

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
1^{er} avril 2015

ZONEGRAN 25 mg, gélule

Boîte de 14 (CIP : 3400936594265)

ZONEGRAN 50 mg, gélule

Boîte de 14 (CIP : 3400936594330)

ZONEGRAN 100 mg, gélule

Boîte de 56 (CIP : 3400936594555)

Laboratoire EISAI SAS

DCI	Zonisamide
Code ATC (2015)	N03AX15 (Autres antiépileptiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« En monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, chez le patient adulte présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée. En association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, adolescents et les enfants à partir de 6 ans. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure nationale) : 10 mars 2005 Extensions d'indication : 27 juin 2012, 18 octobre 2013, 23 juillet 2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2015 N Système nerveux N03 Antiépileptiques N03A Antiépileptiques N03AX Autres antiépileptiques N03AX15 Zonisamide
----------------	--

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 14/08/2012.

En 2014, le laboratoire a déposé auprès de la Commission deux extensions d'indication dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire : en monothérapie chez le patient adulte présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée (cf. Avis de Transparence du 23/07/2014) ; en association chez les adolescents et les enfants à partir de 6 ans (cf. Avis de Transparence du 17/12/2014).

03 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

En monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, chez le patient adulte présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.

En association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, adolescents et les enfants à partir de 6 ans. »

03.2 Posologie

« 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
Monothérapie - Epilepsie nouvellement diagnostiquée chez l'adulte	Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4	Semaines 5 + 6	300 mg par jour (une fois par jour). Si une dose plus élevée est nécessaire, augmentation par paliers de 100 mg à intervalles de deux semaines jusqu'à une dose maximale de 500 mg
	100 mg/jour (une fois par jour)	200 mg/jour (une fois par jour)	300 mg/jour (une fois par jour)	
Traitement en association - patients recevant des inducteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.5)	Semaine 1	Semaine 2	Semaines 3 à 5	300 à 500 mg par jour (une fois par jour ou en deux prises).
	50 mg/jour (dose fractionnée en deux prises)	100 mg/jour (dose fractionnée en deux prises)	Augmentation par paliers de 100 mg à intervalle d'une semaine	
- 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 [...]

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. Etant 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. [...]

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. [...]"

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 à 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	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 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 :

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.

Arrêt du traitement

En cas d'arrêt du traitement par ZONEGRAN, l'interruption doit être progressive (voir rubrique 4.4 du RCP). 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

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 Monothérapie : Epilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire

Dans le cadre de cette extension d'indication chez l'adulte, le laboratoire a déposé les données d'une étude de non-infériorité, contrôlée versus carbamazépine LP¹, randomisée, en double aveugle réalisée chez 583 patients adultes ayant une épilepsie nouvellement diagnostiquée. (Avis de Transparence du 23 juillet 2014)

4.1.2 En association : Epilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans

Le dossier d'extension d'indication chez l'enfant comportait une étude contrôlée versus placebo², randomisée, en double aveugle réalisée chez des patients âgés de 6 à 17 ans ayant un diagnostic clinique d'épilepsie avec survenue de crises partielles avec ou sans généralisation secondaire et le suivi en ouvert de patients ayant terminé cette étude. (Avis de Transparence du 17 décembre 2014)

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni les données de tolérance du PSUR couvrant la période du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013.

L'évaluation du profil de tolérance de ZONEGRAN chez les enfants à partir de 6 ans repose principalement sur les données de l'étude 312, le suivi des patients inclus dans cette étude et sur une analyse groupée des patients pédiatriques inclus dans 17 études réalisées à la demande de l'EMA.

Perte de poids et perte d'appétit (entraînant parfois l'arrêt du traitement) peuvent affecter le développement de l'enfant si un suivi adéquat n'est pas assuré. De ce fait, une étude d'utilisation sera menée par le laboratoire, à la demande de l'EMA, pour évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques prévues dans le PGR.

► Depuis le précédent avis de renouvellement d'inscription, des modifications du RCP concernant les rubriques ci-dessous ont été réalisées (cf. Annexe) :

- 4.1 Indications
- 4.3 Contre-indications
- 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
- 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement
- 4.8 Effets indésirables
- 5.1 Propriétés pharmacodynamiques
- 5.2 Propriétés pharmacocinétiques
- 5.3 Données de sécurité préclinique

¹ Baulac M¹, Brodie MJ, Patten A, et al. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2012 Jul;11(7):579-88.

² Guerrini R, Rosati A, Segieth J, et al. A randomized phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy. *Epilepsia.* 2013;54(8):1473-80.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2014), ZONEGRAN a fait l'objet d'environ 18 000 prescriptions.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'épilepsie et ses modalités de prise en charge ont aussi été prises en compte^{3,4}.

Depuis l'avis de la Commission du 16/11/2005, ZONEGRAN a obtenu deux nouvelles indications dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire : en monothérapie chez l'adulte (Avis de Transparence du 23 juillet 2014) et en association chez les adolescents et les enfants à partir de 6 ans (Avis de Transparence du 17 décembre 2014).

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions des avis précédents des 16/11/2005, 23/07/2014 et 17/12/2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les crises d'épilepsie sont des symptômes liés à des affections très hétérogènes. L'épilepsie peut à moyen et à long termes entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient.
- ▮ ZONEGRAN entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ ZONEGRAN est un médicament de première intention ou de deuxième intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZONEGRAN reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 65 %

▮ Conditionnements

Le conditionnement n'est pas adapté à l'instauration du traitement et aux ajustements posologiques préconisés dans le RCP chez l'enfant. De plus, les gélules peuvent être difficiles à avaler par les enfants ayant des difficultés de déglutition.

³ National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies, the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Pharmacological Update of Clinical Guideline 20, January 2012.

⁴ Glauser T et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):551-63.

ANNEXE

Mise à jour	RCP précédents	RCP modifiés
Novembre 2007	<u>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction</u> 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, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4 à des concentrations de zonisamide deux fois supérieures ou plus aux concentrations sériques libres cliniquement efficaces.	<u>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction</u> 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 deux fois supérieures ou plus aux concentrations sériques libres cliniquement efficaces. Risques d'interaction de Zonegran avec d'autres médicaments: - <i>Substrats de la P-gp</i> : Une étude in vitro a montré que le zonisamide est un faible inhibiteur de la P-gp (MDR1) avec une IC50 de 267 µmol/L et qu'il existe un potentiel théorique pour le zonisamide d'affecter la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats de la P-gp. Il est recommandé d'être prudent à l'initiation ou à l'arrêt du traitement par le zonisamide ou d'envisager de modifier la dose de zonisamide chez les patients qui reçoivent également des médicaments qui sont des substrats de la P-gp (ex. digoxine, quinidine).
Avril 2008	<u>4.2 Posologie et mode d'administration</u> CTJ : 2,95 € - 4,92 € <u>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</u> Zonegran est un dérivé du benzisoxazole qui comporte un radical sulfamide. Les effets indésirables graves d'origine immunitaire qui sont associés aux médicaments contenant un radical sulfamide incluent des éruptions cutanées, des réactions allergiques, et des troubles hématologiques graves, notamment des anémies aplasiques. <u>4.8. Effets indésirables</u> 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 Etats-Unis depuis 2000. Les effets indésirables les plus fréquents observés dans les essais contrôlés du Zonegran administré en association ont été somnolence, vertiges et anorexie. Les effets indésirables associés à Zonegran qui ont été observés lors des études cliniques et en pharmacovigilance sont présentés dans le tableau ci-dessous.	<u>4.2 Posologie et mode d'administration</u> CTJ : 2,94 € - 4,91 € <u>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</u> Zonegran est un dérivé du benzisoxazole qui comporte un radical sulfamide. Les effets indésirables graves d'origine immunitaire qui sont associés aux médicaments contenant un radical sulfamide incluent des éruptions cutanées, des réactions allergiques, et des troubles hématologiques graves, notamment des anémies aplasiques pouvant être mortelles dans de très rares cas. <u>4.8. Effets indésirables</u> 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 Etats-Unis depuis 2000. A noter que Zonegran est un dérivé du benzisoxazole contenant un groupement sulfonamide. Des effets indésirables graves de type immunologique ont été associés aux médicaments contenant un groupement sulfonamide, parmi lesquels une éruption cutanée, une réaction allergique et des troubles hématologiques importants dont une anémie aplasique, pouvant être mortelle dans de très rares cas (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Les effets indésirables les plus fréquents observés dans les essais contrôlés du Zonegran administré en association ont été somnolence, vertiges et anorexie. Les effets indésirables associés à Zonegran qui ont été observés lors des études cliniques et en pharmacovigilance sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	<u>Affections psychiatriques</u> : fréquents : peu fréquents : Troubles psychotiques, Nervosité, Agressivité, Idées suicidaires, Tentative de suicide très rares : Hallucinations, Insomnies <u>Affections du système nerveux</u> : fréquents : très rares : Amnésie, Coma, Crises tonico-cloniques, Syndrome myasthénique, Syndrome malin des neuroleptiques <u>Affections gastro-intestinales</u> : fréquents : Douleurs abdominales, Diarrhées, Nausées <u>Affections du rein et des voies urinaires</u> : fréquents : peu fréquents : calculs urinaires, lithiase rénale <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> : fréquents : pyrexie <u>Investigations</u> : très fréquents : très rares : Elévation de la créatine-phosphokinase (CPK), Augmentation de l'urée sanguine, Anomalies des tests hépatiques	<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u> : fréquents : ecchymoses <u>Affections psychiatriques</u> : fréquents : Labilité émotionnelle, Anxiété, Insomnies, Troubles psychotiques peu fréquents : Nervosité, Agressivité, Idées suicidaires, Tentative de suicide très rares : Hallucinations <u>Affections du système nerveux</u> : fréquents : Bradyphrénie, Troubles de l'attention, Nystagmus, Paresthésies, Troubles d'élocution, Tremblement très rares : Amnésie, Coma, Crises tonico-cloniques, Syndrome myasthénique, Syndrome malin des neuroleptiques, Etat de mal épileptique <u>Affections gastro-intestinales</u> : fréquents : Douleurs abdominales, Constipation, Diarrhées, Dyspepsie, Nausées <u>Affections du rein et des voies urinaires</u> : fréquents : lithiase rénale peu fréquents : calculs urinaires <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> : fréquents : fatigue, syndrome pseudo-grippal, pyrexie <u>Investigations</u> : très fréquents : diminution des bicarbonates très rares : Elévation de la créatine-phosphokinase (CPK), Hypercréatinémie, Augmentation de l'urée sanguine, Anomalies des tests hépatiques Informations complémentaires pour les populations particulières : L'examen des données de pharmacovigilance suggère que les patients âgés de 65 ans ou plus signalent une plus grande fréquence des effets suivants par rapport à l'ensemble de la population : syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (SHM).
--	---	--

Février 2009	4.8. Effets indésirables <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> : Très rares : Anhidrose, Erythème multiforme, Prurit, Syndrome de Stevens-Johnson	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi 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. 4.8. Effets indésirables <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> : Très rares : Anhidrose, Erythème multiforme, Prurit, Syndrome de Stevens-Johnson, Nécro-épidermolyse bulleuse aiguë (syndrome de Lyell)
Mars 2009	7. TITULAIRE DE L'AMM Eisai Ltd, 3 Shortlands London, W6 8EE, Royaume Uni	7. TITULAIRE DE L'AMM Eisai Ltd., European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Herts, AL10 9SN, Royaume-Uni
Juin 2009	6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur Plaquettes thermoformées PVC/PCTFE/aluminium de 14, 28, 56 et 84 gélules. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.	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.
Septembre 2009		4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi 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 susceptibles d'augmenter le risque d'acidose, chez les patients qui ont un risque augmenté de séquelles secondaires à une acidose métabolique et chez les patients qui présentent des symptômes suggestifs 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). S'il est décidé de poursuivre le traitement par Zonegran chez un patient présentant une acidose persistante, un traitement alcalinisant doit être envisagé.
	4.8. Effets indésirables Troubles du métabolisme et de la nutrition : Très rares : Acidose métabolique	4.8. Effets indésirables Troubles du métabolisme et de la nutrition : Très rares : Acidose métabolique Acidose rénale tubulaire
Décembre 2009	4.2 Posologie et administration : [...] • <u>Enfants et adolescents</u> : La sécurité et l'efficacité chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, l'administration à ces patients n'est pas recommandée. 4.3 Contre-indications : Hypersensibilité au zonisamide, à l'un des excipients ou aux sulfamides. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : [...] • Les gélules de Zonegran 100 mg contiennent un colorant jaune appelé jaune soleil FCF (E110), qui peut provoquer des réactions allergiques. • Il existe peu de données d'études cliniques chez des patients pesant moins de 40 kg. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : [...] <u>Risques d'interaction de Zonegran avec d'autres médicaments:</u> [...] - <i>Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique</i> : il n'existe pas de données suffisantes pour exclure la possibilité d'interactions pharmacodynamiques avec les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique tels que le topiramate. - <i>Substrats de la P-gp</i> : Une étude <i>in vitro</i> a montré que le zonisamide est un faible inhibiteur de la P-gp (MDR1) avec une IC₅₀ de 267 µmol/L et qu'il existe un potentiel théorique pour le zonisamide d'affecter la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats de la P-	4.2 Posologie et administration : [...] • <u>Enfants et adolescents</u> : Zonegran n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans son efficacité et sa sécurité d'emploi n'ayant pas été établies dans cette population. 4.3 Contre-indications : Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou aux sulfamides. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : [...] • Il existe peu de données d'études cliniques chez des patients pesant moins de 40 kg. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : [...] <u>Risques d'interaction de Zonegran avec d'autres médicaments:</u> [...] - <i>Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique</i> : Zonegran doit être utilisé avec précaution chez les patients recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, tel que le topiramate, car les données sont insuffisantes pour exclure la possibilité d'une interaction pharmacodynamique (Cf Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) - <i>Substrats de la P-gp</i> : Une étude <i>in vitro</i> a montré que le zonisamide est un faible inhibiteur de la P-gp (MDR1) avec une IC₅₀ de 267 µmol/l et qu'il existe un potentiel théorique pour le zonisamide d'affecter la pharmacocinétique des substances qui sont des substrats de la P-gp. Il est recommandé d'être prudent à l'initiation ou à l'arrêt du traitement par le zonisamide ou d'envisager de modifier la dose de zonisamide chez les patients qui reçoivent également des médicaments qui sont des substrats de la P-gp

	gp. Il est recommandé d'être prudent à l'initiation ou à l'arrêt du traitement par le zonisamide ou d'envisager de modifier la dose de zonisamide chez les patients qui reçoivent également des médicaments qui sont des substrats de la P-gp (ex. digoxine, quinidine). 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines: Zonegran peut provoquer chez certains patients une somnolence ou des difficultés de concentration, notamment au début du traitement ou après une augmentation de posologie. Les patients doivent être avertis d'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 Très fréquents $\geq 1/10$ Fréquents $\geq 1/100 < 1/10$ Peu fréquents $\geq 1/1\ 000 < 1/100$ Rares $\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$ Très rares $< 1/10\ 000$ y compris cas isolés	(ex. digoxine, quinidine). 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines: Aucune étude n'a été menée sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. 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 posologie, les patients doivent être avertis de se montrer 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 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 $< 1/10\ 000$ y compris cas isolés Fréquence indéterminée Ne peut être estimée sur la base des données disponibles
Juillet 2010	5.2 Propriétés pharmacocinétiques <i>Adolescents (12-18 ans)</i> : 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'adolescent sont comparables à ceux observés chez l'adulte, après ajustement en fonction du poids.	5.2 Propriétés pharmacocinétiques <i>Enfants et adolescents (5-18 ans)</i> : 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.
Juillet 2010	4.2 Posologie et mode d'administration : [...] • <i>Enfants et adolescents</i> : Zonegran n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans son efficacité et sa sécurité d'emploi n'ayant pas été établies dans cette population. 4.6 Grossesse et allaitement: Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Zonegran chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (Cf. <i>Données de sécurité précliniques</i>). Le risque potentiel chez l'humain n'est pas connu. Zonegran ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins d'une nécessité absolue selon l'avis du médecin, et uniquement si celui-ci considère que le bénéfice potentiel justifie le risque pour le fœtus. La nécessité d'un traitement antipileptique doit être réévaluée chez les patientes qui envisagent une grossesse. Une surveillance étroite est recommandée en cas de traitement par Zonegran. Un avis spécialisé doit être donné aux femmes qui envisagent une grossesse pour	4.2 Posologie et mode d'administration : [...] • <i>Population pédiatrique</i> : La sécurité et l'efficacité de Zonegran chez les enfants et adolescents n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique <i>Pharmacocinétique</i> mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement: <i>Femmes en âge d'avoir des enfants:</i> Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une contraception adéquate pendant le traitement par Zonegran et pendant le mois suivant l'arrêt de celui-ci. • <i>Grossesse</i> : Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Zonegran chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (Cf. <i>Données de sécurité précliniques</i>). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Zonegran ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins d'une nécessité absolue selon l'avis du médecin, et uniquement si celui-ci considère que le bénéfice potentiel justifie le risque pour le fœtus. La nécessité d'un traitement antipileptique doit être réévaluée chez les patientes qui envisagent une grossesse. Une surveillance étroite est recommandée en cas de traitement par Zonegran. Un avis spécialisé doit être donné aux femmes qui envisagent une grossesse pour déterminer le traitement optimal pendant leur grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent recevoir l'avis d'un spécialiste en ce qui concerne les effets possibles

	déterminer le traitement optimal pendant leur grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent recevoir l'avis d'un spécialiste en ce qui concerne les effets possibles de Zonegran sur le fœtus et le rapport bénéfice/ risque doit être examiné avec la patiente avant l'instauration du traitement. Le risque d'anomalie congénitale est multiplié par 2 ou 3 pour les enfants des femmes traitées par un 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. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception adéquate pendant le traitement par Zonegran et pendant le mois suivant l'arrêt de celui-ci. 4.8. Effets indésirables Très fréquent ≥ 1/10 Fréquent ≥ 1/100 < 1/10 Peu fréquent ≥ 1/1 000 < 1/100 Rare ≥ 1/10 000 < 1/1 000 Très rare < 1/10 000 y compris cas isolés Fréquence indéterminée Ne peut être estimée sur la base des données disponibles	de Zonegran sur le fœtus et le rapport bénéfice/ risque doit être examiné avec la patiente avant l'instauration du traitement. Le risque d'anomalie congénitale est multiplié par 2 ou 3 pour les enfants des femmes traitées par un médicament 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. 4.8. Effets indésirables Très fréquent ≥ 1/10 Fréquent ≥ 1/100 et < 1/10 Peu fréquent ≥ 1/1 000 et < 1/100 Rare ≥ 1/10 000 et < 1/1 000 Très rare < 1/10 000 y compris cas isolés Fréquence indéterminée Ne peut être estimée sur la base des données disponibles
Août 2011 Janvier 2012 (CTJ et prix)	4.2 Posologie et mode d'administration CTJ : 2,94€ - 4,91€ 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi 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 susceptibles d'augmenter le risque d'acidose, chez les patients qui ont un risque augmenté de séquelles secondaires à une acidose métabolique et chez les patients qui présentent des symptômes suggestifs 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). S'il est décidé de poursuivre le traitement par Zonegran chez un patient présentant une acidose persistante, un traitement alcalinisant doit être envisagé. PRIX: ZONEGRAN® 25 mg (B/14): 15,12€, ZONEGRAN® 50 mg (B/14): 15,12€, ZONEGRAN® 100 mg (B/56) : 54,97 €.	4.2 Posologie et mode d'administration CTJ : 2,91€ - 4,85€ 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi 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 susceptibles d'augmenter le risque d'acidose, chez les patients qui ont un risque augmenté de séquelles secondaires à une acidose métabolique et chez les patients qui présentent des symptômes suggestifs 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. PRIX: ZONEGRAN® 25 mg (B/14): 14,78€, ZONEGRAN® 50 mg (B/14): 14,78€, ZONEGRAN® 100 mg (B/56) : 54,34 €.
Mars 2012		4.8. Effets indésirables Affections du système immunitaire : Très rares : Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse Syndrome DRESS (éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques)

	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : [...] En cas de perte de poids importante non souhaitable, l'arrêt du traitement par ZONEGRAN doit être envisagé.	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : [...] En cas de perte de poids importante non souhaitable, l'arrêt du traitement par ZONEGRAN doit être envisagé. • 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.
Mai 2012	4.8 Effets indésirables : Affections de la peau et du tissu sous-cutané : fréquents : éruptions très rares : anhidrose, érythème multiforme, prurit, syndrome de Stevens-Johnson, nécro-épidermolyse bulleuse aiguë (syndrome de Lyell) Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fréquents : fatigue, syndrome pseudo-grippal, pyrexie <u>Informations complémentaires pour les populations particulières :</u> L'examen des données de pharmacovigilance suggère que les patients âgés de 65 ans ou plus signalent une plus grande fréquence des effets suivants par rapport à l'ensemble de la population : syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (SHM).	4.8 Effets indésirables : Affections de la peau et du tissu sous-cutané : fréquents : Eruption, Prurit très rares : Anhidrose, Erythème multiforme, , Syndrome de Stevens-Johnson, Nécro-épidermolyse bulleuse aiguë (syndrome de Lyell) Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fréquents : Fatigue, Syndrome pseudo-grippal, Pyrexie, Œdème périphérique <u>Informations complémentaires pour les populations particulières :</u> 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 suggère que les patients âgés de 65 ans ou plus signalent une plus grande fréquence des effets suivants par rapport à l'ensemble de la population : syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (SHM).
Aout 2012	4.8 Effets indésirables : Affections de la peau et du tissu sous-cutané : fréquents : Eruption, Prurit	4.8 Effets indésirables : Affections de la peau et du tissu sous-cutané : fréquents : Eruption, Prurit, Alopécie
Février 2013	4.8. Effets indésirables [...] Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Très rares : Dyspnée, pneumonie de déglutition, troubles respiratoires Affections gastro-intestinales : [...]	4.8. Effets indésirables [...] Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Très rares : Dyspnée, pneumonie de déglutition, troubles respiratoires, pneumopathie d'hypersensibilité Affections gastro-intestinales : [...]

	4.1 Indications thérapeutiques: Zonegran est indiqué en association chez le patient adulte dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire. 5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : 5.1 Propriétés pharmacodynamiques: [...] • <u>Efficacité clinique</u> : L'efficacité de Zonegran a été démontrée lors de quatre essais en double aveugle contrôlés contre placebo d'une durée allant jusqu'à 24 semaines, au cours desquels 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.	4.1 Indications thérapeutiques: Zonegran est indiqué - en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, chez le patient adulte présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée (Cf Propriétés pharmacocinétiques) - en association chez le patient adulte dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire 4.2 Posologie et mode d'administration: Posologie sous forme de tableau. 4.8 Effets indésirables: Ajout du tableau "Effets indésirables rapportés dans un essai randomisé contrôlé en monothérapie comparant le zonisamide à la carbamazépine LP." 5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : 5.1 Propriétés pharmacodynamiques: [...] <u>Efficacité clinique</u> : • <u>Monothérapie dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire</u>: L'efficacité du zonisamide en monothérapie a été établie lors d'une étude de non-infériorité à la carbamazépine LP en double aveugle, en groupes parallèles, menée chez 583 patients adultes présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée avec ou sans crise 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 1200 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 : <u>Tableau 4. Résultats d'efficacité de l'étude 310 en monothérapie.</u> • <u>En association dans le traitement chez l'adulte de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation</u> : Chez les adultes, l'efficacité de Zonegran a été démontrée lors de quatre essais en double aveugle contrôlés contre placebo d'une durée allant jusqu'à 24 semaines, au cours desquels 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.
Décembre 2013	4.1 Indications thérapeutiques : Zonegran est indiqué - en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, chez le patient adulte présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée (Cf. <i>Propriétés pharmacodynamiques</i>) - en association chez le patient adulte dans le	4.1 Indications thérapeutiques : Zonegran est indiqué : - en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, chez le patient adulte présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée (Cf. <i>Propriétés pharmacodynamiques</i>) - en association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, adolescents et enfants à partir de 6 ans.

traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire.

4.2 Posologie et mode d'administration : · 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* : Quand il est nécessaire d'arrêter le traitement par Zonegran, l'interruption doit être progressive (Cf. *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*). 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

Recommandations générales pour la posologie de Zonegran dans les populations particulières:

- **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 (Cf. Effets indésirables).
- **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité de Zonegran chez les enfants et adolescents n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique *Propriétés pharmacocinétiques* mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.
- **Insuffisance rénale** : [...]

4.2 Posologie et mode d'administration : · 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* : ~~Quand il est nécessaire d'arrêter le~~ **En cas d'arrêt du** traitement par Zonegran, l'interruption doit être progressive (Cf. *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*). 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 - ~~S~~schéma d'augmentation de la posologie et traitement d'entretien recommandés

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 (Cf. *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*, Population pédiatrique).

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

^a Remarque : 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. *Arrêt du traitement* : En cas d'arrêt du traitement par Zonegran, l'interruption doit être progressive (Cf. *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*). 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). <u>Tableau 3. Population pédiatrique (à partir de 6 ans) – Schéma de réduction posologique recommandé</u> <i>Personnes âgées</i> : 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 (Cf. Effets indésirables). <i>Population pédiatrique</i> : La sécurité et l'efficacité de Zonegran chez les enfants et adolescents n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Propriétés pharmacocinétiques mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. • <u>Insuffisance rénale</u> : [...]
	<u>4.3 Contre-indications</u> : Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou aux sulfamides. <u>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</u> : Eruptions cutanées inexpliquées : 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 inexpliquée. 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. • <u>Crises convulsives à l'arrêt du traitement</u> : 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 pour la suppression des autres médicaments antiépileptiques. • <u>Réaction aux sulfamides</u> : Zonegran est un dérivé du benzisoxazole qui comporte un radical sulfamide. Les effets indésirables graves d'origine immunitaire qui sont associés aux médicaments contenant un radical sulfamide incluent des éruptions cutanées, des réactions allergiques, et des troubles hématologiques graves, notamment des anémies aplasiques pouvant être mortelles dans de très rares cas.	<u>4.3 Contre-indications</u> : Hypersensibilité au principe actif à la substance active, à l'un des excipients (Cf. Liste des excipients) ou aux sulfamides. <u>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</u> : Eruptions cutanées inexpliquées : Des éruptions cutanées graves, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson, peuvent survenir lors du traitement par Zonegran. (encadré) Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : Eruptions cutanées inexpliquées : 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 inexpliquée. 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. • <u>Crises convulsives à l'arrêt du traitement</u> : 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 pour la suppression des autres médicaments antiépileptiques. • <u>Réaction aux sulfamides</u> : Zonegran est un dérivé du benzisoxazole qui comporte un radical sulfamide. Les effets indésirables graves d'origine immunitaire qui sont associés aux médicaments contenant un radical sulfamide incluent des éruptions cutanées, des réactions allergiques, et des troubles hématologiques graves, notamment des anémies aplasiques pouvant être mortelles dans de très rares cas.

Des cas d'agranulocytose, de thrombopénie, de leucopénie, d'anémie aplasique, de pancytopenie 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. • <u>Idées suicidaires et comportements suicidaires</u> : 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. • <u>Lithiase rénale</u> : Certains patients traités par le zonisamide ont développé des calculs rénaux. La prudence est recommandée en cas d'administration de Zonegran à des patients ayant des facteurs de risque de lithiase rénale, notamment des antécédents de calculs, des antécédents familiaux de lithiase rénale, ou une hypercalciurie. Il peut exister chez ces patients un risque accru de formation de calculs rénaux et des signes et symptômes associés tels que colique néphrétique, douleur rénale ou douleur lombaire. 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.. • <u>Acidose métabolique</u> : 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	Des cas d'agranulocytose, de thrombopénie, de leucopénie, d'anémie aplasique, de pancytopenie 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. • <u>Idées suicidaires et comportements suicidaires</u> : 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. • <u>Lithiase rénale</u> : 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. traités par le zonisamide ont développé des calculs rénaux. La prudence est recommandée en cas d'administration de Zonegran à des patients ayant des facteurs de risque de lithiase rénale, notamment des antécédents de calculs, des antécédents familiaux de lithiase rénale, ou une hypercalciurie. Il peut exister chez ces patients un risque accru de formation de calculs rénaux et des signes et symptômes associés tels que colique néphrétique, douleur rénale ou douleur lombaire. 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. • <u>Acidose métabolique</u> : 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
---	--

	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 susceptibles d'augmenter le risque d'acidose, chez les patients qui ont un risque augmenté de séquelles secondaires à une acidose métabolique et chez les patients qui présentent des symptômes suggestifs d'une acidose métabolique.	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 susceptibles d'augmenter le risque d'acidose, chez les patients qui ont un risque augmenté de séquelles secondaires à une acidose métabolique et chez les patients qui présentent des symptômes suggestifs 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. Zonegran doit être administré avec prudence chez les patients traités de manière concomitante par des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, par exemple le topiramate, car il n'existe pas de données suffisantes pour exclure la possibilité d'une interaction pharmacodynamique (Cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). • <u>Hyperthermie</u> : Des cas d'hypohidrose et d'hyperthermie ont été décrits, essentiellement chez des patients pédiatriques. Une hyperthermie nécessitant une hospitalisation a été diagnostiquée chez certains patients. La plupart des cas sont survenus pendant des périodes de temps chaud. 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. La prudence doit être exercée 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. • <u>Pancréatite</u> : 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. • <u>Rhabdomyolyse</u> : 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 des lésions musculaires, notamment les taux sériques de créatine phosphokinase	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. 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 (Cf. Mises en gardes et précautions d'emploi, Population pédiatrique et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Coup de chaleurHyperthermie : Des cas de diminution de la sudation et d'élévation de la température corporelled'hypohidrose et d'hyperthermie ont été décrits, essentiellement chez des patients pédiatriques (Cf. Mises en gardes et précautions d'emploi, Population pédiatrique pour la mise en garde complète). Une hyperthermie nécessitant une hospitalisation a été diagnostiquée chez certains patients. La plupart des cas sont survenus pendant des périodes de temps chaud. 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. La prudence doit être exercée 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 (Cf. Mises en gardes et précautions d'emploi, Population pédiatrique). <u>Pancréatite</u> : 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. <u>Rhabdomyolyse</u> : 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 des lésions musculaires, notamment les taux sériques de créatine phosphokinase et d'aldolase. Si ces taux sont élevés en l'absence d'une autre cause

	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. • <u>Femmes en âge de procréer</u> : Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive adéquate pendant le traitement par Zonegran et pendant le mois suivant l'arrêt du traitement (Cf. Fécondité, grossesse et allaitement). En cas de traitement par Zonegran, le médecin doit vérifier que sa patiente utilise une méthode contraceptive appropriée et déterminer si les contraceptifs oraux, ou les doses de leurs composants, sont suffisants en fonction de chaque patiente. • <u>Poids corporel</u> : Il existe peu de données d'études cliniques chez des patients pesant moins de 40 kg. La prudence est donc recommandée pour le traitement de ces patients. Zonegran peut provoquer une perte de poids. Des suppléments nutritionnels ou une augmentation de l'apport calorique sont 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. • 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.	évidente telle que traumatisme ou crises tonico-cloniques, le traitement par Zonegran doit être arrêté et un traitement approprié doit être instauré. <u>Femmes en âge de procréer</u> : Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive adéquate pendant le traitement par Zonegran et pendant le mois suivant l'arrêt du traitement (Cf. <u>Fertilité</u>é<u>condité</u>, grossesse et allaitement). En cas de traitement par Zonegran, le médecin doit vérifier que sa patiente utilise une méthode contraceptive appropriée et déterminer si les contraceptifs oraux, ou les doses de leurs composants, sont suffisants en fonction de chaque patiente. <u>Poids corporel</u> : Il existe peu de données d'études cliniques chez des patients pesant moins de 40 kg. La prudence est donc recommandée pour le traitement de ces patients. Zonegran peut provoquer une perte de poids. Des suppléments nutritionnels ou une augmentation de l'apport calorique sont 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 (Cf. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi, Population pédiatrique). <u>Population pédiatrique</u> : Les mises en gardes et précautions d'emploi ci-dessus s'appliquent également aux enfants et adolescents. Les mises en gardes et précautions d'emploi ci-dessous concernant plus particulièrement les patients pédiatriques. <u>Hyperthermie et déshydratation</u> : 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'oligohydrose 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 (Cf. Effets indésirables). 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 (Cf. Effets indésirables) ; 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 (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Acidose métabolique pour la mise en garde complète ; Cf. Effets indésirables 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 (Cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Lithiase rénale : Certains patients pédiatriques ont développé des calculs rénaux (Cf. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi, 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 celle de la diurèse peuvent 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. <i>Anomalies de la fonction hépatique</i> : 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. <i>Fonctions cognitives</i> : 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. 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.
--	--	---

	<u>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</u> : [...] • <u>Risques d'interaction de Zonegran avec d'autres médicaments</u> : - <i>Médicaments antiépileptiques</i> : 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. - <i>Contraceptifs oraux</i> : 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'éthinyl-estradiol ou de noréthistérone d'un contraceptif oral combiné. <i>Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique</i> : Zonegran doit être utilisé avec précaution chez les patients recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, tels que le topiramate, car les données sont insuffisantes pour exclure la possibilité d'une interaction pharmacodynamique (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). [...] 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement : .[...] <u>4.8 Effets indésirables</u> : Tableau Effets indésirables associés à Zonegran rapportés dans les essais cliniques du traitement en association et dans le cadre du suivi de pharmacovigilance après commercialisation [...] Des cas isolés de mort subite inexpiquée chez des patients épileptiques (SUDEP: Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients) ont également été décrits chez des sujets traités par Zonegran. Informations complémentaires pour les populations particulières : 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 suggère que les patients âgés de 65 ans ou plus signalent une plus grande fréquence des effets suivants par rapport à l'ensemble de la population : syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (SHM). Tableau Effets indésirables rapportés dans un essai randomisé contrôlé en monothérapie comparant le zonisamide à la carbamazépine à libération prolongée [...]	<u>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</u> : [...] <u>Risques d'interaction de Zonegran avec d'autres médicaments</u> : - 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'éthinyl-estradiol 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 (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). 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 (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Population pédiatrique). [...] • <u>Population pédiatrique</u> : Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. 4.6 <u>Fécondité, fertilité, grossesse et allaitement</u> : .[...] <u>Fertilité</u> : 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 des paramètres de fertilité (Cf. Données de sécurité préclinique) <u>4.8 Effets indésirables</u> : Tableau Effets indésirables associés à Zonegran rapportés dans les essais cliniques du traitement en association et dans le cadre du suivi de pharmacovigilance après commercialisation [...] Des cas isolés de mort subite inexpiquée chez des patients épileptiques (SUDEP: Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients) ont également été décrits chez des sujets traités par Zonegran. Informations complémentaires pour les populations particulières : 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 suggère que les patients âgés de 65 ans ou plus signalent une plus grande fréquence des effets suivants par rapport à l'ensemble de la population : syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (SHM). Tableau Effets indésirables rapportés dans un essai randomisé contrôlé en monothérapie comparant le zonisamide à la carbamazépine à libération prolongée [...] <u>Informations complémentaires pour les populations particulières</u> : <i>Sujets âgés</i> : 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). <i>Population pédiatrique</i> : 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 % (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Certains cas de perte de poids ont été accompagnés d'un retard de la transition au stade de Tanner suivant et du développement osseux. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> : 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 l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. www.ansm.sante.fr.
--	--

5 PROPRIETES 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. <u>Efficacité clinique [...]</u> • <u>En association dans le traitement chez l'adulte de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation</u> : Chez les adultes, l'efficacité de Zonegran a été démontrée lors de quatre essais en double aveugle contrôlés contre placebo d'une durée allant jusqu'à 24 semaines, au cours desquels 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. • <u>Effets pharmacodynamiques</u> : 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.	5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : 5.1 Propriétés pharmacodynamiques : <u>Classe pharmacothérapeutique</u> : 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. <u>Mécanisme d'action</u> : <u>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</u> : 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. <u>Efficacité et sécurité clinique</u> : [...] • <u>En association dans le traitement chez l'adulte de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation</u> : Chez les adultes, l'efficacité de Zonegran a été démontrée lors de quatre essais en double aveugle contrôlés contre placebo d'une durée allant jusqu'à 24 semaines, au cours desquels 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. • <u>Effets pharmacodynamiques</u> : 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'étendue 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. 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.	Le zonisamide prévient les convulsions lors du test de l'électrochoc maximal et limite l'étendue 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. • <u>Population pédiatrique</u> : 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 ≥ 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. 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.
--	--	---

5.2 Propriétés pharmacocinétiques : [...] • <i>Populations spéciales :</i> 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/min (Cf. <i>Posologie et mode d'administration</i>). 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). <i>Population pédiatrique (5-18 ans) :</i> 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. • <i>Autres caractéristiques :</i> il n'a pas été établi de relation évidente dose-concentration-réponse. 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.	5.2 Propriétés pharmacocinétiques : [...] • <u>Linéarité/non linéarité :</u> 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. • <u>Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique :</u> 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. • <i>Populations particulières</i> <i>spéciales</i> : 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/min (Cf. <i>Posologie et mode d'administration</i>). 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). <i>Population pédiatrique (5-18 ans) :</i> 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. <i>Autres caractéristiques :</i> il n'a pas été établi de relation évidente dose-concentration-réponse. 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.
---	---

	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 essais cliniques. Aucune génotoxicité ni potentiel carcinogène 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.	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 essais cliniques. Aucune génotoxicité ni potentiel carcinogène 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. Précautions particulières de conservation: Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
--	---	---