine (un déchet qui est normalement éliminé par les reins).
- éruptions cutanées graves ou desquamation (décollement de la peau) (pouvant s'accompagner de malaise ou de l'apparition de fièvre).
- destruction anormale des muscles (vous pourriez ressentir une douleur ou faiblesse musculaire) pouvant conduire à des problèmes rénaux.
- adénomégalie (augmentation de volume des ganglions lymphatiques), troubles sanguins (diminution du nombre de cellules sanguines pouvant augmenter le risque d'infection, entraîner une pâleur, une sensation de fatigue, vous rendre fiévreux(euse), ou entraîner l'apparition plus fréquente de bleus).
- diminution de la transpiration, coup de chaleur.
- glaucome, qui est une obstruction de l'évacuation du liquide à l'intérieur de l'œil, entraînant une augmentation de la pression dans l'œil. Une douleur oculaire, une vision floue ou une baisse de vision peuvent survenir et peuvent être des signes de glaucome.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Zonegran

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette thermoformée et sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que les gélules, la plaquette ou la boîte sont abîmées ou si vous remarquez tout signe visible de dégradation du médicament. Rappelez la boîte à votre pharmacien.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Zonegran

La substance active contenue dans Zonegran est le zonisamide.

Les gélules de Zonegran 25 mg contiennent 25 mg de zonisamide. Les gélules de Zonegran 50 mg contiennent 50 mg de zonisamide. Les gélules de Zonegran 100 mg contiennent 100 mg de zonisamide.

- Les autres composants présents dans la gélule sont : cellulose microcristalline, huile végétale hydrogénée (huile de soja) et laurylsulfate de sodium.
- L'enveloppe de la gélule contient : gélatine, dioxyde de titane (E171), gomme laque, propylène glycol, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir (E172). L'enveloppe de la gélule de 100 mg contient également du jaune soleil (E110) et du rouge allura (E129).

Voir la rubrique 2 pour des informations importantes sur les composants : jaune soleil (E110), rouge allura AC (E129) et huile végétale hydrogénée (huile de soja).

Qu'est-ce que Zonegran et contenu de l'emballage extérieur

- Les gélules de Zonegran 25 mg ont un corps blanc opaque et une tête blanche opaque et portent « ZONEGRAN 25 » imprimé en noir.
- Les gélules de Zonegran 50 mg ont un corps blanc opaque et une tête grise opaque et portent « ZONEGRAN 50 » imprimé en noir.
- Les gélules de Zonegran 100 mg ont un corps blanc opaque et une tête rouge opaque et portent « ZONEGRAN 100 » imprimé en noir.

Les gélules de Zonegran sont présentées sous plaquettes thermoformées dans des boîtes, contenant :

- 25 mg : 14, 28, 56 et 84 gélules
- 50 mg : 14, 28, 56 et 84 gélules
- 100 mg : 28, 56, 84, 98 et 196 gélules

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Amdipharm Limited
3 Burlington Road,
Dublin 4, D04 RD68,
L'Irlande
e-mail : medicalinformation@advanzpharma.com

Fabricant

SKYEPHARMA PRODUCTION S.A.S.
Zone Industrielle Chesnes Ouest,
55 rue du Montmurier,
SAINT QUENTIN FALLAVIER,
38070, FRANCE

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Amdipharm Limited
Tél/Tel: +32 (0)28 088 620

България

Amdipharm Limited
Тел.: +44 (0) 208 588 9131

Česká republika

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Danmark

Amdipharm Limited
Tlf: +44 (0) 208 588 9131

Deutschland

Amdipharm Limited
Tel: +49 (0) 800 1840 212

Eesti

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Ελλάδα

Amdipharm Limited
Τηλ: +44 (0) 208 588 9131

España

Ferrer Internacional, S.A.
Tel: +34 93 600 37 00

France

CENTRE SPECIALITES
PHARMACEUTIQUES
Tél: 01.47.04.80.46

Hrvatska

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Ireland

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Ísland

Amdipharm Limited
Sími: +44 (0) 208 588 9131

Italia

Amdipharm Limited
Tel: +39 02 600 630 37

Κύπρος

Amdipharm Limited
Τηλ: +44 (0) 208 588 9131

Latvija

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Lietuva

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Luxembourg/Luxemburg

Amdipharm Limited
Tél/Tel: +44 (0) 208 588 9131

Magyarország

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Malta

Amdipharm Limited
+44 (0) 208 588 9131

Nederland

Amdipharm Limited
Tel: +31 (0) 208 08 3206

Norge

Amdipharm Limited
Tlf: +44 (0) 208 588 9131

Österreich

Amdipharm Limited
Tel: +43 (0) 800 298 022

Polska

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Portugal

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

România

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Slovenija

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Slovenská republika

Amdipharm Limited
Tel.: +44 (0) 208 588 9131

Suomi/Finland

Amdipharm Limited
Puh/Tel: +44 (0) 208 588 9131

Sverige

Amdipharm Limited
Tel: +46 (0)8 408 38 440

United Kingdom (Northern Ireland)

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Annexe IV

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'autorisation ou des autorisations de mise sur le marché

Conclusions Scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR pour le zonisamide, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

« L'utilisation pendant la grossesse » est un risque potentiel important pour le zonisamide. Le zonisamide ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace sauf en cas de nécessité absolue et uniquement si le bénéfice potentiel est considéré comme justifiant le risque pour le fœtus. Les données cliniques sur les risques potentiels de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux associés à l'utilisation du zonisamide pendant la grossesse sont très limitées et ces risques restent inconnus. Les informations actuelles sur le produit indiquent que le risque potentiel de l'utilisation du zonisamide pendant la grossesse chez l'Homme est inconnu, cependant, elles ne font pas spécifiquement référence aux risques de malformation congénitale et de troubles neurodéveloppementaux. Il est considéré que les informations sur le produit doivent clairement refléter les connaissances scientifiques actuellement disponibles concernant ces risques potentiels, afin de garantir que les professionnels de santé et les patientes soient correctement informés de ce qui est connu concernant les risques associés à l'utilisation pendant la grossesse. En outre, les mesures de réduction des risques relatives à l'utilisation chez les femmes en âge de procréer et pendant la grossesse énoncées dans les informations sur le produit doivent être modifiées. Compte tenu de l'obligation pour les femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace tout au long du traitement et des incertitudes quant aux risques pour le fœtus associés à l'utilisation pendant la grossesse, un test de grossesse doit être considéré avant le début du traitement pour exclure une grossesse, comme cela est recommandé pour d'autres médicaments antiépileptiques. De plus, les informations sur le produit doivent clairement indiquer que la réévaluation du traitement antiépileptique doit avoir lieu avant la conception et avant l'arrêt de la contraception, tandis que la nécessité d'un examen urgent par le médecin traitant de la patiente en cas de grossesse suspectée ou confirmée doit être clairement indiquée dans les informations sur le produit. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des produits contenant du zonisamide doivent être modifiées en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au zonisamide, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du zonisamide demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la ou des autorisations de mise sur le marché soient modifiés.