FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zonisamida Aristo 25 mg cápsulas duras EFG
Zonisamida Aristo 50 mg cápsulas duras EFG
Zonisamida Aristo 100 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Zonisamida Aristo 25 mg cápsulas duras EFG
Cada cápsula dura contiene 25 mg de zonisamida.

Zonisamida Aristo 50 mg cápsulas duras EFG
Cada cápsula dura contiene 50 mg de zonisamida.

Zonisamida Aristo 100 mg cápsulas duras EFG
Cada cápsula dura contiene 100 mg de zonisamida.

Excipiente (s) con efecto conocido

Zonisamida Aristo 100 mg cápsulas duras EFG, contiene 0.0487 mg de colorane Rojo Ponceau 4 R (E124)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Zonisamida Aristo 25 mg cápsulas duras EFG
Cápsulas de gelatina dura con tapa opaca blanca y cuerpo blanco opaco, lleno de gránulos de color blanco a blanquecino. Tamaño 4 (14,3 mm).

Zonisamida Aristo 50 mg cápsulas duras EFG
Cápsulas de gelatina dura con tapa opaca gris y cuerpo blanco opaco, lleno de gránulos de color blanco a blanquecino. Tamaño 3 (15,7 mm).

Zonisamida Aristo 100 mg cápsulas duras EFG
Cápsulas de gelatina dura con tapa opaca roja y cuerpo blanco opaco, lleno de gránulos de color blanco a blanquecino. Tamaño 1 (19,4 mm).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Zonisamida Aristo 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

Posología - Adultos

Aumento de la dosis y mantenimiento
Zonisamida 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 zonisamida, 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 antiepilépticos (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 zonisamida en poblaciones especiales de pacientes

Población pediátrica (6 años y mayores)

Aumento de la dosis y mantenimiento

Zonisamida 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[a]**	**Pacientes con un peso >55 kg**
	1 mg/kg/día (una vez al día)	Aumentar a **intervalos semanales** 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 **intervalos de dos semanas** 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 zonisamida 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 Zonisamida Aristo comercialmente disponibles. Por lo tanto, en estos casos se recomienda redondear, hacia arriba o hacia abajo, la dosis total de zonisamida a la dosis más próxima disponible que se pueda obtener con las concentraciones de las cápsulas de Zonisamida Aristo comercialmente disponibles (25 mg, 50 mg y 100 mg).

Retirada
Cuando vaya a interrumpirse el tratamiento con zonisamida, 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 zonisamida en estos pacientes. Los médicos prescriptores deberán asimismo tener en cuenta el perfil de seguridad de zonisamida (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 zonisamida 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 zonisamida.

Forma de administración

Zonisamida cápsulas duras son para uso por vía oral.

Efecto de los alimentos

Zonisamida 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.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Exantema sin explicar

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

Hay que considerar la interrupción de zonisamida 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 zonisamida, con mayor precaución en el caso de los pacientes que reciban antiepilépticos concomitantes que podrían inducir de forma independiente exantemas cutáneos.

Crisis convulsivas al retirar el medicamento

Conforme a la práctica clínica actual, la interrupción de zonisamida 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 antiepilépticos concomitantes una vez logrado el control de las crisis con zonisamida en el caso de terapia concomitante, a fin de llegar a la monoterapia con zonisamida. Por lo tanto, la retirada de los antiepilépticos concomitantes debe realizarse con precaución.

Reacciones a las sulfonamidas

Zonisamida 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 incio del tratamiento. El tratamiento incluye la suspensión de zonisamida lo antes posible según el criterio del médico responsable, y la adopción de las medidas pertinenetes 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 antiepilépticos en varias indicaciones. Un metanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con medicamentos antiepilépticos 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 zonisamida.

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 zonisamida. 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 zonisamida 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 zonisamida (discontinuación gradual o reducción de la dosis terapéutica) ya que se puede desarrollar osteopenia.

Si se decide que el paciente siga tomando zonisamida 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.

Zonisamida 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 zonisamida 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 zonisamida 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 zonisamida e iniciar el tratamiento apropiado.

Rabdomiólisis
En pacientes que toman zonisamida 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 zonisamida e iniciar el tratamiento apropiado.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con zonisamida y durante un mes después de interrumpir el tratamiento (ver sección 4.6). Zonisamida 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 zonisamida en el feto, y se deben comentar con el paciente los riesgos en relación con los beneficios antes de iniciar el tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con zonisamida 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 zonisamida 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 zonisamida.
Los médicos que traten a pacientes que toman zonisamida 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

Zonisamida 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 zonisamida. 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

Zonisamida 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 zonisamida:
- 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 cardiaco 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 periodos 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 zonisamida.

En pacientes pediátricos zonisamida 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 antiepilépticos se ha asociado a un desenlace mortal (ver sección 4.8). No se recomienda utilizar zonisamida 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 zonisamida.

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.

Zonisamida 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 zonisamida.

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 zonisamida.

Cognición
En pacientes afectados por epilepsia, el deterioro cognitivo se ha asociado a la patología subyacente y/o a la administración de antiepilépticos. 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.

Zonisamida 100 mg contiene colorante Rojo Ponceau 4 R (E124), que puede causar reacciones alérgicas.Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetil salicílico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

<u>Efecto de zonisamida en las enzimas del citocromo P450</u>

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 zonisamida 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*.

<u>Potencial de zonisamida para afectar a otros medicamentos</u>

Antiepilépticos

En pacientes epilépticos, la administración en estado estacionario con zonisamida 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 zonisamida no afectó a las concentraciones séricas del etinilestradiol ni de la noretisterona en un anticonceptivo oral combinado.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica
Zonisamida 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).

Zonisamida 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 CI_{50} de 267 µmol/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).

Posibles interacciones con otros medicamentos que afecten a Zonisamida

En estudios clínicos, la coadministración de lamotrigina no tuvo ningún efecto aparente en la farmacocinética de la zonisamida. La combinación de zonisamida 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 zonisamida 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 antiepilépticos concomitantes que inducen CYP3A4, y podrá ser necesario ajustar la dosis de zonisamida. La rifampicina es un potente inductor de CYP3A4. Si es necesaria la coadministración, se deberá monitorizar estrechamente al paciente y ajustar la dosis de zonisamida 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 zonisamida 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 zonisamida y durante un mes después de interrumpir el tratamiento.

Zonisamida 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 zonisamida 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 antiepilépticos, 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 antiepiléptico. Los efectos notificados con más frecuencia son labio hendido, malformaciones cardiovasculares y defectos del tubo neural. La terapia con varios medicamentos antiepilépticos puede asociarse a un riesgo de malformaciones congénitas mayor que con la monoterapia.

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de zonisamida 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 con lamotrigina en monoterapia.

Zonisamida 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 zonisamida 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 zonisamida. 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 Zonisamida.

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 zonisamida a más de 1.200 pacientes en estudios clínicos; más de 400 de estos recibieron zonisamida 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 zonisamida 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 zonisamida 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 zonisamida 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**
Infecciones e infestaciones			Neumonía Infección en las vías urinarias	

Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Equimosis		Agranulocitosis Anemia aplásica Leucocitosis Leucopenia Linfadenopatía Pancitopenia Trombocitopenia

Sistema de clasificación de órganos (terminología de MedDRA)	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Muy raras**
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibi-lidad		Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		Hipopotase-mia	Acidosis metabólica Acidosis tubular renal
Trastornos psiquiátricos	Agitación Irritabilidad Estado de confusión Depresión	Inestabilidad afectiva Ansiedad Insomnio Trastorno psicótico	Furia Agresividad Pensamientos suicidas Intento de suicidio	Alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Ataxia Mareos Trastorno de la memoria Somnolencia	Bradifrenia Trastorno de la atención Nistagmo Parestesia Trastorno del habla Temblor	Convulsión	Amnesia Coma Convulsión de gran mal Síndrome miasténico Síndrome neuroléptico maligno Estado epiléptico
Trastornos oculares	Diplopía			Glaucoma de ángulo cerrado Dolor ocular Miopía Visión borrosa Disminución de la agudeza visual
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Disnea Neumonía por aspiración Trastorno respiratorio Neumonitis por hipersensibilidad

Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal Estreñimiento Diarrea Dispepsia Náuseas	Vómitos	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares			Colecistitis Colelitiasis	Lesión hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema Prurito Alopecia		Anhidrosis Eritema multiforme Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios		Nefrolitiasis	Cálculos urinarios	Hidronefrosis Insuficiencia renal Anomalía en orina

Sistema de clasificación de órganos (terminología de MedDRA)	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Muy raras**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga Enfermedad pseudogripal Pirexia Edema periférico		
Exploraciones complementarias	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
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				Insolación

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

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**
Infecciones e infestaciones			Infección en las vías urinarias Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito	Hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos		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**
Trastornos del sistema nervioso		Ataxia Mareos Trastorno de la memoria Somnolencia Bradifrenia Trastorno de la atención Parestesia	Nistagmo Trastorno del habla Temblor Convulsión
Trastornos oculares		Diplopía	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Trastorno respiratorio
Trastornos gastrointestinales		Estreñimiento Diarrea Dispepsia Náuseas Vómitos	Dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares			Colecistitis aguda
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema	Prurito Equimosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga Pirexia Irritabilidad	
Exploraciones complementarias	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 las 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 delSistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

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, mioclono, coma, bradicardia, insuficiencia renal, hipotensión y depresión respiratoria. Aproximadamente 31 horas después de que un paciente tomara una sobredosis de zonisamida 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 zonisamida. 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) **Seis meses sin crisis**	281	300	Dif.	$IC_{95\%}$
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**		
Doce meses sin crisis				
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 %
Subtipo de crisis (6 meses sin crisis-población PP)				
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 zonisamida 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 Zonisamida 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 $C_{máx}$ 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.

Metabolismo o 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 (≥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.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

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 citoplásmica) 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 embrioletal 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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
Hidroxiestearato de macrogolglicerol

Cubierta de las cápsula

Zonisamida Aristo 25 mg cápsulas duras EFG
Gelatina
Dióxido de titanio (E171)

Zonisamida Aristo 50 mg cápsulas duras EFG
Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro negro (E172)

Zonisamida Aristo 100 mg cápsulas duras EFG
Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Colorante Ponceau 4 R (E124)
Amarillo de quinoleína (E104)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

30 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Zonisamida Aristo 25 mg cápsulas duras EFG
Blísters de PVC/PVDC/aluminio, envases con 14 y 28 cápsulas duras.

Zonisamida Aristo 50 mg cápsulas duras EFG
Blísters de PVC/PVDC/aluminio, envases con 14, 28 y 56 cápsulas duras.

Zonisamida Aristo 100 mg cápsulas duras EFG
Blísters de PVC/PVDC/aluminio, envases con 28, 56 y 98 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Strabe 8-10
13435 Berlín. Alemania.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81617 - Zonisamida Aristo 25 mg cápsulas duras EFG
81619 - Zonisamida Aristo 50 mg cápsulas duras EFG
81618 - Zonisamida Aristo 100 mg cápsulas duras EFG

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

Febrero 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2023

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios