

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zonegran 25 mg cápsulas duras

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula dura contiene 25 mg de zonisamida.

Excipiente con efecto conocido:

Cada cápsula dura contiene 0,75 mg de aceite vegetal hidrogenado (de soja).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsulas duras.

Un cuerpo blanco opaco y una cápsula de cierre de color blanco opaco impreso con “ZONEGRAN 25” en negro.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Zonegran está indicado como:

- monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales, con o sin generalización secundaria, en adultos con epilepsia recién diagnosticada (ver sección 5.1);
- tratamiento concomitante en el tratamiento de las crisis parciales, con o sin generalización secundaria, en adultos, adolescentes y niños de 6 años y mayores.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Posología - Adultos

##### *Aumento de la dosis y mantenimiento*

Zonegran puede usarse como monoterapia o añadirse a una terapia existente en adultos. La dosis debe ajustarse en función del efecto clínico. En la Tabla 1 se facilitan las recomendaciones sobre el aumento de la dosis y las dosis de mantenimiento. Algunos pacientes, especialmente aquellos que no tomen inductores de CYP3A4, podrán responder a dosis más bajas.

##### *Retirada*

Cuando vaya a interrumpirse el tratamiento con Zonegran, deberá retirarse paulatinamente (ver sección 4.4). En estudios clínicos con pacientes adultos, se han utilizado reducciones de dosis de 100 mg a intervalos semanales con un ajuste concurrente de las dosis de los otros antiepilepticos (en caso necesario).

**Tabla 1      Adultos – recomendaciones sobre el aumento de la dosis y el régimen de mantenimiento**

Régimen de tratamiento	Fase de ajuste de la dosis			Dosis de mantenimiento habitual
Monoterapia – Pacientes adultos recién diagnosticados	Semana 1 + 2	Semana 3 + 4	Semana 5 + 6	300 mg al día (una vez al día). Si se requiere una dosis más alta: aumentar a intervalos de dos semanas en aumentos de 100 mg hasta un máximo de 500 mg.
	100 mg/día (una vez al día)	200 mg/día (una vez al día)	300 mg/día (una vez al día)	
Tratamiento concomitante - con inductores de CYP3A4 (ver sección 4.5)	Semana 1	Semana 2	Semana 3 a 5	300 a 500 mg al día (una vez al día o dos dosis divididas).
	50 mg/día (en dos dosis divididas)	100 mg/día (en dos dosis divididas)	Aumentar a intervalos semanales en aumentos de 100 mg	
- sin inductores de CYP3A4; o con insuficiencia renal o hepática	Semana 1 + 2	Semana 3 + 4	Semana 5 a 10	300 a 500 mg al día (una vez al día o dos dosis divididas). Algunos pacientes podrán responder a dosis más bajas.
	50 mg/día (en dos dosis divididas)	100 mg/día (en dos dosis divididas)	Aumentar a intervalos de dos semanas en aumentos de hasta 100 mg	

Recomendaciones posológicas generales de Zonegran en poblaciones especiales de pacientes

Población pediátrica (6 años y mayores)

*Aumento de la dosis y mantenimiento*

Zonegran debe añadirse a una terapia existente en la población pediátrica de 6 años y mayores. La dosis debe ajustarse en función del efecto clínico. En la Tabla 2 se facilitan las recomendaciones sobre el aumento de la dosis y las dosis de mantenimiento. Algunos pacientes, especialmente aquellos que no tomen inductores de CYP3A4, podrán responder a dosis más bajas.

Los médicos deben llamar la atención de los pacientes pediátricos y de sus padres/cuidadores sobre el recuadro de alerta al paciente (que aparece en el prospecto) relativo a la prevención de la insolación (ver sección 4.4: Población pediátrica).

**Tabla 2 Población pediátrica (6 años y mayores) – recomendaciones sobre el aumento de la dosis y el régimen de mantenimiento**

Régimen de tratamiento	Fase de ajuste de la dosis		Dosis de mantenimiento habitual	
Tratamiento concomitante - con inductores de CYP3A4 (ver sección 4.5)	Semana 1	Semanas 2 a 8	Pacientes con un peso de 20 a 55 kg <sup>a</sup>	Pacientes con un peso >55 kg
	1 mg/kg/día (una vez al día)	Aumentar a <b>intervalos semanales</b> en aumentos de 1 mg/kg	6 a 8 mg/kg/día (una vez al día)	300 a 500 mg/día (una vez al día)
- sin inductores de CYP3A4	Semana 1 + 2	Semanas ≥3	6 a 8 mg/kg/día (una vez al día)	300 a 500 mg/día (una vez al día)
	1 mg/kg/día (una vez al día)	Aumentar a <b>intervalos de dos semanas</b> en aumentos de 1 mg/kg		

**Nota:**

- a. Para asegurarse de que se mantiene la dosis terapéutica, se debe controlar el peso del niño y revisar la dosis a medida que cambie el peso hasta alcanzar un peso de 55 kg. El régimen posológico es de 6-8 mg/kg/día hasta una dosis máxima de 500 mg/día.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Zonegran en niños menores de 6 años ni en niños con un peso inferior a 20 kg.

Hay datos limitados de estudios clínicos en pacientes con un peso corporal inferior a 20 kg. Por lo tanto, se debe tratar con precaución a los niños de 6 años y mayores con un peso inferior a 20 kg.

No siempre es posible obtener de forma precisa la dosis calculada con las concentraciones de las cápsulas de Zonegran comercialmente disponibles. Por lo tanto, en estos casos se recomienda redondear, hacia arriba o hacia abajo, la dosis total de Zonegran a la dosis más próxima disponible que se pueda obtener con las concentraciones de las cápsulas de Zonegran comercialmente disponibles (25 mg, 50 mg y 100 mg).

**Retirada**

Cuando vaya a interrumpirse el tratamiento con Zonegran, deberá retirarse paulatinamente (ver sección 4.4). En estudios clínicos con pacientes pediátricos, se realizó el ajuste descendente de la dosis a intervalos semanales con reducciones de unos 2 mg/kg (es decir, de acuerdo con el programa de la Tabla 3).

**Tabla 3 Población pediátrica (6 años y mayores) – programa recomendado de reducción de la dosis**

Peso	Reducir a intervalos semanales con reducciones de:
20-28 kg	25 a 50 mg/día*
29-41 kg	50 a 75 mg/día*
42-55 kg	100 mg/día*
>55 kg	100 mg/día*

Nota:

\* Todas las dosis se administran una vez al día.

### Pacientes de edad avanzada

Hay que tener precaución al iniciar el tratamiento en los pacientes de edad avanzada ya que existe información limitada sobre el uso de Zonegran en estos pacientes. Los médicos prescriptores deberán asimismo tener en cuenta el perfil de seguridad de Zonegran (ver sección 4.8).

### Pacientes con insuficiencia renal

Habrá que tener precaución al tratar a los pacientes que presentan insuficiencia renal, ya que existe información limitada sobre el uso en estos pacientes y puede ser necesario ajustar la dosis de Zonegran de forma más lenta. Ya que la zonisamida y sus metabolitos se excretan por los riñones, deberá interrumpirse el tratamiento en los pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda o cuando se observe un aumento sostenido clínicamente significativo en la creatinina sérica.

En sujetos que presentan insuficiencia renal, el aclaramiento renal de dosis únicas de zonisamida presentó una correlación positiva con el aclaramiento de la creatinina. El AUC en plasma de zonisamida aumentó en un 35 % en sujetos con un aclaramiento de la creatinina <20 ml/min.

### Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado el uso en pacientes que presentan insuficiencia hepática. Por lo tanto, no se recomienda el uso en los pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, y puede ser necesario un ajuste más lento de Zonegran.

### Forma de administración

Zonegran cápsulas duras son para uso por vía oral.

### Efecto de los alimentos

Zonegran se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2).

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a las sulfonamidas.

Zonegran contiene aceite vegetal hidrogenado (de soja). Los pacientes alérgicos al cacahuete o a la soja no deben tomar este medicamento.

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Exantema sin explicar

**Se dan casos de exantemas graves asociados con la terapia con Zonegran, incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson.**

Hay que considerar la interrupción de Zonegran en pacientes que desarrollen un exantema que no se deba aparentemente a otras causas. Debe supervisarse muy de cerca a todos los pacientes que desarrollen exantema mientras tomen Zonegran, con mayor precaución en el caso de los pacientes que reciban antiepilepticos concomitantes que podrían inducir de forma independiente exantemas cutáneos.

### Crisis convulsivas al retirar el medicamento

Conforme a la práctica clínica actual, la interrupción de Zonegran en pacientes epilépticos debe realizarse mediante una reducción gradual de la dosis, a fin de reducir la posibilidad de crisis al retirarlo. No hay datos suficientes para la retirada de los medicamentos antiepilepticos concomitantes una vez logrado el control de las crisis con Zonegran en el caso de terapia concomitante, a fin de llegar a la monoterapia con Zonegran. Por lo tanto, la retirada de los antiepilepticos concomitantes debe realizarse con precaución.

### Reacciones a las sulfonamidas

Zonegran es un derivado benzisoxazólico, que contiene un grupo sulfonamida. Las reacciones adversas graves de tipo inmunitario que se asocian a medicamentos que contienen un grupo sulfonamida incluyen: exantema, reacción alérgica y trastornos hematológicos importantes incluida anemia aplásica, que muy rara vez pueden resultar mortales.

Se han notificado casos de agranulocitosis, trombocitopenia, leucopenia, anemia aplásica, pancitopenia y leucocitosis. No hay información adecuada para valorar la relación, de existir, entre la dosis y la duración del tratamiento y la duración del tratamiento y estas reacciones adversas.

### Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Se ha notificado un síndrome consistente en miopía aguda asociada a glaucoma secundario de ángulo cerrado en pacientes adultos y pediátricos tratados con zonisamida. Los síntomas incluyen un cuadro agudo de disminución de la agudeza visual y/o dolor ocular. Los hallazgos oftalmológicos pueden incluir miopía, aplanamiento de la cámara anterior, hiperemia ocular (enrojecimiento) y aumento de la presión intraocular. Este síndrome puede estar asociado con un derrame supraciliar que daría como resultado el desplazamiento anterior del cristalino e iris causando glaucoma secundario de ángulo cerrado. Los síntomas pueden aparecer al cabo de unas horas o semanas desde el inicio del tratamiento. El tratamiento incluye la suspensión de zonisamida lo antes posible según el criterio del médico responsable, y la adopción de las medidas pertinentes para reducir la presión intraocular. La presión intraocular elevada de cualquier etiología, si no se trata, puede originar secuelas graves como la pérdida permanente de la visión. Se debe tener precaución cuando se trate con zonisamida a pacientes con antecedentes de trastornos oculares.

### Pensamientos y comportamientos suicidas

Se han notificado pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con antiepilepticos en varias indicaciones. Un metanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con medicamentos antiepilepticos ha mostrado también un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo en el caso de Zonegran.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y considerar el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de pensamientos o comportamientos suicidas.

### Cálculos renales

Algunos pacientes, especialmente aquellos con una predisposición a presentar nefrolitiasis, pueden correr un mayor riesgo de formación de cálculos renales y de signos y síntomas asociados, tales como cólico nefrítico, dolor renal o dolor del costado. La nefrolitiasis puede dar lugar a daño renal crónico. Los factores de riesgo de nefrolitiasis incluyen la formación previa de cálculos, antecedentes familiares de nefrolitiasis e hipercalciuria. Ninguno de estos factores de riesgo puede predecir de forma fiable la formación de cálculos durante el tratamiento con zonisamida. Además, los pacientes que tomen otras medicaciones asociadas con la nefrolitiasis podrán correr un mayor riesgo. El

aumento de la ingesta de líquidos y de la expulsión de orina podrá ayudar a reducir el riesgo de formación de cálculos, especialmente en aquellos pacientes con factores de riesgo predisponentes.

#### Acidosis metabólica

La acidosis metabólica hiperclorémica sin desequilibrio aniónico (es decir, disminución del bicarbonato sérico por debajo de los valores de referencia normales en ausencia de alcalosis respiratoria crónica) está asociada al tratamiento con Zonegran. Esta acidosis metabólica se produce por la pérdida de bicarbonato a nivel renal debido al efecto inhibidor de la zonisamida en la anhidrasa carbónica. Este desequilibrio electrolítico se ha observado con el uso de Zonegran en ensayos clínicos controlados con placebo y durante la fase poscomercialización. En general, la acidosis metabólica inducida por la zonisamida se produce al principio del tratamiento, aunque en algunas ocasiones puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. La magnitud de descenso del bicarbonato es normalmente de leve a moderada (disminución media de 3,5 mEq/l aproximadamente, con dosis diarias de 300 mg en adultos); rara vez los pacientes presentan descensos más graves. Las enfermedades o los tratamientos que desencadenan acidosis (tales como la enfermedad renal, los trastornos respiratorios graves, el estado epiléptico, la diarrea, la cirugía, la dieta cetogénica o los medicamentos) pueden ser aditivos a los efectos de la zonisamida para reducir el bicarbonato.

El riesgo de acidosis metabólica inducida por zonisamida parece ser más frecuente y grave en pacientes más jóvenes. Se deberá realizar una evaluación y monitorización adecuada de los niveles de bicarbonato en pacientes que estén tomando zonisamida, y que presenten condiciones subyacentes que pudieran aumentar el riesgo de acidosis, en pacientes que muestren un riesgo más elevado de consecuencias adversas de la acidosis metabólica y en pacientes con síntomas que sugieran acidosis metabólica. Si se desarrolla acidosis metabólica y persiste, habrá que considerar reducir la dosis o suspender el tratamiento con Zonegran (discontinuación gradual o reducción de la dosis terapéutica) ya que se puede desarrollar osteopenia.

Si se decide que el paciente siga tomando Zonegran en presencia de acidosis persistente, se deberá considerar el tratamiento con álcali.

Se ha informado de que la acidosis metabólica puede producir hiperamonemia, con o sin encefalopatía, durante el tratamiento con zonisamida. El riesgo de hiperamonemia puede aumentar en los pacientes que tomen a la vez otros medicamentos que pueden causar hiperamonemia (p. ej., valproato), o que presenten un trastorno del ciclo de la urea subyacente o una actividad mitocondrial hepática reducida. Se recomienda considerar la encefalopatía hiperamonémica y medir los niveles de amonio en los pacientes que desarrollen una letargia sin causa aparente o cambios en el estado mental durante el tratamiento con zonisamida.

Zonegran debe utilizarse con precaución en pacientes adultos que reciban inhibidores de la anhidrasa carbónica concomitantemente, tales como topiramato o acetazolamida, ya que no existe información suficiente para descartar una interacción farmacodinámica (ver también sección 4.4 Población pediátrica y sección 4.5).

#### Insolación

Se han notificado casos de disminución de la sudoración y aumento de la temperatura corporal principalmente en pacientes pediátricos (ver sección 4.4 Población pediátrica para consultar la advertencia completa). En adultos, deberá tenerse precaución cuando se recete Zonegran con otros medicamentos que predispongan a los pacientes a trastornos relacionados con el calor; estos incluyen los inhibidores de la anhidrasa carbónica y medicamentos con actividad anticolinérgica (ver también sección 4.4 Población pediátrica).

#### Pancreatitis

En pacientes que toman Zonegran y desarrollen signos y síntomas clínicos de pancreatitis, se recomienda monitorizar los niveles de la lipasa y la amilasa pancreáticas. Si se observa pancreatitis,

sin que haya ninguna otra causa obvia, se recomienda considerar la interrupción del tratamiento con Zonegran e iniciar el tratamiento apropiado.

#### Rabdomiólisis

En pacientes que toman Zonegran y desarrollen dolor y/o debilidad muscular graves, tanto en presencia como en ausencia de fiebre, se recomienda valorar los marcadores de daño muscular, incluyendo los niveles de creatina-fosfocinasa y aldolasa en suero. En caso de que los niveles sean altos, en ausencia de otra causa obvia como trauma o crisis de gran mal, se recomienda considerar la interrupción del tratamiento con Zonegran e iniciar el tratamiento apropiado.

#### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Zonegran y durante un mes después de interrumpir el tratamiento (ver sección 4.6). Zonegran no se debe utilizar en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que sea claramente necesario y solo si se considera que el posible beneficio justifica el riesgo para el feto. Las mujeres en edad fértil en tratamiento con zonisamida deben recibir asesoramiento médico especializado. La mujer debe estar plenamente informada y entender los posibles efectos de Zonegran en el feto, y se deben comentar con la paciente los riesgos en relación con los beneficios antes de iniciar el tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con Zonegran en una mujer en edad fértil, debe considerarse la realización de una prueba de embarazo. Las mujeres que tengan previsto un embarazo deben acudir a sus especialistas para reevaluar el tratamiento con Zonegran y considerar otras opciones terapéuticas antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que se pongan en contacto con su médico inmediatamente si se quedan embarazadas o crean que puedan estarlo y estén tomando Zonegran. Los médicos que traten a pacientes que toman Zonegran deberán asegurarse de que dichas pacientes reciban información detallada sobre la necesidad de utilizar anticonceptivos efectivos adecuados y deberán seguir el juicio clínico al valorar si los anticonceptivos orales o las dosis de los componentes de los anticonceptivos orales son adecuados en función de la situación clínica de la paciente individual.

#### Peso corporal

Zonegran podrá producir una pérdida de peso. Podrá considerarse un aporte complementario dietético o aumentar la ingesta de alimentos si el paciente pierde peso o está bajo de peso mientras toma este medicamento. Si se produce una pérdida sustancial de peso no deseada, deberá considerarse la interrupción del tratamiento con Zonegran. La pérdida de peso es potencialmente más grave en niños (ver sección 4.4 Población pediátrica).

#### Población pediátrica

Las advertencias y precauciones mencionadas anteriormente también son aplicables a los pacientes pediátricos y adolescentes. Las advertencias y precauciones mencionadas a continuación son más relevantes para los pacientes pediátricos y adolescentes.

## *Insolación y deshidratación*

### Prevención del calor excesivo y de la deshidratación en niños

Zonegran puede provocar que los niños suden menos o presenten un calor excesivo; lo que puede producir daños cerebrales y muerte si no se trata. Los niños son el grupo de población más vulnerable, especialmente en días calurosos.

Cuando el niño está tomando Zonegran:

- debe estar fresco, especialmente en días calurosos;
- debe evitar el ejercicio extenuante, especialmente cuando haga calor;
- debe beber una gran cantidad de agua fría;
- no debe tomar estos medicamentos:

inhibidores de la anhidrasa carbónica (p. ej., topiramato y acetazolamida) y anticolinérgicos (p. ej., clomipramina, hidroxicina, difenhidramina, haloperidol, imipramina y oxibutinina).

### **SI SE PRESENTA ALGUNA DE LAS SIGUIENTES SITUACIONES, EL NIÑO REQUERIRÁ ATENCIÓN MÉDICA URGENTE:**

La piel está muy caliente con poca o ninguna sudoración, el niño se siente confuso o presenta calambres musculares, o su latido cardíaco o respiración van rápidos.

- Lleve el niño a un lugar fresco y a la sombra
- Refresque la piel del niño con agua
- Dele agua fría al niño

Se han notificado casos de disminución de la sudoración y aumento de la temperatura corporal principalmente en pacientes pediátricos. En algunos casos, se diagnosticaron cuadros de insolación que requirieron tratamiento hospitalario. Se han notificado cuadros de insolación que requirieron tratamiento hospitalario y causaron la muerte. La mayoría de los casos tuvieron lugar en períodos de calor. Los médicos deben hablar con sus pacientes y sus cuidadores sobre la posible gravedad de la insolación, las situaciones en las que puede producirse, así como sobre las medidas que se deberán tomar en caso de observarse algún signo o síntoma. Debe informarse a los pacientes o a sus cuidadores que tengan cuidado para mantener la hidratación y evitar la exposición a temperaturas excesivamente altas y el ejercicio físico extenuante en función del estado del paciente. Los médicos prescriptores deben centrar la atención de los pacientes pediátricos y de sus padres/cuidadores en la recomendación que aparece en el prospecto relativa a la prevención de la insolación y el aumento de la temperatura corporal. En caso de observarse signos o síntomas de deshidratación, oligohidrosis o aumento de la temperatura corporal, se debe considerar la suspensión de Zonegran.

En pacientes pediátricos Zonegran no se debe utilizar concomitantemente con otros medicamentos que predispongan a los pacientes a trastornos relacionados con el calor; estos medicamentos incluyen los inhibidores de la anhidrasa carbónica y los medicamentos con actividad anticolinérgica.

### *Peso corporal*

La pérdida de peso que origina un deterioro del estado general y el abandono de los antiepilepticos se ha asociado a un desenlace mortal (ver sección 4.8). No se recomienda utilizar Zonegran en pacientes pediátricos que estén bajos de peso (definición según las categorías de IMC por edad propuestas por la OMS) o con falta de apetito.

La incidencia de pérdida de peso es coherente entre todos los grupos de edad (ver sección 4.8); sin embargo, dado la posible gravedad de la pérdida de peso en niños, se debe controlar el peso en esta población. Se debe considerar un aporte complementario dietético o aumentar la ingesta de alimentos si el paciente no gana peso conforme a las gráficas de crecimiento; de lo contrario, se debe suspender Zonegran.

Hay datos limitados de estudios clínicos en pacientes con un peso corporal inferior a 20 kg. Por lo tanto, se debe tratar con precaución a los niños de 6 años y mayores con un peso inferior a 20 kg. Se

desconoce el efecto a largo plazo de la pérdida de peso en la población pediátrica en el crecimiento y desarrollo.

#### *Acidosis metabólica*

El riesgo de acidosis metabólica inducida por zonisamida parece ser más frecuente y grave en pacientes pediátricos y adolescentes. Se debe realizar una evaluación y monitorización adecuada de los niveles séricos de bicarbonato en esta población (ver sección 4.4 Acidosis metabólica para consultar la advertencia completa; ver sección 4.8 para consultar la incidencia de niveles bajos de bicarbonato). Se desconoce el efecto a largo plazo de los niveles bajos de bicarbonato en el crecimiento y desarrollo.

Zonegran no se debe utilizar concomitantemente con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como topiramato y acetazolamida en pacientes pediátricos (ver sección 4.5).

#### *Cálculos renales*

Se han dado casos de cálculos renales en pacientes pediátricos (ver sección 4.4 Cálculos renales para consultar la advertencia completa). Algunos pacientes, especialmente aquellos con una predisposición a presentar nefrolitiasis, pueden correr un mayor riesgo de formación de cálculos renales y de signos y síntomas asociados, tales como cólico nefrítico, dolor renal o dolor del costado. La nefrolitiasis puede dar lugar a daño renal crónico. Los factores de riesgo de nefrolitiasis incluyen la formación previa de cálculos, antecedentes familiares de nefrolitiasis e hipercalciuria. Ninguno de estos factores de riesgo puede predecir de forma fiable la formación de cálculos durante el tratamiento con zonisamida.

El aumento de la ingesta de líquidos y de la expulsión de orina podrá ayudar a reducir el riesgo de formación de cálculos, especialmente en aquellos pacientes con factores de riesgo predisponentes. Se debe realizar una ecografía renal a criterio del médico. En caso de detectarse cálculos renales, se debe suspender Zonegran.

#### *Insuficiencia hepática*

Se han producido aumentos de los parámetros hepatobiliares tales como alanina-aminotransferasa (ALAT), aspartato-aminotransferasa (ASAT), gamma-glutamiltransferasa (GGT) y bilirrubina en pacientes pediátricos y adolescentes, sin ningún patrón coherente en las observaciones de los valores por encima del límite superior de la normalidad. No obstante, si se sospecha un acontecimiento hepático, se debe evaluar la función hepática y considerar la suspensión de Zonegran.

#### *Cognición*

En pacientes afectados por epilepsia, el deterioro cognitivo se ha asociado a la patología subyacente y/o a la administración de antiepilepticos. En un estudio de zonisamida controlado con placebo realizado en pacientes pediátricos y adolescentes, la proporción de pacientes con deterioro cognitivo fue numéricamente mayor en el grupo de zonisamida que en el grupo de placebo.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Efecto de Zonegran en las enzimas del citocromo P450

Los estudios *in vitro* que utilizan microsomas de hígado humano muestran una inhibición pequeña o nula (<25 %) de las isoenzimas 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4 del citocromo P450 con niveles de zonisamida de aproximadamente dos veces o más las concentraciones de suero sin fijar clínicamente relevantes. Por lo tanto, no se espera que Zonegran afecte a la farmacocinética de otros medicamentos a través de los mecanismos mediados por el citocromo P450, como se demostró en el caso de la carbamazepina, la fenitoína, el etinilestradiol y la desipramina *in vivo*.

#### Potencial de Zonegran para afectar a otros medicamentos

##### *Antiepilepticos*

En pacientes epilépticos, la administración en estado estacionario con Zonegran no dio lugar a ningún efecto farmacocinético clínicamente relevante en la carbamazepina, la lamotrigina, la fenitoína o en el valproato sódico.

#### *Anticonceptivos orales*

En estudios clínicos con sujetos sanos, la administración en estado estacionario con Zonegran no afectó a las concentraciones séricas del etinilestradiol ni de la noretisterona en un anticonceptivo oral combinado.

#### *Inhibidores de la anhidrasa carbónica*

Zonegran deberá utilizarse con precaución en pacientes adultos tratados concomitantemente con inhibidores de la anhidrasa carbónica, tales como topiramato y acetazolamida, ya que no existen datos suficientes para descartar una posible interacción farmacodinámica (ver sección 4.4).

Zonegran no se debe utilizar concomitantemente con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como topiramato y acetazolamida en pacientes pediátricos (ver sección 4.4 Población pediátrica).

#### *Sustrato de la P-gp*

Un estudio *in vitro* demuestra que la zonisamida es un inhibidor débil de la P-gp (MDR1) con una  $IC_{50}$  de 267  $\mu\text{mol/l}$ , y en teoría existe el potencial de que la zonisamida afecte a la farmacocinética de las sustancias que son sustratos de la P-gp. Se recomienda precaución al iniciar o terminar el tratamiento con zonisamida o al cambiar la dosis de zonisamida en pacientes que también reciban medicamentos que son sustratos de la P-gp (p. ej., digoxina, quinidina).

#### Potenciales interacciones con otros medicamentos que afecten a Zonegran

En estudios clínicos, la coadministración de lamotrigina no tuvo ningún efecto aparente en la farmacocinética de la zonisamida. La combinación de Zonegran con otros medicamentos que podrían dar lugar a urolitiasis podría intensificar el riesgo de desarrollar cálculos renales, por lo tanto, deberá evitarse la administración concomitante de dichos medicamentos.

La zonisamida se metaboliza en parte por CYP3A4 (descomposición reductora) y también por las N-acetil-transferasas y la conjugación con el ácido glucurónico; por lo tanto, las sustancias que puedan inducir o inhibir estas enzimas podrían afectar a la farmacocinética de la zonisamida:

- Inducción enzimática: La exposición a la zonisamida es inferior en los pacientes epilépticos que reciben agentes inductores de CYP3A4 tales como la fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital. No es probable que estos efectos tengan significado clínico cuando se añada Zonegran a la terapia existente; sin embargo, podrán producirse cambios en las concentraciones de zonisamida si se retiran, se ajustan las dosis o se introducen otros medicamentos o antiepilepticos concomitantes que inducen CYP3A4, y podrá ser necesario ajustar la dosis de Zonegran. La rifampicina es un potente inductor de CYP3A4. Si es necesaria la coadministración, se deberá monitorizar estrechamente al paciente y ajustar la dosis de Zonegran y de los otros sustratos de CYP3A4 según sea necesario.
- Inhibición de CYP3A4: En función de los datos clínicos, los inhibidores de CYP3A4 específicos y no específicos conocidos no parecen tener ningún efecto clínicamente relevante en los parámetros de exposición farmacocinética de la zonisamida. La administración en estado estacionario de bien ketoconazol (400 mg/día) o de cimetidina (1200 mg/día) no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de una sola dosis de zonisamida administrada a sujetos sanos. Por lo tanto, la modificación de la pauta posológica de Zonegran no debería ser necesaria cuando se coadministre con inhibidores de CYP3A4 conocidos.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con

Zonegran y durante un mes después de interrumpir el tratamiento.

Zonegran no se debe utilizar en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que sea claramente necesario y solo si se considera que el posible beneficio justifica el riesgo para el feto. Las mujeres en edad fértil tratadas con zonisamida deben recibir asesoramiento médico especializado. La mujer debe estar plenamente informada y entender los posibles efectos de Zonegran en el feto y estos riesgos deben discutirse con la paciente en relación con los beneficios antes de iniciar el tratamiento. Debe considerarse la realización de una prueba de embarazo en mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con zonisamida. Las mujeres que tengan previsto un embarazo deben acudir a sus especialistas para reevaluar el tratamiento con zonisamida y considerar otras opciones terapéuticas antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción.

Al igual que con todos los antiepilepticos, se debe evitar la interrupción brusca de la zonisamida, ya que esto podría dar lugar a crisis epilépticas repentinas a pesar del tratamiento, que podrían tener consecuencias graves tanto para la madre como para el feto. El riesgo de defectos de nacimiento se multiplica por 2 o por 3 en los recién nacidos de las madres tratadas con un medicamento antiepileptico. Los efectos notificados con más frecuencia son labio hendido, malformaciones cardiovasculares y defecto del tubo neural. La terapia con varios medicamentos antiepilepticos puede asociarse a un riesgo de malformaciones congénitas mayor que con la monoterapia.

#### Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de Zonegran en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial de malformaciones congénitas mayores y trastornos del desarrollo neurológico en seres humanos.

Los datos de un estudio de registro sugieren un aumento de la proporción de niños con poco peso al nacer (PPN), prematuros o pequeños para su edad gestacional (PEG). Dichos aumentos oscilan entre un 5 % y un 8 % para los niños PPN, entre un 8 % y un 10 % para los prematuros y entre un 7 % y un 12 % para los PEG, en comparación con las madres tratadas lamotrigina en monoterapia.

Zonegran no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario, y solo si se considera que el posible beneficio justifica el riesgo para el feto. Si se receta Zonegran durante el embarazo, se debe informar detalladamente a las pacientes del posible daño para el feto; además, se aconseja utilizar la dosis mínima eficaz y realizar una monitorización cuidadosa.

#### Lactancia

La zonisamida se excreta en la leche materna; la concentración en la leche materna es similar a la del plasma materno. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Zonegran. Ya que el tiempo de retención de la zonisamida en el cuerpo es prolongado, no se debe reanudar la lactancia hasta un mes después de finalizar la terapia con Zonegran.

#### Fertilidad

No hay datos clínicos sobre los efectos de la zonisamida en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales han mostrado cambios en los parámetros de fertilidad (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, dado que algunos pacientes pueden experimentar somnolencia o dificultades de concentración, especialmente al principio del tratamiento o después de un aumento de la dosis, se debe informar a los pacientes que tengan cuidado con las actividades que requieran un alto nivel de alerta, p. ej., conducir o utilizar máquinas.

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Se ha administrado Zonegran a más de 1200 pacientes en estudios clínicos; más de 400 de estos recibieron Zonegran durante al menos 1 año. Además, se ha llevado a cabo una farmacovigilancia postcomercialización extensa con zonisamida en Japón desde 1989 y en EE. UU. desde el 2000.

Debe tenerse en cuenta que Zonegran es un derivado benzisoxazólico, que contiene un grupo sulfonamida. Las reacciones adversas graves de tipo inmunitario que se asocian a medicamentos que contienen un grupo sulfonamida incluyen: exantema, reacción alérgica y trastornos hematológicos importantes incluida anemia aplásica, que muy rara vez pueden resultar mortales (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas más frecuentes en estudios controlados con terapia concomitante fueron somnolencia, mareos y anorexia. Las reacciones adversas más frecuentes en un ensayo de monoterapia, controlado y aleatorizado, que comparó la zonisamida con la carbamazepina de liberación prolongada fueron: disminución del bicarbonato, disminución del apetito y disminución del peso. La incidencia de niveles de bicarbonato sérico, marcada y anormalmente bajos (una disminución por debajo de 17 mEq/l y de más de 5 mEq/l) fue del 3,8 %. La incidencia de disminuciones marcadas de un 20 % o más en el peso fue del 0,7 %.

##### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas con Zonegran obtenidas de los estudios clínicos y de la farmacovigilancia poscomercialización se tabulan a continuación. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Muy frecuentes	≥1/10
Frecuentes	≥1/100 a <1/10
Poco frecuentes	≥1/1.000 a <1/100
Raras	≥1/10.000 a <1/1.000
Muy raras	<1/10.000
Frecuencia no conocida	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

**Tabla 4 Reacciones adversas asociadas a Zonegran obtenidas de los estudios clínicos de uso concomitante y de la farmacovigilancia poscomercialización**

Sistema de clasificación de órganos (terminología de MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras
<b>Infecciones e infestaciones</b>			Neumonía Infección en las vías urinarias	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		Equimosis		Agranulocitosis Anemia aplásica Leucocitosis Leucopenia Linfadenopatía Pancitopenia Trombocitopenia

Sistema de clasificación de órganos (terminología de MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		Hipersensibilidad		Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Anorexia		Hipopotasemia	Acidosis metabólica Acidosis tubular renal
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Agitación Irritabilidad Estado de confusión Depresión	Inestabilidad afectiva Ansiedad Insomnio Trastorno psicótico	Furia Agresividad Pensamientos suicidas Intento de suicidio	Alucinaciones
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Ataxia Mareos Trastorno de la memoria Somnolencia	Bradifrenia Trastorno de la atención Nistagmo Parestesia Trastorno del habla Tremor	Convulsión	Amnesia Coma Convulsión de gran mal Síndrome miasténico Síndrome neuroléptico maligno Estado epiléptico
<b>Trastornos oculares</b>	Diplopía			Glaucoma de ángulo cerrado Dolor ocular Miopía Visión borrosa Disminución de la agudeza visual
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				Disnea Neumonía por aspiración Trastorno respiratorio Neumonitis por hipersensibilidad
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Dolor abdominal Estreñimiento Diarrea Dispepsia Náuseas	Vómitos	Pancreatitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Colecistitis Colestasis	Lesión hepatocelular
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Exantema Prurito Alopecia		Anhidrosis Eritema multiforme Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica

Sistema de clasificación de órganos (terminología de MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				Rabdomiolisis
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Nefrolitiasis	Cálculos urinarios	Hidronefrosis Insuficiencia renal Anomalía en orina
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Fatiga Enfermedad pseudogripal Pirexia Edema periférico		
<b>Exploraciones complementarias</b>	Disminución del bicarbonato	Pérdida de peso		Aumento de creatina-fosfocinasa en sangre Aumento de creatinina en sangre Aumento de urea en sangre Anomalías en las pruebas de la función hepática
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>				Insolación

Además, se han dado casos aislados de muerte súbita sin explicación en pacientes que presentan epilepsia que tomaban Zonegran.

**Tabla 5 Reacciones adversas en un ensayo de monoterapia, controlado y aleatorizado que comparó la zonisamida con la carbamazepina de liberación prolongada**

Sistema de clasificación de órganos (terminología de MedDRA†)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
<b>Infecciones e infestaciones</b>			Infección en las vías urinarias Neumonía
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			Leucopenia Trombocitopenia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Disminución del apetito	Hipopotasemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Agitación Depresión Insomnio Cambios del estado de ánimo Ansiedad	Estado de confusión Psicosis aguda Agresión Pensamientos suicidas Alucinaciones

Sistema de clasificación de órganos (terminología de MedDRA†)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Ataxia Mareos Trastorno de la memoria Somnolencia Bradifrenia Trastorno de la atención Parestesia	Nistagmo Trastorno del habla Tremor Convulsión
<b>Trastornos oculares</b>		Diplopía	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			Trastorno respiratorio
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Estreñimiento Diarrea Dispepsia Náuseas Vómitos	Dolor abdominal
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Colecistitis aguda
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Exantema	Prurito Equimosis
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Fatiga Pirexia Irritabilidad	
<b>Exploraciones complementarias</b>	Disminución del bicarbonato	Disminución de peso Aumento de creatina-fosfocinasa en sangre Aumento de la alanina-aminotransferasa Aumento de la aspartato-aminotransferasa	Anomalía en la analítica de orina

† MedDRA versión 13.1

#### Información adicional sobre poblaciones especiales:

##### *Pacientes de edad avanzada*

Un análisis agrupado de los datos de seguridad de 95 sujetos de edad avanzada ha demostrado una frecuencia de notificación de edema periférico y prurito relativamente mayor en comparación con la población adulta.

La revisión de los datos poscomercialización indica que los pacientes de 65 años o mayores notifican con mayor frecuencia que la población general las siguientes reacciones adversas: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos (SHIM).

##### *Población pediátrica*

El perfil de acontecimientos adversos de zonisamida en pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad en los estudios clínicos controlados con placebo fue coherente con el de los adultos. Entre los 465 sujetos de la base de datos de seguridad pediátrica (incluidos otros 67 sujetos de la fase de extensión del ensayo clínico controlado) hubo 7 muertes (1,5 %; 14,6/1000 años-persona): 2 casos de estado epiléptico, uno de los cuales estaba asociado a una pérdida de peso grave (10 % en 3 meses) en un sujeto de bajo peso y la consiguiente negativa a tomar la medicación; 1 caso de traumatismo/hematoma craneoencefálico y 4 muertes en sujetos con déficits neurológicos funcionales

preexistentes por varias causas (2 casos de septicemia inducida por neumonía/fallo orgánico, 1 caso de muerte súbita sin explicación en un paciente con epilepsia y 1 caso de traumatismo craneoencefálico). Un total del 70,4 % de los sujetos pediátricos que recibieron ZNS en el estudio controlado o en su extensión abierta presentó al menos una determinación del bicarbonato inferior a 22 mmol/l emergente del tratamiento. La duración de los niveles bajos de bicarbonato también fue larga (mediana de 188 días).

Un análisis agrupado de los datos de seguridad de 420 sujetos pediátricos (183 sujetos con edades comprendidas entre 6 y 11 años de edad y 237 sujetos con edades comprendidas entre 12 y 16 años con una duración media de exposición de aproximadamente 12 meses) ha demostrado una frecuencia de notificación relativamente mayor de neumonía, deshidratación, disminución de la sudoración, resultados anómalos en las pruebas de la función hepática, otitis media, faringitis, sinusitis e infección de las vías respiratorias altas, tos, epistaxis y rinitis, dolor abdominal, vómitos, exantema y eccema, y fiebre en comparación con la población adulta (especialmente en los sujetos menores de 12 años) y, con una incidencia baja, amnesia, aumento de la creatinina, linfadenopatía y trombocitopenia. La incidencia de una disminución del peso corporal del 10 % o más fue del 10,7 % (ver sección 4.4). En algunos casos de pérdida de peso se produjo un retraso en la transición al siguiente estadio de Tanner y en la maduración ósea.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

#### **4.9 Sobredosis**

Ha habido casos de sobredosis accidental e intencionada en pacientes adultos y pediátricos. En algunos casos, las sobredosis fueron asintomáticas, particularmente cuando se realizaron con rapidez la emesis o el lavado gástrico. En otros casos, tras la sobredosis se produjeron síntomas tales como somnolencia, náuseas, gastritis, nistagmo, mioclonia, coma, bradicardia, insuficiencia renal, hipotensión y depresión respiratoria. Aproximadamente 31 horas después de que un paciente tomara una sobredosis de Zonegran y clonazepam, se registró una concentración plasmática muy alta de 100,1 µg/ml de zonisamida; el paciente entró en coma y presentó depresión respiratoria, pero recuperó el conocimiento cinco días después y no presentó secuelas.

#### Tratamiento

No se dispone de ningún antídoto específico para una sobredosis con Zonegran. Tras sospechar una sobredosis reciente, podrá estar indicado el vaciado de estómago mediante lavado gástrico o mediante la inducción de la emesis, observándose las precauciones habituales para proteger las vías respiratorias. Están indicados cuidados complementarios generales, incluyendo monitorización frecuente de las constantes vitales y observación estrecha. La zonisamida presenta una semivida de eliminación larga así que sus efectos podrán ser persistentes. Aunque no se haya estudiado formalmente para el tratamiento de la sobredosis, la hemodiálisis redujo las concentraciones plasmáticas de zonisamida en un paciente con insuficiencia renal, y podrá considerarse como tratamiento para una sobredosis en caso de estar clínicamente indicada.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos, otros antiepilépticos, código ATC: N03AX15

La zonisamida es un derivado benzisoxazólico. Es un antiepiléptico que presenta una actividad débil de la anhidrasa carbónica *in vitro*. No está químicamente relacionada con otros antiepilépticos.

#### Mecanismo de acción

No está totalmente elucidado el mecanismo de acción de la zonisamida, pero parece actuar sobre los canales de calcio y de sodio sensibles al voltaje, por lo tanto, interrumpiendo la descarga sincronizada de las neuronas, reduciendo la expansión de las descargas convulsivas e interrumpiendo la posterior actividad epiléptica. La zonisamida tiene asimismo un efecto modulador en la inhibición neuronal mediada por GABA.

#### Efectos farmacodinámicos

Se ha evaluado la actividad anticonvulsivante de la zonisamida en varios modelos, en varias especies con crisis convulsivas inducidas o innatas, y parece que la zonisamida actúa como un antiepiléptico de amplio espectro en estos modelos. La zonisamida evita las electrocrisis máximas y limita la extensión de crisis, incluyendo la propagación de crisis desde la corteza hasta las estructuras subcorticales e inhibe la actividad del foco epileptogénico. Sin embargo, al contrario que la fenitoína y la carbamazepina, la zonisamida actúa preferentemente en las crisis que se originan en la corteza.

#### Eficacia clínica y seguridad

##### Monoterapia en crisis parciales, con o sin generalización secundaria

Se estableció la eficacia de la zonisamida como monoterapia en una comparación a doble ciego, de grupos paralelos y de no inferioridad, con la carbamazepina de liberación prolongada (LP) en 583 sujetos adultos con crisis parciales recién diagnosticadas con o sin crisis tonicoclónicas generalizadas secundarias. Los sujetos fueron aleatorizados a recibir tratamiento con carbamazepina y zonisamida durante un máximo de 24 meses en función de la respuesta. Se ajustó la dosis de los sujetos a la dosis inicial diana de 600 mg de carbamazepina o de 300 mg de zonisamida. Los sujetos que presentaron una crisis pasaron a la siguiente dosis diana, es decir, 800 mg de carbamazepina o 400 mg de zonisamida. Los sujetos que presentaron una crisis más pasaron a la dosis máxima diana de 1200 mg de carbamazepina o de 500 mg de zonisamida. Los sujetos que no presentaron ninguna crisis durante 26 semanas a un nivel de dosis diana continuaron recibiendo esa dosis durante otras 26 semanas.

En esta tabla se presentan los resultados principales de este estudio:

**Tabla 6 Resultados de eficacia del estudio 310 de monoterapia**

	Zonisamida	Carbamazepina		
n (Población ITT)	281	300		
<b>Seis meses sin crisis</b>			Dif.	IC <sub>95 %</sub>
Población PP*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 %; 3,1 %
Población ITT	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 %; 1,4 %
<4 crisis durante el periodo basal de 3 meses	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 %; 3,7 %
>4 crisis durante el periodo basal de 3 meses	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 %; 5,6 %

	Zonisamida	Carbamazepina		
<b>Doce meses sin crisis</b>				
Población PP	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	- 17,2 %; 1,5 %
Población ITT	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	- 16,1 %; 0,7 %
≤4 crisis durante el periodo basal de 3 meses	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 %; 1,3 %
>4 crisis durante el periodo basal de 3 meses	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 %; 17,4 %
<b>Subtipo de crisis (6 meses sin crisis-población PP)</b>				
Todas parciales	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 %; 0,0 %
Parciales simples	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 %; 14,7 %
Parciales complejas	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 %; -5,9 %
Todas tonicoclónicas generalizadas	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 %; 6,0 %
Tonicoclónicas secundarias	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 %; 7,1 %
Tonicoclónicas generalizadas	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 %; 10,5 %

PP = Población por protocolo; ITT = Población por intención de tratar

\*Criterio de valoración principal

#### Tratamiento concomitante en el tratamiento de las crisis parciales, con o sin generalización secundaria en adultos

En adultos, se ha demostrado la eficacia de Zonegran en 4 estudios doble ciego controlados con placebo, de períodos de hasta 24 semanas, administrándose la dosis una o dos veces al día. Estos estudios demuestran que la reducción media en la frecuencia de crisis parciales está relacionada con la dosis de Zonegran con una eficacia sostenida con dosis de 300-500 mg al día.

#### Población pediátrica

#### Tratamiento concomitante en el tratamiento de las crisis convulsivas parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes pediátricos y adolescentes (de 6 años y mayores)

En pacientes pediátricos (de 6 años y mayores), se ha demostrado la eficacia de zonisamida en un estudio doble ciego, controlado con placebo, que incluyó a 207 sujetos con una duración del tratamiento de hasta 24 semanas. Se observó una reducción del 50 % o mayor en relación con los valores basales en la frecuencia de las crisis convulsivas durante el periodo de 12 semanas de dosis estables en el 50 % de los sujetos tratados con zonisamida y en el 31 % de los pacientes tratados con placebo.

Los problemas de seguridad específicos observados en los estudios de población pediátrica fueron: disminución del apetito y pérdida de peso, disminución de los niveles de bicarbonato, aumento del riesgo de cálculos renales y deshidratación. Todos estos efectos y en concreto la pérdida de peso pueden tener implicaciones perjudiciales en el crecimiento y desarrollo y pueden dar lugar a un deterioro general de la salud. En conjunto, los datos sobre los efectos en el crecimiento y desarrollo a largo plazo son limitados.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La zonisamida se absorbe casi por completo después de la administración oral, alcanzando generalmente las concentraciones máximas en plasma o suero entre 2 y 5 horas de la administración. Se cree que el metabolismo de primer paso es insignificante. Se calcula que la biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 100 %. La biodisponibilidad oral no se ve afectada por la ingesta de alimentos, aunque podrá retrasar las concentraciones máximas en suero y plasma.

Los valores de AUC y  $C_{\text{máx}}$  de la zonisamida aumentaron casi de forma lineal tras una sola dosis en el intervalo de dosis de 100-800 mg y después de dosis múltiples a lo largo del intervalo de dosis de 100-400 mg una vez al día. El aumento en estado estacionario fue ligeramente mayor del esperado en función de la dosis, probablemente debido a la fijación saturable de la zonisamida a los eritrocitos. El estado estacionario se alcanzó en 13 días. Se produce una acumulación ligeramente mayor de lo que se esperaba en relación con la administración de una sola dosis.

### Distribución

La zonisamida se fija en un 40-50 % a las proteínas plasmáticas humanas, y en los estudios *in vitro* se mostró que esta fijación no se vio afectada por la presencia de varios antiepilepticos (es decir, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y valproato sódico). El volumen de distribución aparente es de alrededor de 1,1-1,7 l/kg en adultos, lo que indica que la zonisamida se distribuye extensamente a los tejidos. Las proporciones de eritrocitos/plasma son de alrededor de 15 en concentraciones bajas y de alrededor de 3 en concentraciones más altas.

### Biotransformación

La zonisamida se metaboliza principalmente a través de la descomposición reductora del anillo benzisoxazólico del fármaco original por CYP3A4 para formar 2-sulfamoilacetilfenol (SMAP) y también por la N-acetilación. Además, el fármaco original y SMAP pueden someterse a glucuronidación. Los metabolitos, que no pudieron detectarse en el plasma, carecen de actividad anticonvulsivante. No hay indicios que indiquen que la zonisamida induzca su propio metabolismo.

### Eliminación

El aclaramiento aparente de la zonisamida en estado estacionario después de la administración oral es de alrededor de 0,70 l/h y la semivida de eliminación terminal es de alrededor de 60 horas en ausencia de inductores de CYP3A4. La semivida de eliminación fue independiente de la dosis y no se vio afectada por la administración repetida. La fluctuación en las concentraciones plasmáticas o séricas en un intervalo de administración es baja (<30 %). La vía principal de excreción de los metabolitos de la zonisamida y del fármaco sin alterar es a través de la orina. El aclaramiento renal de la zonisamida sin alterar es relativamente bajo (aproximadamente un 3,5 ml/min); alrededor del 15-30 % de la dosis se elimina sin alterar.

### Linealidad/No linealidad

La exposición a la zonisamida aumenta con el tiempo hasta alcanzar el estado estacionario a las 8 semanas aproximadamente. Cuando se compara el mismo nivel de dosis, los sujetos con mayor peso corporal total parecen tener menores concentraciones séricas en estado estacionario, pero este efecto parece ser relativamente modesto. La edad ( $\geq 12$  años) y el sexo, después del ajuste para los efectos del peso corporal, no tienen un efecto aparente en la exposición a la zonisamida en pacientes epilépticos durante la administración en estado estacionario. No hay necesidad de ajustar la dosis con ningún antiepileptico, incluidos los inductores de CYP3A4.

## Relación farmacocinética/farmacodinámica

La zonisamida disminuye la frecuencia promedio de las crisis convulsivas en 28 días y la disminución es proporcional (log-lineal) a la concentración promedio de zonisamida.

### *Grupos especiales de pacientes*

*Sujetos que presentan insuficiencia renal:* el aclaramiento renal de dosis únicas de zonisamida estaba positivamente correlacionado con el aclaramiento de la creatinina. El AUC en plasma de la zonisamida aumentó en un 35 % en sujetos que presentan un aclaramiento de la creatinina <20 ml/min (ver asimismo la sección 4.2.).

*Pacientes que presentan insuficiencia hepática:* no se ha estudiado adecuadamente la farmacocinética de la zonisamida en pacientes que presentan insuficiencia hepática.

*Pacientes de edad avanzada:* no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética entre jóvenes (edades comprendidas entre 21-40 años) y pacientes de edad avanzada (65-75 años).

*Niños y adolescentes (5-18 años):* los datos limitados indican que la farmacocinética en niños y adolescentes que recibieron dosis para alcanzar el estado estacionario de 1, 7 o 12 mg/kg al día, en dosis divididas, es similar a la observada en adultos, después del ajuste en relación con el peso corporal.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los hallazgos no observados en estudios clínicos, pero sí en perros con niveles de exposición similares a los del uso clínico, fueron cambios en el hígado (agrandamiento, decoloración a marrón oscuro, agrandamiento leve de los hepatocitos con cuerpos lamelares concéntricos en el citoplasma y vacuolación citoplásrica) asociados con el aumento del metabolismo.

La zonisamida no fue genotóxica y carece de potencial carcinogénico.

La zonisamida provocó anomalías en el desarrollo de los ratones, ratas y perros, y fue embriofetal en monos, cuando se administró durante el periodo de organogénesis con una dosis de zonisamida y unos niveles en plasma materno similares o inferiores a los niveles terapéuticos en seres humanos.

En un estudio de toxicidad oral con dosis repetidas en ratas jóvenes, con niveles de exposición similares a los observados en pacientes pediátricos con la dosis máxima recomendada, se observaron disminución del peso corporal y cambios en los parámetros de histopatología renal y de patología clínica y cambios en el comportamiento. Los cambios en los parámetros de histopatología renal y de patología clínica se consideraron que estaban relacionados con la inhibición de la anhidrasa carbónica a consecuencia de la zonisamida. Los efectos a este nivel de dosis fueron reversibles durante el periodo de recuperación. A un nivel de dosis más alto (niveles de exposición sistémica 2-3 veces más elevados que la exposición terapéutica), los efectos histopatológicos renales fueron más graves y solo parcialmente reversibles. La mayoría de los efectos adversos observados en las ratas jóvenes fueron similares a los observados en los estudios de toxicidad con dosis repetidas de zonisamida en ratas adultas, aunque gotas hialinas en los túbulos renales e hiperplasia transicional se observaron únicamente en el estudio en ratas jóvenes. A este nivel de dosis más alto, las ratas jóvenes mostraron una disminución en los parámetros de crecimiento, aprendizaje y desarrollo. Se consideró que estos efectos estaban probablemente relacionados con la disminución del peso corporal y los efectos farmacológicos exagerados de la zonisamida a la dosis máxima tolerada.

En ratas, se observó una disminución del número de cuerpos lúteos y de lugares de implantación a niveles de exposición equivalentes a la dosis terapéutica máxima en humanos; se observaron ciclos estrales irregulares y una disminución en el número de fetos vivos a niveles de exposición tres veces mayores.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de las cápsulas

Celulosa microcristalina  
Aceite vegetal hidrogenado (de soja)  
Laurilsulfato sódico

#### Cubierta de las cápsulas

Gelatina  
Dióxido de titanio (E171)  
Goma laca  
Propilenglicol  
Hidróxido de potasio  
Óxido de hierro negro (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blísters de PVC/PVDC/aluminio, envases de 14, 28, 56 y 84 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Amdipharm Limited  
Unit 17, Northwood House,  
Northwood Crescent, Northwood,  
Dublin 9, D09 V504,  
Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 10/marzo/2005  
Fecha de la última renovación: 21/diciembre/2009

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zonegran 50 mg cápsulas duras

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula dura contiene 50 mg de zonisamida.

Excipiente con efecto conocido:

Cada cápsula dura contiene 1,5 mg de aceite vegetal hidrogenado (de soja).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsulas duras.

Un cuerpo blanco opaco y una cápsula de cierre de color gris opaco impreso con “ZONEGRAN 50” en negro.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Zonegran está indicado como:

- monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales, con o sin generalización secundaria, en adultos con epilepsia recién diagnosticada (ver sección 5.1);
- tratamiento concomitante en el tratamiento de las crisis parciales, con o sin generalización secundaria, en adultos, adolescentes y niños de 6 años y mayores.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Posología - Adultos

##### *Aumento de la dosis y mantenimiento*

Zonegran puede usarse como monoterapia o añadirse a una terapia existente en adultos. La dosis debe ajustarse en función del efecto clínico. En la Tabla 1 se facilitan las recomendaciones sobre el aumento de la dosis y las dosis de mantenimiento. Algunos pacientes, especialmente aquellos que no tomen inductores de CYP3A4, podrán responder a dosis más bajas.

##### *Retirada*

Cuando vaya a interrumpirse el tratamiento con Zonegran, deberá retirarse paulatinamente (ver sección 4.4). En estudios clínicos con pacientes adultos, se han utilizado reducciones de dosis de 100 mg a intervalos semanales con un ajuste concurrente de las dosis de los otros antiepilepticos (en caso necesario).

**Tabla 1      Adultos – recomendaciones sobre el aumento de la dosis y el régimen de mantenimiento**

Régimen de tratamiento	Fase de ajuste de la dosis			Dosis de mantenimiento habitual
Monoterapia – Pacientes adultos recién diagnosticados	Semana 1 + 2	Semana 3 + 4	Semana 5 + 6	300 mg al día (una vez al día). Si se requiere una dosis más alta: aumentar a intervalos de dos semanas en aumentos de 100 mg hasta un máximo de 500 mg.
	100 mg/día (una vez al día)	200 mg/día (una vez al día)	300 mg/día (una vez al día)	
Tratamiento concomitante - con inductores de CYP3A4 (ver sección 4.5)	Semana 1	Semana 2	Semana 3 a 5	300 a 500 mg al día (una vez al día o dos dosis divididas).
- sin inductores de CYP3A4; o con insuficiencia renal o hepática	50 mg/día (en dos dosis divididas)	100 mg/día (en dos dosis divididas)	Aumentar a intervalos semanales en aumentos de 100 mg	
	Semana 1 + 2	Semana 3 + 4	Semana 5 a 10	300 a 500 mg al día (una vez al día o dos dosis divididas). Algunos pacientes podrán responder a dosis más bajas.
	50 mg/día (en dos dosis divididas)	100 mg/día (en dos dosis divididas)	Aumentar a intervalos de dos semanas en aumentos de hasta 100 mg	

Recomendaciones posológicas generales de Zonegran en poblaciones especiales de pacientes

Población pediátrica (6 años y mayores)

*Aumento de la dosis y mantenimiento*

Zonegran debe añadirse a una terapia existente en la población pediátrica de 6 años y mayores. La dosis debe ajustarse en función del efecto clínico. En la Tabla 2 se facilitan las recomendaciones sobre el aumento de la dosis y las dosis de mantenimiento. Algunos pacientes, especialmente aquellos que no tomen inductores de CYP3A4, podrán responder a dosis más bajas.

Los médicos deben llamar la atención de los pacientes pediátricos y de sus padres/cuidadores sobre el recuadro de alerta al paciente (que aparece en el prospecto) relativo a la prevención de la insolación (ver sección 4.4: Población pediátrica).

**Tabla 2 Población pediátrica (6 años y mayores) – recomendaciones sobre el aumento de la dosis y el régimen de mantenimiento**

Régimen de tratamiento	Fase de ajuste de la dosis		Dosis de mantenimiento habitual	
Tratamiento concomitante - con inductores de CYP3A4 (ver sección 4.5)	Semana 1	Semanas 2 a 8	Pacientes con un peso de 20 a 55 kg <sup>a</sup>	Pacientes con un peso >55 kg
	1 mg/kg/día (una vez al día)	Aumentar a <b>intervalos semanales</b> en aumentos de 1 mg/kg	6 a 8 mg/kg/día (una vez al día)	300 a 500 mg/día (una vez al día)
- sin inductores de CYP3A4	Semana 1 + 2	Semanas ≥3	6 a 8 mg/kg/día (una vez al día)	300 a 500 mg/día (una vez al día)
	1 mg/kg/día (una vez al día)	Aumentar a <b>intervalos de dos semanas</b> en aumentos de 1 mg/kg		

**Nota:**

- a. Para asegurarse de que se mantiene la dosis terapéutica, se debe controlar el peso del niño y revisar la dosis a medida que cambie el peso hasta alcanzar un peso de 55 kg. El régimen posológico es de 6-8 mg/kg/día hasta una dosis máxima de 500 mg/día.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Zonegran en niños menores de 6 años ni en niños con un peso inferior a 20 kg.

Hay datos limitados de estudios clínicos en pacientes con un peso corporal inferior a 20 kg. Por lo tanto, se debe tratar con precaución a los niños de 6 años y mayores con un peso inferior a 20 kg.

No siempre es posible obtener de forma precisa la dosis calculada con las concentraciones de las cápsulas de Zonegran comercialmente disponibles. Por lo tanto, en estos casos se recomienda redondear, hacia arriba o hacia abajo, la dosis total de Zonegran a la dosis más próxima disponible que se pueda obtener con las concentraciones de las cápsulas de Zonegran comercialmente disponibles (25 mg, 50 mg y 100 mg).

**Retirada**

Cuando vaya a interrumpirse el tratamiento con Zonegran, deberá retirarse paulatinamente (ver sección 4.4). En estudios clínicos con pacientes pediátricos, se realizó el ajuste descendente de la dosis a intervalos semanales con reducciones de unos 2 mg/kg (es decir, de acuerdo con el programa de la Tabla 3).

**Tabla 3 Población pediátrica (6 años y mayores) – programa recomendado de reducción de la dosis**

Peso	Reducir a intervalos semanales con reducciones de:
20-28 kg	25 a 50 mg/día*
29-41 kg	50 a 75 mg/día*
42-55 kg	100 mg/día*
>55 kg	100 mg/día*

Nota:

\* Todas las dosis se administran una vez al día.

### Pacientes de edad avanzada

Hay que tener precaución al iniciar el tratamiento en los pacientes de edad avanzada ya que existe información limitada sobre el uso de Zonegran en estos pacientes. Los médicos prescriptores deberán asimismo tener en cuenta el perfil de seguridad de Zonegran (ver sección 4.8).

### Pacientes con insuficiencia renal

Habrá que tener precaución al tratar a los pacientes que presentan insuficiencia renal, ya que existe información limitada sobre el uso en estos pacientes y puede ser necesario ajustar la dosis de Zonegran de forma más lenta. Ya que la zonisamida y sus metabolitos se excretan por los riñones, deberá interrumpirse el tratamiento en los pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda o cuando se observe un aumento sostenido clínicamente significativo en la creatinina sérica.

En sujetos que presentan insuficiencia renal, el aclaramiento renal de dosis únicas de zonisamida presentó una correlación positiva con el aclaramiento de la creatinina. El AUC en plasma de zonisamida aumentó en un 35 % en sujetos con un aclaramiento de la creatinina <20 ml/min.

### Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado el uso en pacientes que presentan insuficiencia hepática. Por lo tanto, no se recomienda el uso en los pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, y puede ser necesario un ajuste más lento de Zonegran.

### Forma de administración

Zonegran cápsulas duras son para uso por vía oral.

### Efecto de los alimentos

Zonegran se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2).

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a las sulfonamidas.

Zonegran contiene aceite vegetal hidrogenado (de soja). Los pacientes alérgicos al cacahuete o a la soja no deben tomar este medicamento.

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Exantema sin explicar

**Se dan casos de exantemas graves asociados con la terapia con Zonegran, incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson.**

Hay que considerar la interrupción de Zonegran en pacientes que desarrollen un exantema que no se deba aparentemente a otras causas. Debe supervisarse muy de cerca a todos los pacientes que desarrollen exantema mientras tomen Zonegran, con mayor precaución en el caso de los pacientes que reciban antiepilepticos concomitantes que podrían inducir de forma independiente exantemas cutáneos.

### Crisis convulsivas al retirar el medicamento

Conforme a la práctica clínica actual, la interrupción de Zonegran en pacientes epilépticos debe realizarse mediante una reducción gradual de la dosis, a fin de reducir la posibilidad de crisis al retirarlo. No hay datos suficientes para la retirada de los medicamentos antiepilepticos concomitantes una vez logrado el control de las crisis con Zonegran en el caso de terapia concomitante, a fin de llegar a la monoterapia con Zonegran. Por lo tanto, la retirada de los antiepilepticos concomitantes debe realizarse con precaución.

### Reacciones a las sulfonamidas

Zonegran es un derivado benzisoxazólico, que contiene un grupo sulfonamida. Las reacciones adversas graves de tipo inmunitario que se asocian a medicamentos que contienen un grupo sulfonamida incluyen: exantema, reacción alérgica y trastornos hematológicos importantes incluida anemia aplásica, que muy rara vez pueden resultar mortales.

Se han notificado casos de agranulocitosis, trombocitopenia, leucopenia, anemia aplásica, pancitopenia y leucocitosis. No hay información adecuada para valorar la relación, de existir, entre la dosis y la duración del tratamiento y la duración del tratamiento y estas reacciones adversas.

### Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Se ha notificado un síndrome consistente en miopía aguda asociada a glaucoma secundario de ángulo cerrado en pacientes adultos y pediátricos tratados con zonisamida. Los síntomas incluyen un cuadro agudo de disminución de la agudeza visual y/o dolor ocular. Los hallazgos oftalmológicos pueden incluir miopía, aplanamiento de la cámara anterior, hiperemia ocular (enrojecimiento) y aumento de la presión intraocular. Este síndrome puede estar asociado con un derrame supraciliar que daría como resultado el desplazamiento anterior del cristalino e iris causando glaucoma secundario de ángulo cerrado. Los síntomas pueden aparecer al cabo de unas horas o semanas desde el inicio del tratamiento. El tratamiento incluye la suspensión de zonisamida lo antes posible según el criterio del médico responsable, y la adopción de las medidas pertinentes para reducir la presión intraocular. La presión intraocular elevada de cualquier etiología, si no se trata, puede originar secuelas graves como la pérdida permanente de la visión. Se debe tener precaución cuando se trate con zonisamida a pacientes con antecedentes de trastornos oculares.

### Pensamientos y comportamientos suicidas

Se han notificado pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con antiepilepticos en varias indicaciones. Un metanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con medicamentos antiepilepticos ha mostrado también un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo en el caso de Zonegran.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y considerar el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de pensamientos o comportamientos suicidas.

### Cálculos renales

Algunos pacientes, especialmente aquellos con una predisposición a presentar nefrolitiasis, pueden correr un mayor riesgo de formación de cálculos renales y de signos y síntomas asociados, tales como cólico nefrítico, dolor renal o dolor del costado. La nefrolitiasis puede dar lugar a daño renal crónico. Los factores de riesgo de nefrolitiasis incluyen la formación previa de cálculos, antecedentes familiares de nefrolitiasis e hipercalciuria. Ninguno de estos factores de riesgo puede predecir de forma fiable la formación de cálculos durante el tratamiento con zonisamida. Además, los pacientes que tomen otras medicaciones asociadas con la nefrolitiasis podrán correr un mayor riesgo. El

aumento de la ingesta de líquidos y de la expulsión de orina podrá ayudar a reducir el riesgo de formación de cálculos, especialmente en aquellos pacientes con factores de riesgo predisponentes.

#### Acidosis metabólica

La acidosis metabólica hiperclorémica sin desequilibrio aniónico (es decir, disminución del bicarbonato sérico por debajo de los valores de referencia normales en ausencia de alcalosis respiratoria crónica) está asociada al tratamiento con Zonegran. Esta acidosis metabólica se produce por la pérdida de bicarbonato a nivel renal debido al efecto inhibidor de la zonisamida en la anhidrasa carbónica. Este desequilibrio electrolítico se ha observado con el uso de Zonegran en ensayos clínicos controlados con placebo y durante la fase poscomercialización. En general, la acidosis metabólica inducida por la zonisamida se produce al principio del tratamiento, aunque en algunas ocasiones puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. La magnitud de descenso del bicarbonato es normalmente de leve a moderada (disminución media de 3,5 mEq/l aproximadamente, con dosis diarias de 300 mg en adultos); rara vez los pacientes presentan descensos más graves. Las enfermedades o los tratamientos que desencadenan acidosis (tales como la enfermedad renal, los trastornos respiratorios graves, el estado epiléptico, la diarrea, la cirugía, la dieta cetogénica o los medicamentos) pueden ser aditivos a los efectos de la zonisamida para reducir el bicarbonato.

El riesgo de acidosis metabólica inducida por zonisamida parece ser más frecuente y grave en pacientes más jóvenes. Se deberá realizar una evaluación y monitorización adecuada de los niveles de bicarbonato en pacientes que estén tomando zonisamida, y que presenten condiciones subyacentes que pudieran aumentar el riesgo de acidosis, en pacientes que muestren un riesgo más elevado de consecuencias adversas de la acidosis metabólica y en pacientes con síntomas que sugieran acidosis metabólica. Si se desarrolla acidosis metabólica y persiste, habrá que considerar reducir la dosis o suspender el tratamiento con Zonegran (discontinuación gradual o reducción de la dosis terapéutica) ya que se puede desarrollar osteopenia.

Si se decide que el paciente siga tomando Zonegran en presencia de acidosis persistente, se deberá considerar el tratamiento con álcali.

Se ha informado de que la acidosis metabólica puede producir hiperamonemia, con o sin encefalopatía, durante el tratamiento con zonisamida. El riesgo de hiperamonemia puede aumentar en los pacientes que tomen a la vez otros medicamentos que pueden causar hiperamonemia (p. ej., valproato), o que presenten un trastorno del ciclo de la urea subyacente o una actividad mitocondrial hepática reducida. Se recomienda considerar la encefalopatía hiperamonémica y medir los niveles de amonio en los pacientes que desarrollen una letargia sin causa aparente o cambios en el estado mental durante el tratamiento con zonisamida.

Zonegran debe utilizarse con precaución en pacientes adultos que reciban inhibidores de la anhidrasa carbónica concomitantemente, tales como topiramato o acetazolamida, ya que no existe información suficiente para descartar una interacción farmacodinámica (ver también sección 4.4 Población pediátrica y sección 4.5).

#### Insolación

Se han notificado casos de disminución de la sudoración y aumento de la temperatura corporal principalmente en pacientes pediátricos (ver sección 4.4 Población pediátrica para consultar la advertencia completa). En adultos, deberá tenerse precaución cuando se recete Zonegran con otros medicamentos que predispongan a los pacientes a trastornos relacionados con el calor; estos incluyen los inhibidores de la anhidrasa carbónica y medicamentos con actividad anticolinérgica (ver también sección 4.4 Población pediátrica).

#### Pancreatitis

En pacientes que toman Zonegran y desarrollen signos y síntomas clínicos de pancreatitis, se recomienda monitorizar los niveles de la lipasa y la amilasa pancreáticas. Si se observa pancreatitis,

sin que haya ninguna otra causa obvia, se recomienda considerar la interrupción del tratamiento con Zonegran e iniciar el tratamiento apropiado.

#### Rabdomiólisis

En pacientes que toman Zonegran y desarrollen dolor y/o debilidad muscular graves, tanto en presencia como en ausencia de fiebre, se recomienda valorar los marcadores de daño muscular, incluyendo los niveles de creatina-fosfocinasa y aldolasa en suero. En caso de que los niveles sean altos, en ausencia de otra causa obvia como trauma o crisis de gran mal, se recomienda considerar la interrupción del tratamiento con Zonegran e iniciar el tratamiento apropiado.

#### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Zonegran y durante un mes después de interrumpir el tratamiento (ver sección 4.6). Zonegran no se debe utilizar en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que sea claramente necesario y solo si se considera que el posible beneficio justifica el riesgo para el feto. Las mujeres en edad fértil en tratamiento con zonisamida deben recibir asesoramiento médico especializado. La mujer debe estar plenamente informada y entender los posibles efectos de Zonegran en el feto, y se deben comentar con la paciente los riesgos en relación con los beneficios antes de iniciar el tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con Zonegran en una mujer en edad fértil, debe considerarse la realización de una prueba de embarazo. Las mujeres que tengan previsto un embarazo deben acudir a sus especialistas para reevaluar el tratamiento con Zonegran y considerar otras opciones terapéuticas antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que se pongan en contacto con su médico inmediatamente si se quedan embarazadas crean que puedan estarlo y estén tomando Zonegran. Los médicos que traten a pacientes que toman Zonegran deberán asegurarse de que dichas pacientes reciban información detallada sobre la necesidad de utilizar anticonceptivos efectivos adecuados y deberán seguir el juicio clínico al valorar si los anticonceptivos orales o las dosis de los componentes de los anticonceptivos orales son adecuados en función de la situación clínica de la paciente individual.

#### Peso corporal

Zonegran podrá producir una pérdida de peso. Podrá considerarse un aporte complementario dietético o aumentar la ingesta de alimentos si el paciente pierde peso o está bajo de peso mientras toma este medicamento. Si se produce una pérdida sustancial de peso no deseada, deberá considerarse la interrupción del tratamiento con Zonegran. La pérdida de peso es potencialmente más grave en niños (ver sección 4.4 Población pediátrica).

#### Población pediátrica

Las advertencias y precauciones mencionadas anteriormente también son aplicables a los pacientes pediátricos y adolescentes. Las advertencias y precauciones mencionadas a continuación son más relevantes para los pacientes pediátricos y adolescentes.

## *Insolación y deshidratación*

### Prevención del calor excesivo y de la deshidratación en niños

Zonegran puede provocar que los niños suden menos o presenten un calor excesivo; lo que puede producir daños cerebrales y muerte si no se trata. Los niños son el grupo de población más vulnerable, especialmente en días calurosos.

Cuando el niño está tomando Zonegran:

- debe estar fresco, especialmente en días calurosos;
- debe evitar el ejercicio extenuante, especialmente cuando haga calor;
- debe beber una gran cantidad de agua fría;
- no debe tomar estos medicamentos:

inhibidores de la anhidrasa carbónica (p. ej., topiramato y acetazolamida) y anticolinérgicos (p. ej., clomipramina, hidroxicina, difenhidramina, haloperidol, imipramina y oxibutinina).

### **SI SE PRESENTA ALGUNA DE LAS SIGUIENTES SITUACIONES, EL NIÑO REQUERIRÁ ATENCIÓN MÉDICA URGENTE:**

La piel está muy caliente con poca o ninguna sudoración, el niño se siente confuso o presenta calambres musculares, o su latido cardíaco o respiración van rápidos.

- Lleve el niño a un lugar fresco y a la sombra
- Refresque la piel del niño con agua
- Dele agua fría al niño

Se han notificado casos de disminución de la sudoración y aumento de la temperatura corporal principalmente en pacientes pediátricos. En algunos casos, se diagnosticaron cuadros de insolación que requirieron tratamiento hospitalario. Se han notificado cuadros de insolación que requirieron tratamiento hospitalario y causaron la muerte. La mayoría de los casos tuvieron lugar en períodos de calor. Los médicos deben hablar con sus pacientes y sus cuidadores sobre la posible gravedad de la insolación, las situaciones en las que puede producirse, así como sobre las medidas que se deberán tomar en caso de observarse algún signo o síntoma. Debe informarse a los pacientes o a sus cuidadores que tengan cuidado para mantener la hidratación y evitar la exposición a temperaturas excesivamente altas y el ejercicio físico extenuante en función del estado del paciente. Los médicos prescriptores deben centrar la atención de los pacientes pediátricos y de sus padres/cuidadores en la recomendación que aparece en el prospecto relativa a la prevención de la insolación y el aumento de la temperatura corporal. En caso de observarse signos o síntomas de deshidratación, oligohidrosis o aumento de la temperatura corporal, se debe considerar la suspensión de Zonegran.

En pacientes pediátricos Zonegran no se debe utilizar concomitantemente con otros medicamentos que predispongan a los pacientes a trastornos relacionados con el calor; estos medicamentos incluyen los inhibidores de la anhidrasa carbónica y los medicamentos con actividad anticolinérgica.

### *Peso corporal*

La pérdida de peso que origina un deterioro del estado general y el abandono de los antiepilepticos se ha asociado a un desenlace mortal (ver sección 4.8). No se recomienda utilizar Zonegran en pacientes pediátricos que estén bajos de peso (definición según las categorías de IMC por edad propuestas por la OMS) o con falta de apetito.

La incidencia de pérdida de peso es coherente entre todos los grupos de edad (ver sección 4.8); sin embargo, dado la posible gravedad de la pérdida de peso en niños, se debe controlar el peso en esta población. Se debe considerar un aporte complementario dietético o aumentar la ingesta de alimentos si el paciente no gana peso conforme a las gráficas de crecimiento; de lo contrario, se debe suspender Zonegran.

Hay datos limitados de estudios clínicos en pacientes con un peso corporal inferior a 20 kg. Por lo tanto, se debe tratar con precaución a los niños de 6 años y mayores con un peso inferior a 20 kg. Se

desconoce el efecto a largo plazo de la pérdida de peso en la población pediátrica en el crecimiento y desarrollo.

#### *Acidosis metabólica*

El riesgo de acidosis metabólica inducida por zonisamida parece ser más frecuente y grave en pacientes pediátricos y adolescentes. Se debe realizar una evaluación y monitorización adecuada de los niveles séricos de bicarbonato en esta población (ver sección 4.4 Acidosis metabólica para consultar la advertencia completa; ver sección 4.8 para consultar la incidencia de niveles bajos de bicarbonato). Se desconoce el efecto a largo plazo de los niveles bajos de bicarbonato en el crecimiento y desarrollo.

Zonegran no se debe utilizar concomitantemente con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como topiramato y acetazolamida en pacientes pediátricos (ver sección 4.5).

#### *Cálculos renales*

Se han dado casos de cálculos renales en pacientes pediátricos (ver sección 4.4 Cálculos renales para consultar la advertencia completa). Algunos pacientes, especialmente aquellos con una predisposición a presentar nefrolitiasis, pueden correr un mayor riesgo de formación de cálculos renales y de signos y síntomas asociados, tales como cólico nefrítico, dolor renal o dolor del costado. La nefrolitiasis puede dar lugar a daño renal crónico. Los factores de riesgo de nefrolitiasis incluyen la formación previa de cálculos, antecedentes familiares de nefrolitiasis e hipercalciuria. Ninguno de estos factores de riesgo puede predecir de forma fiable la formación de cálculos durante el tratamiento con zonisamida.

El aumento de la ingesta de líquidos y de la expulsión de orina podrá ayudar a reducir el riesgo de formación de cálculos, especialmente en aquellos pacientes con factores de riesgo predisponentes. Se debe realizar una ecografía renal a criterio del médico. En caso de detectarse cálculos renales, se debe suspender Zonegran.

#### *Insuficiencia hepática*

Se han producido aumentos de los parámetros hepatobiliares tales como alanina-aminotransferasa (ALAT), aspartato-aminotransferasa (ASAT), gamma-glutamiltransferasa (GGT) y bilirrubina en pacientes pediátricos y adolescentes, sin ningún patrón coherente en las observaciones de los valores por encima del límite superior de la normalidad. No obstante, si se sospecha un acontecimiento hepático, se debe evaluar la función hepática y considerar la suspensión de Zonegran.

#### *Cognición*

En pacientes afectados por epilepsia, el deterioro cognitivo se ha asociado a la patología subyacente y/o a la administración de antiepilepticos. En un estudio de zonisamida controlado con placebo realizado en pacientes pediátricos y adolescentes, la proporción de pacientes con deterioro cognitivo fue numéricamente mayor en el grupo de zonisamida que en el grupo de placebo.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Efecto de Zonegran en las enzimas del citocromo P450

Los estudios *in vitro* que utilizan microsomas de hígado humano muestran una inhibición pequeña o nula (<25 %) de las isoenzimas 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4 del citocromo P450 con niveles de zonisamida de aproximadamente dos veces o más las concentraciones de suero sin fijar clínicamente relevantes. Por lo tanto, no se espera que Zonegran afecte a la farmacocinética de otros medicamentos a través de los mecanismos mediados por el citocromo P450, como se demostró en el caso de la carbamazepina, la fenitoína, el etinilestradiol y la desipramina *in vivo*.

#### Potencial de Zonegran para afectar a otros medicamentos

##### *Antiepilepticos*

En pacientes epilépticos, la administración en estado estacionario con Zonegran no dio lugar a ningún efecto farmacocinético clínicamente relevante en la carbamazepina, la lamotrigina, la fenitoína o en el valproato sódico.

#### *Anticonceptivos orales*

En estudios clínicos con sujetos sanos, la administración en estado estacionario con Zonegran no afectó a las concentraciones séricas del etinilestradiol ni de la noretisterona en un anticonceptivo oral combinado.

#### *Inhibidores de la anhidrasa carbónica*

Zonegran deberá utilizarse con precaución en pacientes adultos tratados concomitantemente con inhibidores de la anhidrasa carbónica, tales como topiramato y acetazolamida, ya que no existen datos suficientes para descartar una posible interacción farmacodinámica (ver sección 4.4).

Zonegran no se debe utilizar concomitantemente con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como topiramato y acetazolamida en pacientes pediátricos (ver sección 4.4 Población pediátrica).

#### *Sustrato de la P-gp*

Un estudio *in vitro* demuestra que la zonisamida es un inhibidor débil de la P-gp (MDR1) con una  $IC_{50}$  de 267  $\mu\text{mol/l}$ , y en teoría existe el potencial de que la zonisamida afecte a la farmacocinética de las sustancias que son sustratos de la P-gp. Se recomienda precaución al iniciar o terminar el tratamiento con zonisamida o al cambiar la dosis de zonisamida en pacientes que también reciban medicamentos que son sustratos de la P-gp (p. ej., digoxina, quinidina).

#### Potenciales interacciones con otros medicamentos que afecten a Zonegran

En estudios clínicos, la coadministración de lamotrigina no tuvo ningún efecto aparente en la farmacocinética de la zonisamida. La combinación de Zonegran con otros medicamentos que podrían dar lugar a urolitiasis podría intensificar el riesgo de desarrollar cálculos renales, por lo tanto, deberá evitarse la administración concomitante de dichos medicamentos.

La zonisamida se metaboliza en parte por CYP3A4 (descomposición reductora) y también por las N-acetil-transferasas y la conjugación con el ácido glucurónico; por lo tanto, las sustancias que puedan inducir o inhibir estas enzimas podrían afectar a la farmacocinética de la zonisamida:

- Inducción enzimática: La exposición a la zonisamida es inferior en los pacientes epilépticos que reciben agentes inductores de CYP3A4 tales como la fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital. No es probable que estos efectos tengan significado clínico cuando se añada Zonegran a la terapia existente; sin embargo, podrán producirse cambios en las concentraciones de zonisamida si se retiran, se ajustan las dosis o se introducen otros medicamentos o antiepilepticos concomitantes que inducen CYP3A4, y podrá ser necesario ajustar la dosis de Zonegran. La rifampicina es un potente inductor de CYP3A4. Si es necesaria la coadministración, se deberá monitorizar estrechamente al paciente y ajustar la dosis de Zonegran y de los otros sustratos de CYP3A4 según sea necesario.
- Inhibición de CYP3A4: En función de los datos clínicos, los inhibidores de CYP3A4 específicos y no específicos conocidos no parecen tener ningún efecto clínicamente relevante en los parámetros de exposición farmacocinética de la zonisamida. La administración en estado estacionario de bien ketoconazol (400 mg/día) o de cimetidina (1200 mg/día) no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de una sola dosis de zonisamida administrada a sujetos sanos. Por lo tanto, la modificación de la pauta posológica de Zonegran no debería ser necesaria cuando se coadministre con inhibidores de CYP3A4 conocidos.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con

Zonegran y durante un mes después de interrumpir el tratamiento.

Zonegran no se debe utilizar en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que sea claramente necesario y solo si se considera que el posible beneficio justifica el riesgo para el feto. Las mujeres en edad fértil tratadas con zonisamida deben recibir asesoramiento médico especializado. La mujer debe estar plenamente informada y entender los posibles efectos de Zonegran en el feto y estos riesgos deben discutirse con la paciente en relación con los beneficios antes de iniciar el tratamiento. Debe considerarse la realización de una prueba de embarazo en mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con zonisamida. Las mujeres que tengan previsto un embarazo deben acudir a sus especialistas para reevaluar el tratamiento con zonisamida y considerar otras opciones terapéuticas antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción.

Al igual que con todos los antiepilepticos, se debe evitar la interrupción brusca de la zonisamida, ya que esto podría dar lugar a crisis epilépticas repentinas a pesar del tratamiento, que podrían tener consecuencias graves tanto para la madre como para el feto. El riesgo de defectos de nacimiento se multiplica por 2 o por 3 en los recién nacidos de las madres tratadas con un medicamento antiepileptico. Los efectos notificados con más frecuencia son labio hendido, malformaciones cardiovasculares y defecto del tubo neural. La terapia con varios medicamentos antiepilepticos puede asociarse a un riesgo de malformaciones congénitas mayor que con la monoterapia.

#### Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de Zonegran en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial de malformaciones congénitas mayores y trastornos del desarrollo neurológico en seres humanos.

Los datos de un estudio de registro sugieren un aumento de la proporción de niños con poco peso al nacer (PPN), prematuros o pequeños para su edad gestacional (PEG). Dichos aumentos oscilan entre un 5 % y un 8 % para los niños PPN, entre un 8 % y un 10 % para los prematuros y entre un 7 % y un 12 % para los PEG, en comparación con las madres tratadas lamotrigina en monoterapia.

Zonegran no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario, y solo si se considera que el posible beneficio justifica el riesgo para el feto. Si se receta Zonegran durante el embarazo, se debe informar detalladamente a las pacientes del posible daño para el feto; además, se aconseja utilizar la dosis mínima eficaz y realizar una monitorización cuidadosa.

#### Lactancia

La zonisamida se excreta en la leche materna; la concentración en la leche materna es similar a la del plasma materno. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Zonegran. Ya que el tiempo de retención de la zonisamida en el cuerpo es prolongado, no se debe reanudar la lactancia hasta un mes después de finalizar la terapia con Zonegran.

#### Fertilidad

No hay datos clínicos sobre los efectos de la zonisamida en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales han mostrado cambios en los parámetros de fertilidad (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, dado que algunos pacientes pueden experimentar somnolencia o dificultades de concentración, especialmente al principio del tratamiento o después de un aumento de la dosis, se debe informar a los pacientes que tengan cuidado con las actividades que requieran un alto nivel de alerta, p. ej., conducir o utilizar máquinas.

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Se ha administrado Zonegran a más de 1200 pacientes en estudios clínicos; más de 400 de estos recibieron Zonegran durante al menos 1 año. Además, se ha llevado a cabo una farmacovigilancia postcomercialización extensa con zonisamida en Japón desde 1989 y en EE. UU. desde el 2000.

Debe tenerse en cuenta que Zonegran es un derivado benzisoxazólico, que contiene un grupo sulfonamida. Las reacciones adversas graves de tipo inmunitario que se asocian a medicamentos que contienen un grupo sulfonamida incluyen: exantema, reacción alérgica y trastornos hematológicos importantes incluida anemia aplásica, que muy rara vez pueden resultar mortales (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas más frecuentes en estudios controlados con terapia concomitante fueron somnolencia, mareos y anorexia. Las reacciones adversas más frecuentes en un ensayo de monoterapia, controlado y aleatorizado, que comparó la zonisamida con la carbamazepina de liberación prolongada fueron: disminución del bicarbonato, disminución del apetito y disminución del peso. La incidencia de niveles de bicarbonato sérico, marcada y anormalmente bajos (una disminución por debajo de 17 mEq/l y de más de 5 mEq/l) fue del 3,8 %. La incidencia de disminuciones marcadas de un 20 % o más en el peso fue del 0,7 %.

##### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas con Zonegran obtenidas de los estudios clínicos y de la farmacovigilancia poscomercialización se tabulan a continuación. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Muy frecuentes	≥1/10
Frecuentes	≥1/100 a <1/10
Poco frecuentes	≥1/1.000 a <1/100
Raras	≥1/10.000 a <1/1.000
Muy raras	<1/10.000
Frecuencia no conocida	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

**Tabla 4 Reacciones adversas asociadas a Zonegran obtenidas de los estudios clínicos de uso concomitante y de la farmacovigilancia poscomercialización**

Sistema de clasificación de órganos (terminología de MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras
<b>Infecciones e infestaciones</b>			Neumonía Infección en las vías urinarias	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		Equimosis		Agranulocitosis Anemia aplásica Leucocitosis Leucopenia Linfadenopatía Pancitopenia Trombocitopenia

Sistema de clasificación de órganos (terminología de MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		Hipersensibilidad		Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Anorexia		Hipopotasemia	Acidosis metabólica Acidosis tubular renal
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Agitación Irritabilidad Estado de confusión Depresión	Inestabilidad afectiva Ansiedad Insomnio Trastorno psicótico	Furia Agresividad Pensamientos suicidas Intento de suicidio	Alucinaciones
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Ataxia Mareos Trastorno de la memoria Somnolencia	Bradifrenia Trastorno de la atención Nistagmo Parestesia Trastorno del habla Tremor	Convulsión	Amnesia Coma Convulsión de gran mal Síndrome miasténico Síndrome neuroléptico maligno Estado epiléptico
<b>Trastornos oculares</b>	Diplopía			Glaucoma de ángulo cerrado Dolor ocular Miopía Visión borrosa Disminución de la agudeza visual
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				Disnea Neumonía por aspiración Trastorno respiratorio Neumonitis por hipersensibilidad
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Dolor abdominal Estreñimiento Diarrea Dispepsia Náuseas	Vómitos	Pancreatitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Colecistitis Colestasis	Lesión hepatocelular
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Exantema Prurito Alopecia		Anhidrosis Eritema multiforme Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica

Sistema de clasificación de órganos (terminología de MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				Rabdomiolisis
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Nefrolitiasis	Cálculos urinarios	Hidronefrosis Insuficiencia renal Anomalía en orina
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Fatiga Enfermedad pseudogripal Pirexia Edema periférico		
<b>Exploraciones complementarias</b>	Disminución del bicarbonato	Pérdida de peso		Aumento de creatina-fosfocinasa en sangre Aumento de creatinina en sangre Aumento de urea en sangre Anomalías en las pruebas de la función hepática
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>				Insolación

Además, se han dado casos aislados de muerte súbita sin explicación en pacientes que presentan epilepsia que tomaban Zonegran.

**Tabla 5 Reacciones adversas en un ensayo de monoterapia, controlado y aleatorizado que comparó la zonisamida con la carbamazepina de liberación prolongada**

Sistema de clasificación de órganos (terminología de MedDRA†)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
<b>Infecciones e infestaciones</b>			Infección en las vías urinarias Neumonía
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			Leucopenia Trombocitopenia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Disminución del apetito	Hipopotasemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Agitación Depresión Insomnio Cambios del estado de ánimo Ansiedad	Estado de confusión Psicosis aguda Agresión Pensamientos suicidas Alucinaciones

Sistema de clasificación de órganos (terminología de MedDRA†)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Ataxia Mareos Trastorno de la memoria Somnolencia Bradifrenia Trastorno de la atención Parestesia	Nistagmo Trastorno del habla Tremor Convulsión
<b>Trastornos oculares</b>		Diplopía	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			Trastorno respiratorio
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Estreñimiento Diarrea Dispepsia Náuseas Vómitos	Dolor abdominal
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Colecistitis aguda
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Exantema	Prurito Equimosis
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Fatiga Pirexia Irritabilidad	
<b>Exploraciones complementarias</b>	Disminución del bicarbonato	Disminución de peso Aumento de creatina-fosfocinasa en sangre Aumento de la alanina-aminotransferasa Aumento de la aspartato-aminotransferasa	Anomalía en la analítica de orina

† MedDRA versión 13.1

#### Información adicional sobre poblaciones especiales:

##### *Pacientes de edad avanzada*

Un análisis agrupado de los datos de seguridad de 95 sujetos de edad avanzada ha demostrado una frecuencia de notificación de edema periférico y prurito relativamente mayor en comparación con la población adulta.

La revisión de los datos poscomercialización indica que los pacientes de 65 años o mayores notifican con mayor frecuencia que la población general las siguientes reacciones adversas: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos (SHIM).

##### *Población pediátrica*

El perfil de acontecimientos adversos de zonisamida en pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad en los estudios clínicos controlados con placebo fue coherente con el de los adultos. Entre los 465 sujetos de la base de datos de seguridad pediátrica (incluidos otros 67 sujetos de la fase de extensión del ensayo clínico controlado) hubo 7 muertes (1,5 %; 14,6/1000 años-persona): 2 casos de estado epiléptico, uno de los cuales estaba asociado a una pérdida de peso grave (10 % en 3 meses) en un sujeto de bajo peso y la consiguiente negativa a tomar la medicación; 1 caso de traumatismo/hematoma craneoencefálico y 4 muertes en sujetos con déficits neurológicos funcionales

preexistentes por varias causas (2 casos de septicemia inducida por neumonía/fallo orgánico, 1 caso de muerte súbita sin explicación en un paciente con epilepsia y 1 caso de traumatismo craneoencefálico). Un total del 70,4 % de los sujetos pediátricos que recibieron ZNS en el estudio controlado o en su extensión abierta presentó al menos una determinación del bicarbonato inferior a 22 mmol/l emergente del tratamiento. La duración de los niveles bajos de bicarbonato también fue larga (mediana de 188 días).

Un análisis agrupado de los datos de seguridad de 420 sujetos pediátricos (183 sujetos con edades comprendidas entre 6 y 11 años de edad y 237 sujetos con edades comprendidas entre 12 y 16 años con una duración media de exposición de aproximadamente 12 meses) ha demostrado una frecuencia de notificación relativamente mayor de neumonía, deshidratación, disminución de la sudoración, resultados anómalos en las pruebas de la función hepática, otitis media, faringitis, sinusitis e infección de las vías respiratorias altas, tos, epistaxis y rinitis, dolor abdominal, vómitos, exantema y eccema, y fiebre en comparación con la población adulta (especialmente en los sujetos menores de 12 años) y, con una incidencia baja, amnesia, aumento de la creatinina, linfadenopatía y trombocitopenia. La incidencia de una disminución del peso corporal del 10 % o más fue del 10,7 % (ver sección 4.4). En algunos casos de pérdida de peso se produjo un retraso en la transición al siguiente estadio de Tanner y en la maduración ósea.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

#### **4.9 Sobredosis**

Ha habido casos de sobredosis accidental e intencionada en pacientes adultos y pediátricos. En algunos casos, las sobredosis fueron asintomáticas, particularmente cuando se realizaron con rapidez la emesis o el lavado gástrico. En otros casos, tras la sobredosis se produjeron síntomas tales como somnolencia, náuseas, gastritis, nistagmo, mioclonia, coma, bradicardia, insuficiencia renal, hipotensión y depresión respiratoria. Aproximadamente 31 horas después de que un paciente tomara una sobredosis de Zonegran y clonazepam, se registró una concentración plasmática muy alta de 100,1 µg/ml de zonisamida; el paciente entró en coma y presentó depresión respiratoria, pero recuperó el conocimiento cinco días después y no presentó secuelas.

#### Tratamiento

No se dispone de ningún antídoto específico para una sobredosis con Zonegran. Tras sospechar una sobredosis reciente, podrá estar indicado el vaciado de estómago mediante lavado gástrico o mediante la inducción de la emesis, observándose las precauciones habituales para proteger las vías respiratorias. Están indicados cuidados complementarios generales, incluyendo monitorización frecuente de las constantes vitales y observación estrecha. La zonisamida presenta una semivida de eliminación larga así que sus efectos podrán ser persistentes. Aunque no se haya estudiado formalmente para el tratamiento de la sobredosis, la hemodiálisis redujo las concentraciones plasmáticas de zonisamida en un paciente con insuficiencia renal, y podrá considerarse como tratamiento para una sobredosis en caso de estar clínicamente indicada.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilepticos, otros antiepilepticos, código ATC: N03AX15

La zonisamida es un derivado benzisoxazólico. Es un antiepileptico que presenta una actividad débil de la anhidrasa carbónica *in vitro*. No está químicamente relacionada con otros antiepilepticos.

### Mecanismo de acción

No está totalmente elucidado el mecanismo de acción de la zonisamida, pero parece actuar sobre los canales de calcio y de sodio sensibles al voltaje, por lo tanto, interrumpiendo la descarga sincronizada de las neuronas, reduciendo la expansión de las descargas convulsivas e interrumpiendo la posterior actividad epiléptica. La zonisamida tiene asimismo un efecto modulador en la inhibición neuronal mediada por GABA.

### Efectos farmacodinámicos

Se ha evaluado la actividad anticonvulsivante de la zonisamida en varios modelos, en varias especies con crisis convulsivas inducidas o innatas, y parece que la zonisamida actúa como un antiepileptico de amplio espectro en estos modelos. La zonisamida evita las electrocrisis máximas y limita la extensión de crisis, incluyendo la propagación de crisis desde la corteza hasta las estructuras subcorticales e inhibe la actividad del foco epileptogénico. Sin embargo, al contrario que la fenitoína y la carbamazepina, la zonisamida actúa preferentemente en las crisis que se originan en la corteza.

### Eficacia clínica y seguridad

#### *Monoterapia en crisis parciales, con o sin generalización secundaria*

Se estableció la eficacia de la zonisamida como monoterapia en una comparación a doble ciego, de grupos paralelos y de no inferioridad, con la carbamazepina de liberación prolongada (LP) en 583 sujetos adultos con crisis parciales recién diagnosticadas con o sin crisis tonicoclónicas generalizadas secundarias. Los sujetos fueron aleatorizados a recibir tratamiento con carbamazepina y zonisamida durante un máximo de 24 meses en función de la respuesta. Se ajustó la dosis de los sujetos a la dosis inicial diana de 600 mg de carbamazepina o de 300 mg de zonisamida. Los sujetos que presentaron una crisis pasaron a la siguiente dosis diana, es decir, 800 mg de carbamazepina o 400 mg de zonisamida. Los sujetos que presentaron una crisis más pasaron a la dosis máxima diana de 1200 mg de carbamazepina o de 500 mg de zonisamida. Los sujetos que no presentaron ninguna crisis durante 26 semanas a un nivel de dosis diana continuaron recibiendo esa dosis durante otras 26 semanas.

En esta tabla se presentan los resultados principales de este estudio:

**Tabla 6 Resultados de eficacia del estudio 310 de monoterapia**

	Zonisamida	Carbamazepina	Dif.	IC <sub>95 %</sub>
n (Población ITT)	281	300		
<b>Seis meses sin crisis</b>				
Población PP*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 %; 3,1 %
Población ITT	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 %; 1,4 %
≤4 crisis durante el periodo basal de 3 meses	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 %; 3,7 %
>4 crisis durante el periodo basal de 3 meses	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 %; 5,6 %
<b>Doce meses sin crisis</b>				
Población PP	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	-17,2 %; 1,5 %
Población ITT	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	-16,1 %; 0,7 %
≤4 crisis durante el periodo basal de 3 meses	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 %; 1,3 %

	Zonisamida	Carbamazepina		
>4 crisis durante el periodo basal de 3 meses	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 %; 17,4 %
<b>Subtipo de crisis (6 meses sin crisis-población PP)</b>				
Todas parciales	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 %; 0,0 %
Parciales simples	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 %; 14,7 %
Parciales complejas	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 %; -5,9 %
Tonicoclónicas generalizadas	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 %; 6,0 %
Tonicoclónicas secundarias	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 %; 7,1 %
Tonicoclónicas generalizadas	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 %; 10,5 %

PP = Población por protocolo; ITT = Población por intención de tratar

\*Criterio de valoración principal

#### Tratamiento concomitante en el tratamiento de las crisis parciales, con o sin generalización secundaria en adultos

En adultos, se ha demostrado la eficacia de Zonegran en 4 estudios doble ciego controlados con placebo, de períodos de hasta 24 semanas, administrándose la dosis una o dos veces al día. Estos estudios demuestran que la reducción media en la frecuencia de crisis parciales está relacionada con la dosis de Zonegran con una eficacia sostenida con dosis de 300-500 mg al día.

#### Población pediátrica

#### Tratamiento concomitante en el tratamiento de las crisis convulsivas parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes pediátricos y adolescentes (de 6 años y mayores)

En pacientes pediátricos (de 6 años y mayores), se ha demostrado la eficacia de zonisamida en un estudio doble ciego, controlado con placebo, que incluyó a 207 sujetos con una duración del tratamiento de hasta 24 semanas. Se observó una reducción del 50 % o mayor en relación con los valores basales en la frecuencia de las crisis convulsivas durante el período de 12 semanas de dosis estables en el 50 % de los sujetos tratados con zonisamida y en el 31 % de los pacientes tratados con placebo.

Los problemas de seguridad específicos observados en los estudios de población pediátrica fueron: disminución del apetito y pérdida de peso, disminución de los niveles de bicarbonato, aumento del riesgo de cálculos renales y deshidratación. Todos estos efectos y en concreto la pérdida de peso pueden tener implicaciones perjudiciales en el crecimiento y desarrollo y pueden dar lugar a un deterioro general de la salud. En conjunto, los datos sobre los efectos en el crecimiento y desarrollo a largo plazo son limitados.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

La zonisamida se absorbe casi por completo después de la administración oral, alcanzando generalmente las concentraciones máximas en plasma o suero entre 2 y 5 horas de la administración. Se cree que el metabolismo de primer paso es insignificante. Se calcula que la biodisponibilidad

absoluta es aproximadamente del 100 %. La biodisponibilidad oral no se ve afectada por la ingesta de alimentos, aunque podrá retrasar las concentraciones máximas en suero y plasma.

Los valores de AUC y  $C_{\text{máx}}$  de la zonisamida aumentaron casi de forma lineal tras una sola dosis en el intervalo de dosis de 100-800 mg y después de dosis múltiples a lo largo del intervalo de dosis de 100-400 mg una vez al día. El aumento en estado estacionario fue ligeramente mayor del esperado en función de la dosis, probablemente debido a la fijación saturable de la zonisamida a los eritrocitos. El estado estacionario se alcanzó en 13 días. Se produce una acumulación ligeramente mayor de lo que se esperaba en relación con la administración de una sola dosis.

#### Distribución

La zonisamida se fija en un 40-50 % a las proteínas plasmáticas humanas, y en los estudios *in vitro* se mostró que esta fijación no se vio afectada por la presencia de varios antiepilépticos (es decir, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y valproato sódico). El volumen de distribución aparente es de alrededor de 1,1-1,7 l/kg en adultos, lo que indica que la zonisamida se distribuye extensamente a los tejidos. Las proporciones de eritrocitos/plasma son de alrededor de 15 en concentraciones bajas y de alrededor de 3 en concentraciones más altas.

#### Biotransformación

La zonisamida se metaboliza principalmente a través de la descomposición reductora del anillo benzisoxazólico del fármaco original por CYP3A4 para formar 2-sulfamoilacetilfenol (SMAP) y también por la N-acetilación. Además, el fármaco original y SMAP pueden someterse a glucuronidación. Los metabolitos, que no pudieron detectarse en el plasma, carecen de actividad anticonvulsivante. No hay indicios que indiquen que la zonisamida induzca su propio metabolismo.

#### Eliminación

El aclaramiento aparente de la zonisamida en estado estacionario después de la administración oral es de alrededor de 0,70 l/h y la semivida de eliminación terminal es de alrededor de 60 horas en ausencia de inductores de CYP3A4. La semivida de eliminación fue independiente de la dosis y no se vio afectada por la administración repetida. La fluctuación en las concentraciones plasmáticas o séricas en un intervalo de administración es baja (<30 %). La vía principal de excreción de los metabolitos de la zonisamida y del fármaco sin alterar es a través de la orina. El aclaramiento renal de la zonisamida sin alterar es relativamente bajo (aproximadamente un 3,5 ml/min); alrededor del 15-30 % de la dosis se elimina sin alterar.

#### Linealidad/No linealidad

La exposición a la zonisamida aumenta con el tiempo hasta alcanzar el estado estacionario a las 8 semanas aproximadamente. Cuando se compara el mismo nivel de dosis, los sujetos con mayor peso corporal total parecen tener menores concentraciones séricas en estado estacionario, pero este efecto parece ser relativamente modesto. La edad ( $\geq 12$  años) y el sexo, después del ajuste para los efectos del peso corporal, no tienen un efecto aparente en la exposición a la zonisamida en pacientes epilépticos durante la administración en estado estacionario. No hay necesidad de ajustar la dosis con ningún antiepiléptico, incluidos los inductores de CYP3A4.

#### Relación farmacocinética/farmacodinámica

La zonisamida disminuye la frecuencia promedio de las crisis convulsivas en 28 días y la disminución es proporcional (log-lineal) a la concentración promedio de zonisamida.

#### *Grupos especiales de pacientes*

*Sujetos que presentan insuficiencia renal:* el aclaramiento renal de dosis únicas de zonisamida estaba positivamente correlacionado con el aclaramiento de la creatinina. El AUC en plasma de la

zonisamida aumentó en un 35 % en sujetos que presentan un aclaramiento de la creatinina <20 ml/min (ver asimismo la sección 4.2.).

*Pacientes que presentan insuficiencia hepática:* no se ha estudiado adecuadamente la farmacocinética de la zonisamida en pacientes que presentan insuficiencia hepática.

*Pacientes de edad avanzada:* no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética entre jóvenes (edades comprendidas entre 21-40 años) y pacientes de edad avanzada (65-75 años).

*Niños y adolescentes (5-18 años):* los datos limitados indican que la farmacocinética en niños y adolescentes que recibieron dosis para alcanzar el estado estacionario de 1, 7 o 12 mg/kg al día, en dosis divididas, es similar a la observada en adultos, después del ajuste en relación con el peso corporal.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los hallazgos no observados en estudios clínicos, pero sí en perros con niveles de exposición similares a los del uso clínico, fueron cambios en el hígado (agrandamiento, decoloración a marrón oscuro, agrandamiento leve de los hepatocitos con cuerpos lamelares concéntricos en el citoplasma y vacuolación citoplásrica) asociados con el aumento del metabolismo.

La zonisamida no fue genotóxica y carece de potencial carcinogénico.

La zonisamida provocó anomalías en el desarrollo de los ratones, ratas y perros, y fue embriofetal en monos, cuando se administró durante el periodo de organogénesis con una dosis de zonisamida y unos niveles en plasma materno similares o inferiores a los niveles terapéuticos en seres humanos.

En un estudio de toxicidad oral con dosis repetidas en ratas jóvenes, con niveles de exposición similares a los observados en pacientes pediátricos con la dosis máxima recomendada, se observaron disminución del peso corporal y cambios en los parámetros de histopatología renal y de patología clínica y cambios en el comportamiento. Los cambios en los parámetros de histopatología renal y de patología clínica se consideraron que estaban relacionados con la inhibición de la anhidrasa carbónica a consecuencia de la zonisamida. Los efectos a este nivel de dosis fueron reversibles durante el periodo de recuperación. A un nivel de dosis más alto (niveles de exposición sistémica 2-3 veces más elevados que la exposición terapéutica), los efectos histopatológicos renales fueron más graves y solo parcialmente reversibles. La mayoría de los efectos adversos observados en las ratas jóvenes fueron similares a los observados en los estudios de toxicidad con dosis repetidas de zonisamida en ratas adultas, aunque gotas hialinas en los túbulos renales e hiperplasia transicional se observaron únicamente en el estudio en ratas jóvenes. A este nivel de dosis más alto, las ratas jóvenes mostraron una disminución en los parámetros de crecimiento, aprendizaje y desarrollo. Se consideró que estos efectos estaban probablemente relacionados con la disminución del peso corporal y los efectos farmacológicos exagerados de la zonisamida a la dosis máxima tolerada.

En ratas, se observó una disminución del número de cuerpos lúteos y de lugares de implantación a niveles de exposición equivalentes a la dosis terapéutica máxima en humanos; se observaron ciclos estrales irregulares y una disminución en el número de fetos vivos a niveles de exposición tres veces mayores.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de las cápsulas

Celulosa microcristalina

Aceite vegetal hidrogenado (de soja)

Laurilsulfato sódico

Cubierta de las cápsulas

Gelatina  
Dióxido de titanio (E171)  
Goma laca  
Propilenglicol  
Hidróxido de potasio  
Óxido de hierro negro (E172)

**6.2 Incompatibilidades**

No procede.

**6.3 Periodo de validez**

3 años.

**6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blísters de PVC/PVDC/aluminio, envases de 14, 28, 56 y 84 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Amdipharm Limited  
Unit 17, Northwood House,  
Northwood Crescent, Northwood,  
Dublin 9, D09 V504,  
Irlanda

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/307/010

EU/1/04/307/009

EU/1/04/307/003

EU/1/04/307/012

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 10/marzo/2005

Fecha de la última renovación: 21/diciembre/2009

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zonegran 100 mg cápsulas duras

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula dura contiene 100 mg de zonisamida.

Excipientes: 0,002 mg de amarillo anaranjado S (E110) y 0,147 mg de rojo allura AC (E129).

Excipiente con efecto conocido:

Cada cápsula dura contiene 3 mg de aceite vegetal hidrogenado (de soja).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsulas duras.

Un cuerpo blanco opaco y una cápsula de cierre de color rojo opaco impreso con “ZONEGRAN 100” en negro.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Zonegran está indicado como:

- monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales, con o sin generalización secundaria, en adultos con epilepsia recién diagnosticada (ver sección 5.1);
- tratamiento concomitante en el tratamiento de las crisis parciales, con o sin generalización secundaria, en adultos, adolescentes y niños de 6 años y mayores.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Posología - Adultos

##### *Aumento de la dosis y mantenimiento*

Zonegran puede usarse como monoterapia o añadirse a una terapia existente en adultos. La dosis debe ajustarse en función del efecto clínico. En la Tabla 1 se facilitan las recomendaciones sobre el aumento de la dosis y las dosis de mantenimiento. Algunos pacientes, especialmente aquellos que no tomen inductores de CYP3A4, podrán responder a dosis más bajas.

##### *Retirada*

Cuando vaya a interrumpirse el tratamiento con Zonegran, deberá retirarse paulatinamente (ver sección 4.4). En estudios clínicos con pacientes adultos, se han utilizado reducciones de dosis de 100 mg a intervalos semanales con un ajuste concurrente de las dosis de los otros antiepilepticos (en caso necesario).

**Tabla 1      Adultos – recomendaciones sobre el aumento de la dosis y el régimen de mantenimiento**

Régimen de tratamiento	Fase de ajuste de la dosis			Dosis de mantenimiento habitual
	Semana 1 + 2	Semana 3 + 4	Semana 5 + 6	
<b>Monoterapia – Pacientes adultos recién diagnosticados</b>	100 mg/día (una vez al día)	200 mg/día (una vez al día)	300 mg/día (una vez al día)	300 mg al día (una vez al día). Si se requiere una dosis más alta: aumentar a intervalos de dos semanas en aumentos de 100 mg hasta un máximo de 500 mg.
<b>Tratamiento concomitante - con inductores de CYP3A4 (ver sección 4.5)</b>	<b>Semana 1</b>  50 mg/día (en dos dosis divididas)	<b>Semana 2</b>  100 mg/día (en dos dosis divididas)	<b>Semana 3 a 5</b>  Aumentar a intervalos semanales en aumentos de 100 mg	300 a 500 mg al día (una vez al día o dos dosis divididas).
- sin inductores de CYP3A4; o con insuficiencia renal o hepática	<b>Semana 1 + 2</b>  50 mg/día (en dos dosis divididas)	<b>Semana 3 + 4</b>  100 mg/día (en dos dosis divididas)	<b>Semana 5 a 10</b>  Aumentar a intervalos de dos semanas en aumentos de hasta 100 mg	300 a 500 mg al día (una vez al día o dos dosis divididas). Algunos pacientes podrán responder a dosis más bajas.

Recomendaciones posológicas generales de Zonegran en poblaciones especiales de pacientes

Población pediátrica (6 años y mayores)

*Aumento de la dosis y mantenimiento*

Zonegran debe añadirse a una terapia existente en la población pediátrica de 6 años y mayores. La dosis debe ajustarse en función del efecto clínico. En la Tabla 2 se facilitan las recomendaciones sobre el aumento de la dosis y las dosis de mantenimiento. Algunos pacientes, especialmente aquellos que no tomen inductores de CYP3A4, podrán responder a dosis más bajas.

Los médicos deben llamar la atención de los pacientes pediátricos y de sus padres/cuidadores sobre el recuadro de alerta al paciente (que aparece en el prospecto) relativo a la prevención de la insolación (ver sección 4.4: Población pediátrica).

**Tabla 2 Población pediátrica (6 años y mayores) – recomendaciones sobre el aumento de la dosis y el régimen de mantenimiento**

Régimen de tratamiento	Fase de ajuste de la dosis		Dosis de mantenimiento habitual	
Tratamiento concomitante - con inductores de CYP3A4 (ver sección 4.5)	Semana 1	Semanas 2 a 8	Pacientes con un peso de 20 a 55 kg <sup>a</sup>	Pacientes con un peso >55 kg
	1 mg/kg/día (una vez al día)	Aumentar a <b>intervalos semanales</b> en aumentos de 1 mg/kg	6 a 8 mg/kg/día (una vez al día)	300 a 500 mg/día (una vez al día)
- sin inductores de CYP3A4	Semana 1 + 2	Semanas ≥3	6 a 8 mg/kg/día (una vez al día)	300 a 500 mg/día (una vez al día)
	1 mg/kg/día (una vez al día)	Aumentar a <b>intervalos de dos semanas</b> en aumentos de 1 mg/kg		

**Nota:**

- a. Para asegurarse de que se mantiene la dosis terapéutica, se debe controlar el peso del niño y revisar la dosis a medida que cambie el peso hasta alcanzar un peso de 55 kg. El régimen posológico es de 6-8 mg/kg/día hasta una dosis máxima de 500 mg/día.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Zonegran en niños menores de 6 años ni en niños con un peso inferior a 20 kg.

Hay datos limitados de estudios clínicos en pacientes con un peso corporal inferior a 20 kg. Por lo tanto, se debe tratar con precaución a los niños de 6 años y mayores con un peso inferior a 20 kg.

No siempre es posible obtener de forma precisa la dosis calculada con las concentraciones de las cápsulas de Zonegran comercialmente disponibles. Por lo tanto, en estos casos se recomienda redondear, hacia arriba o hacia abajo, la dosis total de Zonegran a la dosis más próxima disponible que se pueda obtener con las concentraciones de las cápsulas de Zonegran comercialmente disponibles (25 mg, 50 mg y 100 mg).

**Retirada**

Cuando vaya a interrumpirse el tratamiento con Zonegran, deberá retirarse paulatinamente (ver sección 4.4). En estudios clínicos con pacientes pediátricos, se realizó el ajuste descendente de la dosis a intervalos semanales con reducciones de unos 2 mg/kg (es decir, de acuerdo con el programa de la Tabla 3).

**Tabla 3 Población pediátrica (6 años y mayores) – programa recomendado de reducción de la dosis**

Peso	Reducir a intervalos semanales con reducciones de:
20-28 kg	25 a 50 mg/día*
29-41 kg	50 a 75 mg/día*
42-55 kg	100 mg/día*
>55 kg	100 mg/día*

Nota:

\* Todas las dosis se administran una vez al día.

### Pacientes de edad avanzada

Hay que tener precaución al iniciar el tratamiento en los pacientes de edad avanzada ya que existe información limitada sobre el uso de Zonegran en estos pacientes. Los médicos prescriptores deberán asimismo tener en cuenta el perfil de seguridad de Zonegran (ver sección 4.8).

### Pacientes con insuficiencia renal

Habrá que tener precaución al tratar a los pacientes que presentan insuficiencia renal, ya que existe información limitada sobre el uso en estos pacientes y puede ser necesario ajustar la dosis de Zonegran de forma más lenta. Ya que la zonisamida y sus metabolitos se excretan por los riñones, deberá interrumpirse el tratamiento en los pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda o cuando se observe un aumento sostenido clínicamente significativo en la creatinina sérica.

En sujetos que presentan insuficiencia renal, el aclaramiento renal de dosis únicas de zonisamida presentó una correlación positiva con el aclaramiento de la creatinina. El AUC en plasma de zonisamida aumentó en un 35 % en sujetos con un aclaramiento de la creatinina <20 ml/min.

### Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado el uso en pacientes que presentan insuficiencia hepática. Por lo tanto, no se recomienda el uso en los pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, y puede ser necesario un ajuste más lento de Zonegran.

### Forma de administración

Zonegran cápsulas duras son para uso por vía oral.

### Efecto de los alimentos

Zonegran se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2).

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a las sulfonamidas.

Zonegran contiene aceite vegetal hidrogenado (de soja). Los pacientes alérgicos al cacahuete o a la soja no deben tomar este medicamento.

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Exantema sin explicar

**Se dan casos de exantemas graves asociados con la terapia con Zonegran, incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson.**

Hay que considerar la interrupción de Zonegran en pacientes que desarrollen un exantema que no se deba aparentemente a otras causas. Debe supervisarse muy de cerca a todos los pacientes que desarrollen exantema mientras tomen Zonegran, con mayor precaución en el caso de los pacientes que reciban antiepilepticos concomitantes que podrían inducir de forma independiente exantemas cutáneos.

### Crisis convulsivas al retirar el medicamento

Conforme a la práctica clínica actual, la interrupción de Zonegran en pacientes epilépticos debe realizarse mediante una reducción gradual de la dosis, a fin de reducir la posibilidad de crisis al retirarlo. No hay datos suficientes para la retirada de los medicamentos antiepilepticos concomitantes una vez logrado el control de las crisis con Zonegran en el caso de terapia concomitante, a fin de llegar a la monoterapia con Zonegran. Por lo tanto, la retirada de los antiepilepticos concomitantes debe realizarse con precaución.

### Reacciones a las sulfonamidas

Zonegran es un derivado benzisoxazólico, que contiene un grupo sulfonamida. Las reacciones adversas graves de tipo inmunitario que se asocian a medicamentos que contienen un grupo sulfonamida incluyen: exantema, reacción alérgica y trastornos hematológicos importantes incluida anemia aplásica, que muy rara vez pueden resultar mortales.

Se han notificado casos de agranulocitosis, trombocitopenia, leucopenia, anemia aplásica, pancitopenia y leucocitosis. No hay información adecuada para valorar la relación, de existir, entre la dosis y la duración del tratamiento y la duración del tratamiento y estas reacciones adversas.

### Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Se ha notificado un síndrome consistente en miopía aguda asociada a glaucoma secundario de ángulo cerrado en pacientes adultos y pediátricos tratados con zonisamida. Los síntomas incluyen un cuadro agudo de disminución de la agudeza visual y/o dolor ocular. Los hallazgos oftalmológicos pueden incluir miopía, aplanamiento de la cámara anterior, hiperemia ocular (enrojecimiento) y aumento de la presión intraocular. Este síndrome puede estar asociado con un derrame supraciliar que daría como resultado el desplazamiento anterior del cristalino e iris causando glaucoma secundario de ángulo cerrado. Los síntomas pueden aparecer al cabo de unas horas o semanas desde el inicio del tratamiento. El tratamiento incluye la suspensión de zonisamida lo antes posible según el criterio del médico responsable, y la adopción de las medidas pertinentes para reducir la presión intraocular. La presión intraocular elevada de cualquier etiología, si no se trata, puede originar secuelas graves como la pérdida permanente de la visión. Se debe tener precaución cuando se trate con zonisamida a pacientes con antecedentes de trastornos oculares.

### Pensamientos y comportamientos suicidas

Se han notificado pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con antiepilepticos en varias indicaciones. Un metanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con medicamentos antiepilepticos ha mostrado también un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo en el caso de Zonegran.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y considerar el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de pensamientos o comportamientos suicidas.

### Cálculos renales

Algunos pacientes, especialmente aquellos con una predisposición a presentar nefrolitiasis, pueden correr un mayor riesgo de formación de cálculos renales y de signos y síntomas asociados, tales como cólico nefrítico, dolor renal o dolor del costado. La nefrolitiasis puede dar lugar a daño renal crónico. Los factores de riesgo de nefrolitiasis incluyen la formación previa de cálculos, antecedentes familiares de nefrolitiasis e hipercalciuria. Ninguno de estos factores de riesgo puede predecir de forma fiable la formación de cálculos durante el tratamiento con zonisamida. Además, los pacientes que tomen otras medicaciones asociadas con la nefrolitiasis podrán correr un mayor riesgo. El

aumento de la ingesta de líquidos y de la expulsión de orina podrá ayudar a reducir el riesgo de formación de cálculos, especialmente en aquellos pacientes con factores de riesgo predisponentes.

#### Acidosis metabólica

La acidosis metabólica hiperclorémica sin desequilibrio aniónico (es decir, disminución del bicarbonato sérico por debajo de los valores de referencia normales en ausencia de alcalosis respiratoria crónica) está asociada al tratamiento con Zonegran. Esta acidosis metabólica se produce por la pérdida de bicarbonato a nivel renal debido al efecto inhibidor de la zonisamida en la anhidrasa carbónica. Este desequilibrio electrolítico se ha observado con el uso de Zonegran en ensayos clínicos controlados con placebo y durante la fase poscomercialización. En general, la acidosis metabólica inducida por la zonisamida se produce al principio del tratamiento, aunque en algunas ocasiones puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. La magnitud de descenso del bicarbonato es normalmente de leve a moderada (disminución media de 3,5 mEq/l aproximadamente, con dosis diarias de 300 mg en adultos); rara vez los pacientes presentan descensos más graves. Las enfermedades o los tratamientos que desencadenan acidosis (tales como la enfermedad renal, los trastornos respiratorios graves, el estado epiléptico, la diarrea, la cirugía, la dieta cetogénica o los medicamentos) pueden ser aditivos a los efectos de la zonisamida para reducir el bicarbonato.

El riesgo de acidosis metabólica inducida por zonisamida parece ser más frecuente y grave en pacientes más jóvenes. Se deberá realizar una evaluación y monitorización adecuada de los niveles de bicarbonato en pacientes que estén tomando zonisamida, y que presenten condiciones subyacentes que pudieran aumentar el riesgo de acidosis, en pacientes que muestren un riesgo más elevado de consecuencias adversas de la acidosis metabólica y en pacientes con síntomas que sugieran acidosis metabólica. Si se desarrolla acidosis metabólica y persiste, habrá que considerar reducir la dosis o suspender el tratamiento con Zonegran (discontinuación gradual o reducción de la dosis terapéutica) ya que se puede desarrollar osteopenia.

Si se decide que el paciente siga tomando Zonegran en presencia de acidosis persistente, se deberá considerar el tratamiento con álcali.

Se ha informado de que la acidosis metabólica puede producir hiperamonemia, con o sin encefalopatía, durante el tratamiento con zonisamida. El riesgo de hiperamonemia puede aumentar en los pacientes que tomen a la vez otros medicamentos que pueden causar hiperamonemia (p. ej., valproato), o que presenten un trastorno del ciclo de la urea subyacente o una actividad mitocondrial hepática reducida. Se recomienda considerar la encefalopatía hiperamonémica y medir los niveles de amonio en los pacientes que desarrollen una letargia sin causa aparente o cambios en el estado mental durante el tratamiento con zonisamida.

Zonegran debe utilizarse con precaución en pacientes adultos que reciban inhibidores de la anhidrasa carbónica concomitantemente, tales como topiramato o acetazolamida, ya que no existe información suficiente para descartar una interacción farmacodinámica (ver también sección 4.4 Población pediátrica y sección 4.5).

#### Insolación

Se han notificado casos de disminución de la sudoración y aumento de la temperatura corporal principalmente en pacientes pediátricos (ver sección 4.4 Población pediátrica para consultar la advertencia completa). En adultos, deberá tenerse precaución cuando se recete Zonegran con otros medicamentos que predispongan a los pacientes a trastornos relacionados con el calor; estos incluyen los inhibidores de la anhidrasa carbónica y medicamentos con actividad anticolinérgica (ver también sección 4.4 Población pediátrica).

#### Pancreatitis

En pacientes que toman Zonegran y desarrollen signos y síntomas clínicos de pancreatitis, se recomienda monitorizar los niveles de la lipasa y la amilasa pancreáticas. Si se observa pancreatitis,

sin que haya ninguna otra causa obvia, se recomienda considerar la interrupción del tratamiento con Zonegran e iniciar el tratamiento apropiado.

#### Rabdomiólisis

En pacientes que toman Zonegran y desarrollen dolor y/o debilidad muscular graves, tanto en presencia como en ausencia de fiebre, se recomienda valorar los marcadores de daño muscular, incluyendo los niveles de creatina-fosfocinasa y aldolasa en suero. En caso de que los niveles sean altos, en ausencia de otra causa obvia como trauma o crisis de gran mal, se recomienda considerar la interrupción del tratamiento con Zonegran e iniciar el tratamiento apropiado.

#### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Zonegran y durante un mes después de interrumpir el tratamiento (ver sección 4.6). Zonegran no se debe utilizar en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que sea claramente necesario y solo si se considera que el posible beneficio justifica el riesgo para el feto. Las mujeres en edad fértil en tratamiento con zonisamida deben recibir asesoramiento médico especializado. La mujer debe estar plenamente informada y entender los posibles efectos de Zonegran en el feto, y se deben comentar con la paciente los riesgos en relación con los beneficios antes de iniciar el tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con Zonegran en una mujer en edad fértil, debe considerarse la realización de una prueba de embarazo. Las mujeres que tengan previsto un embarazo deben acudir a sus especialistas para reevaluar el tratamiento con Zonegran y considerar otras opciones terapéuticas antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que se pongan en contacto con su médico inmediatamente si se quedan embarazadas o crean que puedan estarlo y estén tomando Zonegran. Los médicos que traten a pacientes que toman Zonegran deberán asegurarse de que dichas pacientes reciban información detallada sobre la necesidad de utilizar anticonceptivos efectivos adecuados y deberán seguir el juicio clínico al valorar si los anticonceptivos orales o las dosis de los componentes de los anticonceptivos orales son adecuados en función de la situación clínica de la paciente individual.

#### Peso corporal

Zonegran podrá producir una pérdida de peso. Podrá considerarse un aporte complementario dietético o aumentar la ingesta de alimentos si el paciente pierde peso o está bajo de peso mientras toma este medicamento. Si se produce una pérdida sustancial de peso no deseada, deberá considerarse la interrupción del tratamiento con Zonegran. La pérdida de peso es potencialmente más grave en niños (ver sección 4.4 Población pediátrica).

#### Población pediátrica

Las advertencias y precauciones mencionadas anteriormente también son aplicables a los pacientes pediátricos y adolescentes. Las advertencias y precauciones mencionadas a continuación son más relevantes para los pacientes pediátricos y adolescentes.

## *Insolación y deshidratación*

### Prevención del calor excesivo y de la deshidratación en niños

Zonegran puede provocar que los niños suden menos o presenten un calor excesivo; lo que puede producir daños cerebrales y muerte si no se trata. Los niños son el grupo de población más vulnerable, especialmente en días calurosos.

Cuando el niño está tomando Zonegran:

- debe estar fresco, especialmente en días calurosos;
- debe evitar el ejercicio extenuante, especialmente cuando haga calor;
- debe beber una gran cantidad de agua fría;
- no debe tomar estos medicamentos:

inhibidores de la anhidrasa carbónica (p. ej., topiramato y acetazolamida) y anticolinérgicos (p. ej., clomipramina, hidroxicina, difenhidramina, haloperidol, imipramina y oxibutinina).

### **SI SE PRESENTA ALGUNA DE LAS SIGUIENTES SITUACIONES, EL NIÑO REQUERIRÁ ATENCIÓN MÉDICA URGENTE:**

La piel está muy caliente con poca o ninguna sudoración, el niño se siente confuso o presenta calambres musculares, o su latido cardíaco o respiración van rápidos.

- Lleve el niño a un lugar fresco y a la sombra
- Refresque la piel del niño con agua
- Dele agua fría al niño

Se han notificado casos de disminución de la sudoración y aumento de la temperatura corporal principalmente en pacientes pediátricos. En algunos casos, se diagnosticaron cuadros de insolación que requirieron tratamiento hospitalario. Se han notificado cuadros de insolación que requirieron tratamiento hospitalario y causaron la muerte. La mayoría de los casos tuvieron lugar en períodos de calor. Los médicos deben hablar con sus pacientes y sus cuidadores sobre la posible gravedad de la insolación, las situaciones en las que puede producirse, así como sobre las medidas que se deberán tomar en caso de observarse algún signo o síntoma. Debe informarse a los pacientes o a sus cuidadores que tengan cuidado para mantener la hidratación y evitar la exposición a temperaturas excesivamente altas y el ejercicio físico extenuante en función del estado del paciente. Los médicos prescriptores deben centrar la atención de los pacientes pediátricos y de sus padres/cuidadores en la recomendación que aparece en el prospecto relativa a la prevención de la insolación y el aumento de la temperatura corporal. En caso de observarse signos o síntomas de deshidratación, oligohidrosis o aumento de la temperatura corporal, se debe considerar la suspensión de Zonegran.

En pacientes pediátricos Zonegran no se debe utilizar concomitantemente con otros medicamentos que predispongan a los pacientes a trastornos relacionados con el calor; estos medicamentos incluyen los inhibidores de la anhidrasa carbónica y los medicamentos con actividad anticolinérgica.

### *Peso corporal*

La pérdida de peso que origina un deterioro del estado general y el abandono de los antiepilepticos se ha asociado a un desenlace mortal (ver sección 4.8). No se recomienda utilizar Zonegran en pacientes pediátricos que estén bajos de peso (definición según las categorías de IMC por edad propuestas por la OMS) o con falta de apetito.

La incidencia de pérdida de peso es coherente entre todos los grupos de edad (ver sección 4.8); sin embargo, dado la posible gravedad de la pérdida de peso en niños, se debe controlar el peso en esta población. Se debe considerar un aporte complementario dietético o aumentar la ingesta de alimentos si el paciente no gana peso conforme a las gráficas de crecimiento; de lo contrario, se debe suspender Zonegran.

Hay datos limitados de estudios clínicos en pacientes con un peso corporal inferior a 20 kg. Por lo tanto, se debe tratar con precaución a los niños de 6 años y mayores con un peso inferior a 20 kg. Se

desconoce el efecto a largo plazo de la pérdida de peso en la población pediátrica en el crecimiento y desarrollo.

#### *Acidosis metabólica*

El riesgo de acidosis metabólica inducida por zonisamida parece ser más frecuente y grave en pacientes pediátricos y adolescentes. Se debe realizar una evaluación y monitorización adecuada de los niveles séricos de bicarbonato en esta población (ver sección 4.4 Acidosis metabólica para consultar la advertencia completa; ver sección 4.8 para consultar la incidencia de niveles bajos de bicarbonato). Se desconoce el efecto a largo plazo de los niveles bajos de bicarbonato en el crecimiento y desarrollo.

Zonegran no se debe utilizar concomitantemente con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como topiramato y acetazolamida en pacientes pediátricos (ver sección 4.5).

#### *Cálculos renales*

Se han dado casos de cálculos renales en pacientes pediátricos (ver sección 4.4 Cálculos renales para consultar la advertencia completa). Algunos pacientes, especialmente aquellos con una predisposición a presentar nefrolitiasis, pueden correr un mayor riesgo de formación de cálculos renales y de signos y síntomas asociados, tales como cólico nefrítico, dolor renal o dolor del costado. La nefrolitiasis puede dar lugar a daño renal crónico. Los factores de riesgo de nefrolitiasis incluyen la formación previa de cálculos, antecedentes familiares de nefrolitiasis e hipercalciuria. Ninguno de estos factores de riesgo puede predecir de forma fiable la formación de cálculos durante el tratamiento con zonisamida.

El aumento de la ingesta de líquidos y de la expulsión de orina podrá ayudar a reducir el riesgo de formación de cálculos, especialmente en aquellos pacientes con factores de riesgo predisponentes. Se debe realizar una ecografía renal a criterio del médico. En caso de detectarse cálculos renales, se debe suspender Zonegran.

#### *Insuficiencia hepática*

Se han producido aumentos de los parámetros hepatobiliares tales como alanina-aminotransferasa (ALAT), aspartato-aminotransferasa (ASAT), gamma-glutamiltransferasa (GGT) y bilirrubina en pacientes pediátricos y adolescentes, sin ningún patrón coherente en las observaciones de los valores por encima del límite superior de la normalidad. No obstante, si se sospecha un acontecimiento hepático, se debe evaluar la función hepática y considerar la suspensión de Zonegran.

#### *Cognición*

En pacientes afectados por epilepsia, el deterioro cognitivo se ha asociado a la patología subyacente y/o a la administración de antiepilepticos. En un estudio de zonisamida controlado con placebo realizado en pacientes pediátricos y adolescentes, la proporción de pacientes con deterioro cognitivo fue numéricamente mayor en el grupo de zonisamida que en el grupo de placebo.

#### Excipientes

Zonegran 100 mg cápsulas duras contiene un colorante amarillo llamado amarillo anaranjado S (E110) y un colorante rojo llamado rojo allura AC (E129), que pueden provocar reacciones alérgicas.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Efecto de Zonegran en las enzimas del citocromo P450

Los estudios *in vitro* que utilizan microsomas de hígado humano muestran una inhibición pequeña o nula (<25 %) de las isoenzimas 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4 del citocromo P450 con niveles de zonisamida de aproximadamente dos veces o más las concentraciones de suero sin fijar clínicamente relevantes. Por lo tanto, no se espera que Zonegran afecte a la farmacocinética de otros medicamentos a través de los mecanismos mediados por el citocromo P450, como se demostró en el caso de la carbamazepina, la fenitoína, el etinilestradiol y la desipramina *in vivo*.

### Potencial de Zonegran para afectar a otros medicamentos

#### *Antiepilepticos*

En pacientes epilépticos, la administración en estado estacionario con Zonegran no dio lugar a ningún efecto farmacocinético clínicamente relevante en la carbamazepina, la lamotrigina, la fenitoína o en el valproato sódico.

#### *Anticonceptivos orales*

En estudios clínicos con sujetos sanos, la administración en estado estacionario con Zonegran no afectó a las concentraciones séricas del etinilestradiol ni de la noretisterona en un anticonceptivo oral combinado.

#### *Inhibidores de la anhidrasa carbónica*

Zonegran deberá utilizarse con precaución en pacientes adultos tratados concomitantemente con inhibidores de la anhidrasa carbónica, tales como topiramato y acetazolamida, ya que no existen datos suficientes para descartar una posible interacción farmacodinámica (ver sección 4.4).

Zonegran no se debe utilizar concomitantemente con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como topiramato y acetazolamida en pacientes pediátricos (ver sección 4.4 Población pediátrica).

#### *Sustrato de la P-gp*

Un estudio *in vitro* demuestra que la zonisamida es un inhibidor débil de la P-gp (MDR1) con una  $IC_{50}$  de 267  $\mu\text{mol/l}$ , y en teoría existe el potencial de que la zonisamida afecte a la farmacocinética de las sustancias que son sustratos de la P-gp. Se recomienda precaución al iniciar o terminar el tratamiento con zonisamida o al cambiar la dosis de zonisamida en pacientes que también reciban medicamentos que son sustratos de la P-gp (p. ej., digoxina, quinidina).

### Possibles interacciones con otros medicamentos que afecten a Zonegran

En estudios clínicos, la coadministración de lamotrigina no tuvo ningún efecto aparente en la farmacocinética de la zonisamida. La combinación de Zonegran con otros medicamentos que podrían dar lugar a urolitiasis podría intensificar el riesgo de desarrollar cálculos renales, por lo tanto, deberá evitarse la administración concomitante de dichos medicamentos.

La zonisamida se metaboliza en parte por CYP3A4 (descomposición reductora) y también por las N-acetil-transferasas y la conjugación con el ácido glucurónico; por lo tanto, las sustancias que puedan inducir o inhibir estas enzimas podrían afectar a la farmacocinética de la zonisamida:

- Inducción enzimática: La exposición a la zonisamida es inferior en los pacientes epilépticos que reciben agentes inductores de CYP3A4 tales como la fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital. No es probable que estos efectos tengan significado clínico cuando se añada Zonegran a la terapia existente; sin embargo, podrán producirse cambios en las concentraciones de zonisamida si se retiran, se ajustan las dosis o se introducen otros medicamentos o antiepilepticos concomitantes que inducen CYP3A4, y podrá ser necesario ajustar la dosis de Zonegran. La rifampicina es un potente inductor de CYP3A4. Si es necesaria la coadministración, se deberá monitorizar estrechamente al paciente y ajustar la dosis de Zonegran y de los otros sustratos de CYP3A4 según sea necesario.
- Inhibición de CYP3A4: En función de los datos clínicos, los inhibidores de CYP3A4 específicos y no específicos conocidos no parecen tener ningún efecto clínicamente relevante en los parámetros de exposición farmacocinética de la zonisamida. La administración en estado estacionario de bien ketoconazol (400 mg/día) o de cimetidina (1200 mg/día) no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de una sola dosis de zonisamida administrada a sujetos sanos. Por lo tanto, la modificación de la pauta posológica de Zonegran no debería ser necesaria cuando se coadministre con inhibidores de CYP3A4 conocidos.

## Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Zonegran y durante un mes después de interrumpir el tratamiento.

Zonegran no se debe utilizar en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que sea claramente necesario y solo si se considera que el posible beneficio justifica el riesgo para el feto. Las mujeres en edad fértil tratadas con zonisamida deben recibir asesoramiento médico especializado. La mujer debe estar plenamente informada y entender los posibles efectos de Zonegran en el feto y estos riesgos deben discutirse con la paciente en relación con los beneficios antes de iniciar el tratamiento. Debe considerarse la realización de una prueba de embarazo en mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con zonisamida. Las mujeres que tengan previsto un embarazo deben acudir a sus especialistas para reevaluar el tratamiento con zonisamida y considerar otras opciones terapéuticas antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción.

Al igual que con todos los antiepilepticos, se debe evitar la interrupción brusca de la zonisamida, ya que esto podría dar lugar a crisis epilépticas repentinas a pesar del tratamiento, que podrían tener consecuencias graves tanto para la madre como para el feto. El riesgo de defectos de nacimiento se multiplica por 2 o por 3 en los recién nacidos de las madres tratadas con un medicamento antiepileptico. Los efectos notificados con más frecuencia son labio hendido, malformaciones cardiovasculares y defecto del tubo neural. La terapia con varios medicamentos antiepilepticos puede asociarse a un riesgo de malformaciones congénitas mayor que con la monoterapia.

### Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de Zonegran en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial de malformaciones congénitas mayores y trastornos del desarrollo neurológico en seres humanos.

Los datos de un estudio de registro sugieren un aumento de la proporción de niños con poco peso al nacer (PPN), prematuros o pequeños para su edad gestacional (PEG). Dichos aumentos oscilan entre un 5 % y un 8 % para los niños PPN, entre un 8 % y un 10 % para los prematuros y entre un 7 % y un 12 % para los PEG, en comparación con las madres tratadas lamotrigina en monoterapia.

Zonegran no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario, y solo si se considera que el posible beneficio justifica el riesgo para el feto. Si se receta Zonegran durante el embarazo, se debe informar detalladamente a las pacientes del posible daño para el feto; además, se aconseja utilizar la dosis mínima eficaz y realizar una monitorización cuidadosa.

### Lactancia

La zonisamida se excreta en la leche materna; la concentración en la leche materna es similar a la del plasma materno. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Zonegran. Ya que el tiempo de retención de la zonisamida en el cuerpo es prolongado, no se debe reanudar la lactancia hasta un mes después de finalizar la terapia con Zonegran.

### Fertilidad

No hay datos clínicos sobre los efectos de la zonisamida en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales han mostrado cambios en los parámetros de fertilidad (ver sección 5.3).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, dado que algunos pacientes pueden experimentar somnolencia o dificultades de concentración, especialmente al principio del tratamiento o después de un aumento de la dosis, se debe informar a los pacientes que tengan cuidado con las actividades que requieran un alto nivel de alerta, p. ej., conducir o utilizar máquinas.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Se ha administrado Zonegran a más de 1200 pacientes en estudios clínicos; más de 400 de estos recibieron Zonegran durante al menos 1 año. Además, se ha llevado a cabo una farmacovigilancia postcomercialización extensa con zonisamida en Japón desde 1989 y en EE. UU. desde el 2000.

Debe tenerse en cuenta que Zonegran es un derivado benzisoxazólico, que contiene un grupo sulfonamida. Las reacciones adversas graves de tipo inmunitario que se asocian a medicamentos que contienen un grupo sulfonamida incluyen: exantema, reacción alérgica y trastornos hematológicos importantes incluida anemia aplásica, que muy rara vez pueden resultar mortales (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas más frecuentes en estudios controlados con terapia concomitante fueron somnolencia, mareos y anorexia. Las reacciones adversas más frecuentes en un ensayo de monoterapia, controlado y aleatorizado, que comparó la zonisamida con la carbamazepina de liberación prolongada fueron: disminución del bicarbonato, disminución del apetito y disminución del peso. La incidencia de niveles de bicarbonato sérico, marcada y anormalmente bajos (una disminución por debajo de 17 mEq/l y de más de 5 mEq/l) fue del 3,8 %. La incidencia de disminuciones marcadas de un 20 % o más en el peso fue del 0,7 %.

##### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas con Zonegran obtenidas de los estudios clínicos y de la farmacovigilancia poscomercialización se tabulan a continuación. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Muy frecuentes	≥1/10
Frecuentes	≥1/100 a <1/10
Poco frecuentes	≥1/1.000 a <1/100
Raras	≥1/10.000 a <1/1.000
Muy raras	<1/10.000
Frecuencia no conocida	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

**Tabla 4 Reacciones adversas asociadas a Zonegran obtenidas de los estudios clínicos de uso concomitante y de la farmacovigilancia poscomercialización**

Sistema de clasificación de órganos (terminología de MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras
<b>Infecciones e infestaciones</b>			Neumonía Infección en las vías urinarias	

Sistema de clasificación de órganos (terminología de MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		Equimosis		Agranulocitosis Anemia aplásica Leucocitosis Leucopenia Linfadenopatía Pancitopenia Trombocitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		Hipersensibilidad		Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Anorexia		Hipopotasemia	Acidosis metabólica Acidosis tubular renal
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Agitación Irritabilidad Estado de confusión Depresión	Inestabilidad afectiva Ansiedad Insomnio Trastorno psicótico	Furia Agresividad Pensamientos suicidas Intento de suicidio	Alucinaciones
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Ataxia Mareos Trastorno de la memoria Somnolencia	Bradifrenia Trastorno de la atención Nistagmo Parestesia Trastorno del habla Tremor	Convulsión	Amnesia Coma Convulsión de gran mal Síndrome miasténico Síndrome neuroléptico maligno Estado epiléptico
<b>Trastornos oculares</b>	Diplopía			Glaucoma de ángulo cerrado Dolor ocular Miopía Visión borrosa Disminución de la agudeza visual
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				Disnea Neumonía por aspiración Trastorno respiratorio Neumonitis por hipersensibilidad
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Dolor abdominal Estreñimiento Diarrea Dispepsia Náuseas	Vómitos	Pancreatitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Colecistitis Colelitiasis	Lesión hepatocelular

Sistema de clasificación de órganos (terminología de MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Exantema Prurito Alopecia		Anhidrosis Eritema multiforme Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				Rabdomiolisis
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Nefrolitiasis	Cálculos urinarios	Hidronefrosis Insuficiencia renal Anomalía en orina
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Fatiga Enfermedad pseudogripal Pirexia Edema periférico		
<b>Exploraciones complementarias</b>	Disminución del bicarbonato	Pérdida de peso		Aumento de creatina-fosfocinasa en sangre Aumento de creatinina en sangre Aumento de urea en sangre Anomalías en las pruebas de la función hepática
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>				Insolación

Además, se han dado casos aislados de muerte súbita sin explicación en pacientes que presentan epilepsia que tomaban Zonegran.

**Tabla 5 Reacciones adversas en un ensayo de monoterapia, controlado y aleatorizado que comparó la zonisamida con la carbamazepina de liberación prolongada**

Sistema de clasificación de órganos (terminología de MedDRA†)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
<b>Infecciones e infestaciones</b>			Infección en las vías urinarias Neumonía
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			Leucopenia Trombocitopenia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Disminución del apetito	Hipopotasemia

Sistema de clasificación de órganos (terminología de MedDRA†)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Agitación Depresión Insomnio Cambios del estado de ánimo Ansiedad	Estado de confusión Psicosis aguda Agresión Pensamientos suicidas Alucinaciones
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Ataxia Mareos Trastorno de la memoria Somnolencia Bradifrenia Trastorno de la atención Parestesia	Nistagmo Trastorno del habla Tremor Convulsión
<b>Trastornos oculares</b>		Diplopía	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			Trastorno respiratorio
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Estreñimiento Diarrea Dispepsia Náuseas Vómitos	Dolor abdominal
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Colecistitis aguda
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Exantema	Prurito Equimosis
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Fatiga Pirexia Irritabilidad	
<b>Exploraciones complementarias</b>	Disminución del bicarbonato	Disminución de peso Aumento de creatina-fosfocinasa en sangre Aumento de la alanina-aminotransferasa Aumento de la aspartato-aminotransferasa	Anomalía en la analítica de orina

† MedDRA versión 13.1

#### Información adicional sobre poblaciones especiales:

##### *Pacientes de edad avanzada*

Un análisis agrupado de los datos de seguridad de 95 sujetos de edad avanzada ha demostrado una frecuencia de notificación de edema periférico y prurito relativamente mayor en comparación con la población adulta.

La revisión de los datos poscomercialización indica que los pacientes de 65 años o mayores notifican con mayor frecuencia que la población general las siguientes reacciones adversas: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos (SHIM).

### *Población pediátrica*

El perfil de acontecimientos adversos de zonisamida en pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad en los estudios clínicos controlados con placebo fue coherente con el de los adultos. Entre los 465 sujetos de la base de datos de seguridad pediátrica (incluidos otros 67 sujetos de la fase de extensión del ensayo clínico controlado) hubo 7 muertes (1,5 %; 14,6/1000 años-persona): 2 casos de estado epiléptico, uno de los cuales estaba asociado a una pérdida de peso grave (10 % en 3 meses) en un sujeto de bajo peso y la consiguiente negativa a tomar la medicación; 1 caso de traumatismo/hematoma craneoencefálico y 4 muertes en sujetos con déficits neurológicos funcionales preexistentes por varias causas (2 casos de septicemia inducida por neumonía/fallo orgánico, 1 caso de muerte súbita sin explicación en un paciente con epilepsia y 1 caso de traumatismo craneoencefálico). Un total del 70,4 % de los sujetos pediátricos que recibieron ZNS en el estudio controlado o en su extensión abierta presentó al menos una determinación del bicarbonato inferior a 22 mmol/l emergente del tratamiento. La duración de los niveles bajos de bicarbonato también fue larga (mediana de 188 días).

Un análisis agrupado de los datos de seguridad de 420 sujetos pediátricos (183 sujetos con edades comprendidas entre 6 y 11 años de edad y 237 sujetos con edades comprendidas entre 12 y 16 años con una duración media de exposición de aproximadamente 12 meses) ha demostrado una frecuencia de notificación relativamente mayor de neumonía, deshidratación, disminución de la sudoración, resultados anómalos en las pruebas de la función hepática, otitis media, faringitis, sinusitis e infección de las vías respiratorias altas, tos, epistaxis y rinitis, dolor abdominal, vómitos, exantema y eccema, y fiebre en comparación con la población adulta (especialmente en los sujetos menores de 12 años) y, con una incidencia baja, amnesia, aumento de la creatinina, linfadenopatía y trombocitopenia. La incidencia de una disminución del peso corporal del 10 % o más fue del 10,7 % (ver sección 4.4). En algunos casos de pérdida de peso se produjo un retraso en la transición al siguiente estadio de Tanner y en la maduración ósea.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

Ha habido casos de sobredosis accidental e intencionada en pacientes adultos y pediátricos. En algunos casos, las sobredosis fueron asintomáticas, particularmente cuando se realizaron con rapidez la emesis o el lavado gástrico. En otros casos, tras la sobredosis se produjeron síntomas tales como somnolencia, náuseas, gastritis, nistagmo, mioclonia, coma, bradicardia, insuficiencia renal, hipotensión y depresión respiratoria. Aproximadamente 31 horas después de que un paciente tomara una sobredosis de Zonegran y clonazepam, se registró una concentración plasmática muy alta de 100,1 µg/ml de zonisamida; el paciente entró en coma y presentó depresión respiratoria, pero recuperó el conocimiento cinco días después y no presentó secuelas.

### Tratamiento

No se dispone de ningún antídoto específico para una sobredosis con Zonegran. Tras sospechar una sobredosis reciente, podrá estar indicado el vaciado de estómago mediante lavado gástrico o mediante la inducción de la emesis, observándose las precauciones habituales para proteger las vías respiratorias. Están indicados cuidados complementarios generales, incluyendo monitorización frecuente de las constantes vitales y observación estrecha. La zonisamida presenta una semivida de eliminación larga así que sus efectos podrán ser persistentes. Aunque no se haya estudiado formalmente para el tratamiento de la sobredosis, la hemodiálisis redujo las concentraciones plasmáticas de zonisamida en un paciente con insuficiencia renal, y podrá considerarse como tratamiento para una sobredosis en caso de estar clínicamente indicada.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos, otros antiepilépticos, código ATC: N03AX15

La zonisamida es un derivado benzisoxazólico. Es un antiepiléptico que presenta una actividad débil de la anhidrasa carbónica *in vitro*. No está químicamente relacionada con otros antiepilépticos.

#### Mecanismo de acción

No está totalmente elucidado el mecanismo de acción de la zonisamida, pero parece actuar sobre los canales de calcio y de sodio sensibles al voltaje, por lo tanto, interrumpiendo la descarga sincronizada de las neuronas, reduciendo la expansión de las descargas convulsivas e interrumpiendo la posterior actividad epiléptica. La zonisamida tiene asimismo un efecto modulador en la inhibición neuronal mediada por GABA.

#### Efectos farmacodinámicos

Se ha evaluado la actividad anticonvulsivante de la zonisamida en varios modelos, en varias especies con crisis convulsivas inducidas o innatas, y parece que la zonisamida actúa como un antiepiléptico de amplio espectro en estos modelos. La zonisamida evita las electrocrisis máximas y limita la extensión de crisis, incluyendo la propagación de crisis desde la corteza hasta las estructuras subcorticales e inhibe la actividad del foco epileptogénico. Sin embargo, al contrario que la fenitoína y la carbamazepina, la zonisamida actúa preferentemente en las crisis que se originan en la corteza.

#### Eficacia clínica y seguridad

##### Monoterapia en crisis parciales, con o sin generalización secundaria

Se estableció la eficacia de la zonisamida como monoterapia en una comparación a doble ciego, de grupos paralelos y de no inferioridad, con la carbamazepina de liberación prolongada (LP) en 583 sujetos adultos con crisis parciales recién diagnosticadas con o sin crisis tonicoclónicas generalizadas secundarias. Los sujetos fueron aleatorizados a recibir tratamiento con carbamazepina y zonisamida durante un máximo de 24 meses en función de la respuesta. Se ajustó la dosis de los sujetos a la dosis inicial diana de 600 mg de carbamazepina o de 300 mg de zonisamida. Los sujetos que presentaron una crisis pasaron a la siguiente dosis diana, es decir, 800 mg de carbamazepina o 400 mg de zonisamida. Los sujetos que presentaron una crisis más pasaron a la dosis máxima diana de 1200 mg de carbamazepina o de 500 mg de zonisamida. Los sujetos que no presentaron ninguna crisis durante 26 semanas a un nivel de dosis diana continuaron recibiendo esa dosis durante otras 26 semanas.

En esta tabla se presentan los resultados principales de este estudio:

**Tabla 6 Resultados de eficacia del estudio 310 de monoterapia**

	Zonisamida	Carbamazepina	Dif.	IC <sub>95 %</sub>
n (Población ITT)	281	300		
<b>Seis meses sin crisis</b>				
Población PP*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 %; 3,1 %
Población ITT	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 %; 1,4 %
≤4 crisis durante el periodo basal de 3 meses	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 %; 3,7 %
>4 crisis durante el periodo basal de 3 meses	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 %; 5,6 %

	Zonisamida	Carbamazepina		
<b>Doce meses sin crisis</b>				
Población PP	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	- 17,2 %; 1,5 %
Población ITT	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	- 16,1 %; 0,7 %
≤4 crisis durante el periodo basal de 3 meses	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 %; 1,3 %
>4 crisis durante el periodo basal de 3 meses	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 %; 17,4 %
<b>Subtipo de crisis (6 meses sin crisis-población PP)</b>				
Todas parciales	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 %; 0,0 %
Parciales simples	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 %; 14,7 %
Parciales complejas	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 %; -5,9 %
Todas tonicoclónicas generalizadas	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 %; 6,0 %
Tonicoclonicas secundarias	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 %; 7,1 %
Tonicoclonicas generalizadas	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 %; 10,5 %

PP = Población por protocolo; ITT = Población por intención de tratar

\*Criterio de valoración principal

#### Tratamiento concomitante en el tratamiento de las crisis parciales, con o sin generalización secundaria en adultos

En adultos, se ha demostrado la eficacia de Zonegran en 4 estudios doble ciego controlados con placebo, de periodos de hasta 24 semanas, administrándose la dosis una o dos veces al día. Estos estudios demuestran que la reducción media en la frecuencia de crisis parciales está relacionada con la dosis de Zonegran con una eficacia sostenida con dosis de 300-500 mg al día.

#### Población pediátrica

#### Tratamiento concomitante en el tratamiento de las crisis convulsivas parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes pediátricos y adolescentes (de 6 años y mayores)

En pacientes pediátricos (de 6 años y mayores), se ha demostrado la eficacia de zonisamida en un estudio doble ciego, controlado con placebo, que incluyó a 207 sujetos con una duración del tratamiento de hasta 24 semanas. Se observó una reducción del 50 % o mayor en relación con los valores basales en la frecuencia de las crisis convulsivas durante el periodo de 12 semanas de dosis estables en el 50 % de los sujetos tratados con zonisamida y en el 31 % de los pacientes tratados con placebo.

Los problemas de seguridad específicos observados en los estudios de población pediátrica fueron: disminución del apetito y pérdida de peso, disminución de los niveles de bicarbonato, aumento del riesgo de cálculos renales y deshidratación. Todos estos efectos y en concreto la pérdida de peso pueden tener implicaciones perjudiciales en el crecimiento y desarrollo y pueden dar lugar a un deterioro general de la salud. En conjunto, los datos sobre los efectos en el crecimiento y desarrollo a largo plazo son limitados.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La zonisamida se absorbe casi por completo después de la administración oral, alcanzando generalmente las concentraciones máximas en plasma o suero entre 2 y 5 horas de la administración. Se cree que el metabolismo de primer paso es insignificante. Se calcula que la biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 100 %. La biodisponibilidad oral no se ve afectada por la ingesta de alimentos, aunque podrá retrasar las concentraciones máximas en suero y plasma.

Los valores de AUC y  $C_{\text{máx}}$  de la zonisamida aumentaron casi de forma lineal tras una sola dosis en el intervalo de dosis de 100-800 mg y después de dosis múltiples a lo largo del intervalo de dosis de 100-400 mg una vez al día. El aumento en estado estacionario fue ligeramente mayor del esperado en función de la dosis, probablemente debido a la fijación saturable de la zonisamida a los eritrocitos. El estado estacionario se alcanzó en 13 días. Se produce una acumulación ligeramente mayor de lo que se esperaba en relación con la administración de una sola dosis.

### Distribución

La zonisamida se fija en un 40-50 % a las proteínas plasmáticas humanas, y en los estudios *in vitro* se mostró que esta fijación no se vio afectada por la presencia de varios antiepilepticos (es decir, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y valproato sódico). El volumen de distribución aparente es de alrededor de 1,1-1,7 l/kg en adultos, lo que indica que la zonisamida se distribuye extensamente a los tejidos. Las proporciones de eritrocitos/plasma son de alrededor de 15 en concentraciones bajas y de alrededor de 3 en concentraciones más altas.

### Biotransformación

La zonisamida se metaboliza principalmente a través de la descomposición reductora del anillo benzisoxazólico del fármaco original por CYP3A4 para formar 2-sulfamoilacetilfenol (SMAP) y también por la N-acetilación. Además, el fármaco original y SMAP pueden someterse a glucuronidación. Los metabolitos, que no pudieron detectarse en el plasma, carecen de actividad anticonvulsivante. No hay indicios que indiquen que la zonisamida induzca su propio metabolismo.

### Eliminación

El aclaramiento aparente de la zonisamida en estado estacionario después de la administración oral es de alrededor de 0,70 l/h y la semivida de eliminación terminal es de alrededor de 60 horas en ausencia de inductores de CYP3A4. La semivida de eliminación fue independiente de la dosis y no se vio afectada por la administración repetida. La fluctuación en las concentraciones plasmáticas o séricas en un intervalo de administración es baja (<30 %). La vía principal de excreción de los metabolitos de la zonisamida y del fármaco sin alterar es a través de la orina. El aclaramiento renal de la zonisamida sin alterar es relativamente bajo (aproximadamente un 3,5 ml/min); alrededor del 15-30 % de la dosis se elimina sin alterar.

### Linealidad/No linealidad

La exposición a la zonisamida aumenta con el tiempo hasta alcanzar el estado estacionario a las 8 semanas aproximadamente. Cuando se compara el mismo nivel de dosis, los sujetos con mayor peso corporal total parecen tener menores concentraciones séricas en estado estacionario, pero este efecto parece ser relativamente modesto. La edad ( $\geq 12$  años) y el sexo, después del ajuste para los efectos del peso corporal, no tienen un efecto aparente en la exposición a la zonisamida en pacientes epilépticos durante la administración en estado estacionario. No hay necesidad de ajustar la dosis con ningún antiepileptico, incluidos los inductores de CYP3A4.

## Relación farmacocinética/farmacodinámica

La zonisamida disminuye la frecuencia promedio de las crisis convulsivas en 28 días y la disminución es proporcional (log-lineal) a la concentración promedio de zonisamida.

### *Grupos especiales de pacientes*

*Sujetos que presentan insuficiencia renal:* el aclaramiento renal de dosis únicas de zonisamida estaba positivamente correlacionado con el aclaramiento de la creatinina. El AUC en plasma de la zonisamida aumentó en un 35 % en sujetos que presentan un aclaramiento de la creatinina <20 ml/min (ver asimismo la sección 4.2.).

*Pacientes que presentan insuficiencia hepática:* no se ha estudiado adecuadamente la farmacocinética de la zonisamida en pacientes que presentan insuficiencia hepática.

*Pacientes de edad avanzada:* no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética entre jóvenes (edades comprendidas entre 21-40 años) y pacientes de edad avanzada (65-75 años).

*Niños y adolescentes (5-18 años):* los datos limitados indican que la farmacocinética en niños y adolescentes que recibieron dosis para alcanzar el estado estacionario de 1, 7 o 12 mg/kg al día, en dosis divididas, es similar a la observada en adultos, después del ajuste en relación con el peso corporal.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los hallazgos no observados en estudios clínicos, pero sí en perros con niveles de exposición similares a los del uso clínico, fueron cambios en el hígado (agrandamiento, decoloración a marrón oscuro, agrandamiento leve de los hepatocitos con cuerpos lamelares concéntricos en el citoplasma y vacuolación citoplásrica) asociados con el aumento del metabolismo.

La zonisamida no fue genotóxica y carece de potencial carcinogénico.

La zonisamida provocó anomalías en el desarrollo de los ratones, ratas y perros, y fue embriofetal en monos, cuando se administró durante el periodo de organogénesis con una dosis de zonisamida y unos niveles en plasma materno similares o inferiores a los niveles terapéuticos en seres humanos.

En un estudio de toxicidad oral con dosis repetidas en ratas jóvenes, con niveles de exposición similares a los observados en pacientes pediátricos con la dosis máxima recomendada, se observaron disminución del peso corporal y cambios en los parámetros de histopatología renal y de patología clínica y cambios en el comportamiento. Los cambios en los parámetros de histopatología renal y de patología clínica se consideraron que estaban relacionados con la inhibición de la anhidrasa carbónica a consecuencia de la zonisamida. Los efectos a este nivel de dosis fueron reversibles durante el periodo de recuperación. A un nivel de dosis más alto (niveles de exposición sistémica 2-3 veces más elevados que la exposición terapéutica), los efectos histopatológicos renales fueron más graves y solo parcialmente reversibles. La mayoría de los efectos adversos observados en las ratas jóvenes fueron similares a los observados en los estudios de toxicidad con dosis repetidas de zonisamida en ratas adultas, aunque gotas hialinas en los túbulos renales e hiperplasia transicional se observaron únicamente en el estudio en ratas jóvenes. A este nivel de dosis más alto, las ratas jóvenes mostraron una disminución en los parámetros de crecimiento, aprendizaje y desarrollo. Se consideró que estos efectos estaban probablemente relacionados con la disminución del peso corporal y los efectos farmacológicos exagerados de la zonisamida a la dosis máxima tolerada.

En ratas, se observó una disminución del número de cuerpos lúteos y de lugares de implantación a niveles de exposición equivalentes a la dosis terapéutica máxima en humanos; se observaron ciclos estrales irregulares y una disminución en el número de fetos vivos a niveles de exposición tres veces mayores.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de las cápsulas

Celulosa microcristalina  
Aceite vegetal hidrogenado (de soja)  
Laurilsulfato sódico

#### Cubierta de las cápsulas

Gelatina  
Dióxido de titanio (E171)  
Rojo allura AC (E129)  
Amarillo anaranjado S (E110)  
Goma laca  
Propilenglicol  
Hidróxido de potasio  
Óxido de hierro negro (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blísters de PVC/PVDC/aluminio, envases de 28, 56, 84, 98 y 196 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Amdipharm Limited  
Unit 17, Northwood House,  
Northwood Crescent, Northwood,  
Dublin 9, D09 V504,  
Irlanda

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 10/marzo/2005  
Fecha de la última renovación: 21/diciembre/2009

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

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

<El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.>

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

**A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zonegran 25 mg cápsulas duras  
zonisamida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene 25 mg de zonisamida

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Aceite vegetal hidrogenado (de soja)

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 cápsulas duras  
28 cápsulas duras  
56 cápsulas duras  
84 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Amdipharm Limited  
Unit 17, Northwood House,  
Northwood Crescent, Northwood,  
Dublin 9, D09 V504,  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Zonegran 25 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:

SN:

NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**Envase blíster**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zonegran 25 mg cápsulas duras  
zonisamida

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Amdipharm

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zonegran 50 mg cápsulas duras  
zonisamida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene 50 mg de zonisamida

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Aceite vegetal hidrogenado (de soja)

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 cápsulas duras  
28 cápsulas duras  
56 cápsulas duras  
84 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Amdipharm Limited  
Unit 17, Northwood House,  
Northwood Crescent, Northwood,  
Dublin 9, D09 V504,  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Zonegran 50 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:

NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS****Envase blíster****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zonegran 50 mg cápsulas duras  
zonisamida

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Amdipharm

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zonegran 100 mg cápsulas duras  
zonisamida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene 100 mg de zonisamida

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Además contiene aceite vegetal hidrogenado (de soja), amarillo anaranjado S (E110) y rojo allura AC (E129). Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

28 cápsulas duras  
56 cápsulas duras  
84 cápsulas duras  
98 cápsulas duras  
196 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Amdipharm Limited  
Unit 17, Northwood House,  
Northwood Crescent, Northwood,  
Dublin 9, D09 V504,  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Zonegran 100 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:

SN:

NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS****Envase blíster****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zonegran 100 mg cápsulas duras  
zonisamida

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Amdipharm

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el usuario**

### **Zonegran 25 mg, 50 mg y 100 mg cápsulas duras (zonisamida)**

Llea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Zonegran y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zonegran
3. Cómo tomar Zonegran
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zonegran
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Zonegran y para qué se utiliza**

Zonegran contiene el principio activo zonisamida, y se utiliza como antiepiléptico.

Zonegran se utiliza para tratar las crisis convulsivas que afectan a una parte del cerebro (crisis parcial), que puede o no ir seguida de una crisis convulsiva que afecta a todo el cerebro (generalización secundaria).

Zonegran puede utilizarse:

- Por sí solo para tratar las crisis convulsivas en adultos.
- Con otros antiepilépticos para tratar las crisis convulsivas en adultos, adolescentes y niños de 6 años y mayores.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zonegran**

##### **No tome Zonegran:**

- si es alérgico a la zonisamida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si es alérgico a otras sulfonamidas, por ejemplo: antibióticos de sulfonamida, diuréticos de tiazida y antidiabéticos de sulfonilurea;
- si es alérgico al cacahuete o a la soja, no utilice este medicamento.

##### **Advertencias y precauciones**

Zonegran pertenece a un grupo de medicamentos (sulfonamidas) que pueden producir reacciones alérgicas graves, exantemas graves y trastornos de la sangre, que muy rara vez pueden causar la muerte (ver sección 4. Posibles efectos adversos).

**Se dan casos de exantemas graves asociados con la terapia con Zonegran, incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson.**

El uso de Zonegran puede originar niveles altos de amonio en sangre, lo que podría cambiar la función cerebral, en especial si también está tomando otros medicamentos que pueden aumentar los niveles de amonio (p. ej., valproato), si padece un trastorno genético por el que se genera demasiado amonio en

el organismo (trastorno del ciclo de la urea), o si padece trastornos hepáticos. Informe a su médico de inmediato si se encuentra somnoliento o confundido de manera atípica.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Zonegran:

- si es menor de 12 años, ya que puede tener más riesgo de presentar *disminución de la sudoración, insolación, neumonía y problemas hepáticos*. No se recomienda el uso de Zonegran en menores de 6 años.
- si presenta edad avanzada, ya que puede ser necesario ajustar la dosis de Zonegran, y puede tener más posibilidades de desarrollar una reacción alérgica, exantema grave, hinchazón de piernas y pies y picor al tomar Zonegran (ver sección 4. Posibles efectos adversos).
- si padece problemas hepáticos, ya que podrá ser necesario ajustar la dosis de Zonegran.
- si padece problemas oculares tales como glaucoma.
- si padece problemas renales, ya que podrá ser necesario ajustar la dosis de Zonegran.
- si ha padecido previamente cálculos renales, ya que puede correr un mayor riesgo de tener más cálculos renales. **Reduzca el riesgo de tener cálculos renales bebiendo suficiente agua.**
- si vive en un lugar o va de vacaciones a un lugar donde hace calor. Zonegran puede hacer que sude menos, lo que puede resultar en que su temperatura corporal aumente. **Reduczca el riesgo de alcanzar un exceso de temperatura bebiendo suficiente agua y manteniéndose fresco.**
- si está bajo de peso o ha perdido mucho peso, ya que Zonegran puede hacer que adelgace más. Informe a su médico, ya que podrá ser necesario controlarlo.
- si está embarazada o podría quedarse embarazada (para obtener más información, ver sección "Embarazo, lactancia y fertilidad").

Si alguna de estas afirmaciones es aplicable en usted, informe a su médico antes de tomar Zonegran.

### Niños y adolescentes

Consulte a su médico sobre los siguientes riesgos:

#### Prevención del calor excesivo y de la deshidratación en niños

Zonegran puede provocar que su hijo sude menos o presente un calor excesivo; lo que puede producirle daños cerebrales y la muerte si no se trata. Los niños son el grupo de población más vulnerable, especialmente en días calurosos.

Mientras su hijo esté tomando Zonegran:

- debe mantenerle fresco, especialmente en días calurosos;
- su hijo debe evitar el ejercicio extenuante, especialmente cuando haga calor;
- dele de beber una gran cantidad de agua fría;
- su hijo no debe tomar estos medicamentos: inhibidores de la anhidrasa carbónica (p. ej., topiramato y acetazolamida) y anticolinérgicos (p. ej., clomipramina, hidroxicina, difenhidramina, haloperidol, imipramina y oxibutinina).

Si la piel de su hijo está muy caliente con poca o ninguna sudoración, el niño se siente confuso o presenta calambres musculares, o su latido cardiaco o respiración van rápidos.

- Lleve el niño a un lugar fresco y a la sombra;
- Pase una esponja con agua fresca (no fría) por la piel del niño;
- Dele agua fría al niño;
- Solicite asistencia médica urgente.

- Peso: debe controlar mensualmente el peso de su hijo y acudir al médico lo antes posible si no gana el peso suficiente. Zonegran no está recomendado en niños que están bajos de peso o con poco apetito, y debe utilizarse con precaución en niños con un peso inferior a 20 kg.
- Aumento del nivel de ácido en la sangre y cálculos en el riñón: reduzca estos riesgos asegurándose de que su hijo beba suficiente agua y no tome ningún otro medicamento que pueda causar cálculos

en el riñón (ver Otros medicamentos). Su médico controlará los niveles de bicarbonato en sangre de su hijo y los riñones (ver también la sección 4).

No administre este medicamento a niños menores de 6 años ya que no se sabe si los posibles beneficios son mayores que los riesgos en este grupo de edad.

#### **Otros medicamentos y Zonegran**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

- Zonegran debe utilizarse con precaución en adultos si se toma con medicamentos que pueden producir cálculos renales, como el topiramato o la acetazolamida. En niños no se recomienda esta combinación.
- Zonegran podría aumentar posiblemente los niveles en sangre de medicamentos como la digoxina y la quinidina, y por lo tanto puede ser necesario reducir la dosis de estos.
- Otros medicamentos como la fenitoína, carbamazepina, fenobarbitona y rifampicina pueden disminuir los niveles en sangre de Zonegran, lo que podría requerir un ajuste de la dosis de Zonegran.

#### **Toma de Zonegran con alimentos y bebidas**

Zonegran puede tomarse con o sin alimentos.

#### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con Zonegran y hasta un mes después de dejar Zonegran.

Si tiene la intención de quedarse embarazada, hable con su médico antes de dejar los anticonceptivos y antes de quedarse embarazada sobre la posibilidad de cambiar a otros tratamientos adecuados. Si está o cree que puede estar embarazada, informe a su médico inmediatamente. No debe suspender el tratamiento sin consultar con su médico.

Solo deberá tomar Zonegran durante el embarazo si el médico así lo indica. La investigación demuestra un mayor riesgo de defectos de nacimiento en los niños de las mujeres que toman antiepilepticos. Se desconoce el riesgo de defectos de nacimiento o trastornos del desarrollo neurológico (problemas en el desarrollo cerebral) para su hijo después de tomar Zonegran durante su embarazo. Un estudio demostró que los niños cuyas madres utilizaron zonisamida durante el embarazo eran más pequeños de lo esperado para su edad al nacer, en comparación con los niños cuyas madres fueron tratadas con lamotrigina en monoterapia. Asegúrese de que le informen detalladamente sobre los riesgos y beneficios de utilizar zonisamida para la epilepsia durante el embarazo.

No dé el pecho mientras tome Zonegran ni durante un mes después de dejar de tomar Zonegran.

No hay datos clínicos sobre los efectos de la zonisamida en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales han mostrado cambios en los parámetros de fertilidad.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Zonegran puede afectar a la concentración, capacidad de reaccionar/responder, y puede hacer que sienta somnolencia, especialmente al comienzo del tratamiento o después de aumentar la dosis. Si Zonegran le afecta de esta manera, tenga especial cuidado cuando conduzca o utilice máquinas.

#### **Información importante sobre algunos de los componentes de Zonegran**

##### **Zonegran contiene amarillo anaranjado S (E110) y rojo allura AC (E129)**

Zonegran 100 mg cápsulas duras contienen un colorante amarillo llamado amarillo anaranjado S (E110) y un colorante rojo llamado rojo allura AC (E129), que pueden provocar reacciones de tipo alérgico.

Zonegran contiene aceite de soja. No utilice el medicamento si es Vd. alérgico al cacahuete o a la soja.

### **3. Cómo tomar Zonegran**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

#### **La dosis recomendada en adultos**

##### **Si toma Zonegran solo:**

- La dosis inicial es 100 mg una vez al día.
- Se puede aumentar hasta en 100 mg en intervalos de dos semanas.
- La dosis recomendada es 300 mg una vez al día.

##### **Si toma Zonegran con otros antiepilepticos:**

- La dosis inicial es 50 mg al día divididos en dos dosis iguales de 25 mg.
- Se puede aumentar hasta en 100 mg en intervalos de una a dos semanas.
- La dosis diaria recomendada es entre 300 mg y 500 mg.
- Algunas personas responden a dosis inferiores. La dosis podría aumentarse de forma más lenta si experimenta efectos adversos, tiene edad avanzada o si padece problemas renales o hepáticos.

##### **Uso en niños (de 6 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) que pesen al menos 20 kg:**

- La dosis inicial es 1 mg por kg de peso corporal una vez al día.
- Se puede aumentar en 1 mg por kg de peso corporal en intervalos de una a dos semanas.
- La dosis diaria recomendada es entre 6 mg y 8 mg por kg para un niño con un peso corporal de hasta 55 kg o entre 300 mg y 500 mg para un niño con un peso corporal superior a 55 kg (la dosis que sea menor) una vez al día.

*Ejemplo: un niño que pese 25 kg debe tomar 25 mg una vez al día durante la primera semana, y a continuación se debe aumentar la dosis diaria en 25 mg al inicio de cada semana hasta alcanzar la dosis diaria de 150 a 200 mg.*

Si estima que la acción de Zonegran es demasiado fuerte o débil, comuníqueselo a su médico o farmacéutico.

- Las cápsulas de Zonegran deben tragarse enteras con agua.
- No mastique las cápsulas.
- Zonegran puede tomarse una vez o dos veces al día, conforme a las instrucciones de su médico.
- Si toma Zonegran dos veces al día, tome la mitad de la dosis diaria por la mañana y la otra mitad por la noche.

##### **Si toma más Zonegran del que debe**

Si ha tomado más Zonegran del que debe, comuníqueselo inmediatamente a la persona que le cuida (familiar o amigo), a su médico o farmacéutico, o póngase en contacto con el servicio de urgencias del hospital más cercano y lleve el medicamento con usted. Podría sentirse adormilado y podría perder el conocimiento. También podrá sentir ganas de vomitar, tener dolor de estómago, espasmos musculares, movimiento de ojos, sentir que se desmaya, tener un latido cardiaco lento y disminución del ritmo respiratorio y de la función renal. No intente conducir.

##### **Si olvidó tomar Zonegran**

- Si olvidó tomar una dosis, no se preocupe; tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

##### **Si interrumpe el tratamiento con Zonegran**

- Zonegran está destinado a tomarse como medicamento a largo plazo. No reduzca la dosis ni deje de tomar el medicamento a menos que se lo indique el médico.
- Si el médico le aconseja que deje el tratamiento, reducirá paulatinamente la dosis a fin de disminuir el riesgo de sufrir más crisis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Zonegran pertenece a un grupo de medicamentos (sulfonamidas) que pueden producir reacciones alérgicas graves, exantemas graves y trastornos de la sangre, que muy rara vez pueden causar la muerte.

##### **Póngase en contacto inmediatamente con su médico si:**

- tiene dificultad respiratoria, hinchazón de cara, labios o lengua o exantema grave ya que estos síntomas pueden indicar que está teniendo una reacción alérgica grave.
- tiene signos de calentamiento excesivo: temperatura corporal alta con poca o ninguna sudoración, latido cardíaco y respiración rápidos, calambres musculares y confusión.
- ha tenido pensamientos de autolesionarse o de suicidarse. Un número pequeño de personas que recibían tratamiento con antiepilepticos tales como Zonegran ha tenido pensamientos de autolesionarse o de suicidarse.
- tiene dolor muscular o se encuentra débil, ya que esto puede ser un signo de desintegración muscular anormal que puede dar lugar a problemas renales.
- tiene un dolor repentino en la espalda o en el estómago, le duele al orinar o aprecia sangre en la orina, ya que esto puede ser un signo de cálculos renales.
- presenta problemas visuales tales como dolor de ojos o visión borrosa mientras toma Zonegran.

##### **Póngase en contacto lo antes posible con su médico si:**

- padece exantema sin explicar, ya que puede convertirse en un exantema más grave o descamación cutánea.
- se siente especialmente cansado o febril, tiene dolor de garganta, las glándulas inflamadas u observa que le salen hematomas con más facilidad, ya que esto puede significar que tiene un trastorno de la sangre.
- tiene signos de aumento de los niveles de ácido en la sangre: dolores de cabeza, somnolencia, dificultad respiratoria y pérdida de apetito. Puede ser necesario el control o tratamiento médico.

Su médico puede decidir que debe dejar de tomar Zonegran.

Los efectos adversos de Zonegran comunicados con mayor frecuencia son todos de carácter leve. Ocurren durante el primer mes de tratamiento y a menudo disminuyen al continuar el tratamiento. En niños de 6 a 17 años, los efectos adversos fueron coherentes con los descritos a continuación, salvo las siguientes excepciones: neumonía, deshidratación, disminución de la sudoración (frecuente) y enzimas hepáticas anómalas (poco frecuente).

##### **Efectos adversos muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- agitación, irritabilidad, confusión, depresión
- mala coordinación muscular, mareos, mala memoria, somnolencia, visión doble
- pérdida de apetito, disminución de los niveles de bicarbonato (sustancia que evita que la sangre se vuelva ácida) en sangre

##### **Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- dificultad para dormir, pensamientos extraños o poco habituales, sensación de ansiedad o inestabilidad afectiva.
- pensamiento lento, pérdida de concentración, anomalías en el habla, sensación anormal en la piel (hormigueo), temblor, movimiento involuntario de los ojos.
- cálculos renales.

- exantemas, picor, reacciones alérgicas, fiebre, cansancio, síntomas pseudogripales, caída del cabello.
- equimosis (un pequeño hematoma causado por la sangre procedente de un vaso sanguíneo roto de la piel).
- pérdida de peso.
- náuseas, indigestión, dolores de estómago, diarrea (vientre suelto), estreñimiento.
- hinchazón de piernas y pies.

**Efectos adversos poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- furia, agresividad, pensamientos suicidas, intento de suicidio.
- vómitos.
- inflamación de la vesícula biliar o cálculos biliares.
- cálculos urinarios.
- infección/inflamación pulmonar, infecciones en las vías urinarias.
- niveles bajos de potasio en sangre y crisis/ataques convulsivos.

**Efectos adversos muy raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- alucinaciones, pérdida de memoria, coma, síndrome neuroléptico maligno (incapacidad de moverse, sudores, fiebre, incontinencia), estado epiléptico (convulsiones prolongadas o repetidas).
- trastornos respiratorios, dificultad respiratoria, inflamación de los pulmones.
- inflamación del páncreas (dolor intenso de estómago o de espalda)
- problemas hepáticos, insuficiencia renal, aumento de los niveles de creatinina (un producto de desecho que normalmente los riñones deberían eliminar) en sangre.
- exantemas graves o descamación cutánea (al mismo tiempo puede encontrarse mal y tener fiebre).
- desintegración muscular anormal (puede tener dolor o debilidad muscular) que puede dar lugar a problemas renales.
- glándulas inflamadas, trastornos de la sangre (reducción en el número de células de la sangre, lo que puede hacer que sea más probable que tenga infecciones y que esté pálido, se sienta cansado y febril, y le salgan hematomas con más facilidad).
- disminución de la sudoración, temperatura corporal excesiva.
- glaucoma, que es un bloqueo del drenaje del líquido del ojo que produce un aumento de la presión interna del ojo. Pueden ocurrir dolor de ojos, visión borrosa o disminución de la visión y pueden ser signos de glaucoma.

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Zonegran

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en la caja después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

No utilice este medicamento si observa cualquier signo de deterioro en las cápsulas, blíster o caja, o algún signo visible de deterioro en el medicamento. Devuelva el envase a su farmacéutico.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Zonegran

El principio activo en Zonegran es zonisamida.

Zonegran 25 mg cápsulas duras contiene 25 mg de zonisamida. Zonegran 50 mg cápsulas duras contiene 50 mg de zonisamida. Zonegran 100 mg cápsulas duras contiene 100 mg de zonisamida.

- Los demás componentes presentes en el contenido de la cápsula son: celulosa microcristalina, aceite vegetal hidrogenado (de soja) y laurilsulfato sódico.
- La cubierta de la cápsula contiene: gelatina, dióxido de titanio (E171), goma laca, propilenglicol, hidróxido de potasio, óxido de hierro negro (E172). Además, la cubierta de la cápsula de 100 mg contiene amarillo anaranjado S (E110) y rojo allura (E129).

**Ver en la sección 2 información importante sobre los componentes: amarillo anaranjado S (E110), rojo allura (E129) y aceite vegetal hidrogenado (de soja).**

### Aspecto del producto y contenido del envase

- Zonegran 25 mg cápsulas duras tiene un cuerpo blanco opaco y una cápsula de cierre de color blanco opaco y llevan impreso "ZONEGRAN 25" en negro.
- Zonegran 50 mg cápsulas duras tiene un cuerpo blanco opaco y una cápsula de cierre de color gris opaco y llevan impreso "ZONEGRAN 50" en negro.
- Zonegran 100 mg cápsulas duras tiene un cuerpo blanco opaco y una cápsula de cierre de color rojo opaco y llevan impreso "ZONEGRAN 100" en negro.

Las cápsulas Zonegran se envasan en blísters que a su vez se envasan en cajas que contienen:

- 25 mg: 14, 28, 56 y 84 cápsulas
- 50 mg: 14, 28, 56 y 84 cápsulas
- 100 mg: 28, 56, 84, 98 y 196 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización

Amdipharm Limited  
Unit 17, Northwood House,  
Northwood Crescent, Northwood,  
Dublin 9, D09 V504,  
Irlanda  
e-mail: medicalinformation@advanzpharma.com

### Responsable de la fabricación

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

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

38070, FRANCIA

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Amdipharm Limited  
harmaceutical S.A.  
Τηλ: +44 (0) 208 588 9131

**España**

Advanz Pharma Spain S.L.U.  
Tel: +34 900 834 889

**France**

CENTRE SPECIALITES  
PHARMACEUTIQUES  
Tél: 01.47.04.80.46

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

Amdipharm Limited  
Tel: +39 02 600 630 37

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Amdipharm Limited  
+44 (0) 208 588 9131

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.