

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 25 mg de zonisamida  
Cada cápsula dura contiene 50 mg de zonisamida  
Cada cápsula dura contiene 100 mg de zonisamida

[Para 100 mg]

Excipiente(s) con efecto conocido:

Amarillo anaranjado (E110): 0,005 mg/cápsula, rojo allura (E129): 0,14 mg/cápsula.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

**Cápsula de 25 mg:** cápsulas de gelatina dura de color blanco-blanco opaco, de tamaño n.º 4, marcadas con tinta negra con “I” en la tapa y “22” en el cuerpo, que contienen polvo de color blanco a blanquecino. El tamaño de la cápsula es de aproximadamente 14,40 mm ± 0,4 mm.

**Cápsula de 50 mg:** cápsulas de gelatina dura de color gris-blanco opaco, de tamaño n.º 3, marcadas con tinta negra con “I” en la tapa y “21” en el cuerpo, que contienen polvo de color blanco a blanquecino. El tamaño de la cápsula es de aproximadamente 15,80 mm ± 0,4 mm.

**Cápsula de 100 mg:** cápsulas de gelatina dura de color rojo-blanco opaco, de tamaño n.º 1, marcadas con tinta negra con “I” en la tapa y “20” en el cuerpo, que contienen polvo de color blanco a blanquecino. El tamaño de la cápsula es de aproximadamente 19,30 mm ± 0,4 mm.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Zonisamida Warren 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

### *Aumento de la dosis y mantenimiento*

Zonisamida Warren 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 Warren, 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  |
|---|------------------------------------|-------------------------------------|--|--|
|   | Semanas 1 + 2                      | Semanas 3 + 4                       | Semanas 5 + 6  |  |
| <b>Monoterapia</b> –<br>Pacientes adultos recién diagnosticados                 | 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).<br>Si se requiere una dosis más alta: aumentar en intervalos de dos semanas en aumentos de 100 mg hasta un máximo de 500 mg. |
| <b>Tratamiento concomitante</b><br>- con inductores de CYP3A4 (ver sección 4.5) | Semana 1                           | Semana 2                            | Semanas 5 a 10   | 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                | Semanas 1 + 2                      | Semanas 3 + 4                       | Semanas 5 a 10   | 300 a 500 mg al día (una vez al día o dos dosis divididas).<br>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 Warren en poblaciones especiales de pacientes

#### *Población pediátrica (6 años y mayores)*

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

Zonisamida Warren 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  |                                      |
|---|---------------------------------|--|--|--------------------------------------|
|   | Semana 1                        | Semanas 2 a 8  | Pacientes con un peso de 20 a 55 kg <sup>a</sup>                           | Pacientes con un peso > 55 kg        |
| Tratamiento concomitante<br>- con inductores de CYP3A4<br>(ver sección 4.5) | 1 mg/kg/día<br>(una vez al día) | Aumentar a intervalos semanales en aumentos de 1 mg/kg | 6 a 8 mg/kg/día<br>(una vez al día)  | 300 a 500 mg/día<br>(una vez al día) |
|   | - sin inductores de CYP3A4      | Semanas 1 + 2<br>1 mg/kg/día<br>(una vez al día)       | Semanas ≥ 3<br>Aumentar a intervalos de dos semanas en aumentos de 1 mg/kg | 6 a 8 mg/kg/día<br>(una vez al día)  |

**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.

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de Zonisamida Warren 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 Warren comercialmente disponibles. Por lo tanto, en estos casos se recomienda redondear, hacia arriba o hacia abajo, la dosis total de Zonisamida Warren a la dosis más próxima disponible que se pueda obtener con las concentraciones de las cápsulas de Zonisamida Warren comercialmente disponibles (25 mg, 50 mg y 100 mg).

*Retirada*

Cuando vaya a interrumpirse el tratamiento con Zonisamida Warren, 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 Warren en estos pacientes. Los médicos prescriptores deberán asimismo tener en cuenta el perfil de seguridad de Zonisamida Warren (ver sección 4.8).

#### Pacientes con insuficiencia renal

Habrà 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 Warren de forma más lenta. Dado 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 Warren.

#### Forma de administración

Las cápsulas duras de Zonisamida Warren son para uso por vía oral.

#### Efecto de los alimentos

Zonisamida Warren 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 explicación

**Se dan casos de exantemas graves asociados con la terapia con zonisamida, incluidos 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 durante el tratamiento con zonisamida, con mayor precaución en el caso de los pacientes que reciban antiepilépticos concomitantes que pudieran inducir exantemas cutáneos de forma independiente.

##### 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 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 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, se debe controlar a los pacientes para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y se debe 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 con el tratamiento con zonisamida. Esta acidosis metabólica se produce por la pérdida de bicarbonato a nivel renal debido al efecto inhibitorio 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 séricos 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.

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, incluidos los niveles de creatina-fosfoquinasa 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). Los médicos que traten a pacientes que toman zonisamida deberán asegurarse de que utilicen anticonceptivos 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 puede producir 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 la muerte si no se trata. Los niños son el grupo de población más vulnerable, especialmente en días calurosos.

Mientras el niño esté 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 (como clomipramina, hidroxizina, 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 deben 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 con 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, se debe controlar el peso de los niños, dada la posible gravedad de pérdida de peso en esta población. Se debe considerar un aporte complementario dietético o aumentar la ingesta de alimentos si el paciente no aumenta de 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-glutamilttransferasa (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 con la patología subyacente y/o 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.

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Las cápsulas de Zonisamida Warren 100 mg contienen un color amarillo denominado amarillo anaranjado (E110) y un color rojo llamado rojo allura AC (E129), que pueden provocar reacciones alérgicas. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetil salicílico.

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

### Efecto de zonisamida 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 zonisamida afecte 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 zonisamida para afectar a otros medicamentos

#### *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 ni el valproato sódico.

#### *Anticonceptivos orales*

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

#### *Inhibidores de la anhidrasa carbónica*

Zonisamida debe utilizarse con precaución en pacientes adultos que reciban inhibidores de la anhidrasa carbónica concomitantemente, tales como topiramato acetazolamida, ya que no existe información suficiente 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 IC<sub>50</sub> 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-acetiltransferasas y la conjugación con el ácido glucurónico; por lo tanto, las sustancias que puedan inducir o inhibir estas enzimas podrían afectar la farmacocinética de 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.

#### Embarazo

Los datos relativos al uso de zonisamida en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Zonisamida no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario, en la opinión del médico, y solo si se considera que el posible beneficio justifica el riesgo para el feto. En pacientes que planeen quedarse embarazadas, deberá revisarse la necesidad del tratamiento antiepiléptico. Si se receta zonisamida, se recomienda una monitorización cuidadosa.

Las mujeres en edad fértil deben recibir asesoramiento especializado a fin de considerar el tratamiento óptimo durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben recibir asesoramiento especializado sobre los posibles efectos de zonisamida en el feto y los riesgos en relación con los beneficios deben hablarse con la paciente antes de iniciar el tratamiento. El riesgo de defectos de nacimiento incrementa de 2 a 3 veces en los recién nacidos de las madres tratadas con un antiepiléptico. Los efectos notificados con más frecuencia son labio leporino, malformaciones cardiovasculares y defectos del tubo neural. La terapia con varios antiepilépticos puede asociarse con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia.

No se debe interrumpir de forma repentina la terapia con antiepilépticos, ya que esto podría dar lugar a crisis convulsivas irruptivas, que podrían tener consecuencias graves tanto para la madre como para el niño.

#### Lactancia

La zonisamida se excreta en la leche humana; 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. Dado que el tiempo de retención de 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 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 1200 pacientes en estudios clínicos; más de 400 de estos recibieron zonisamida durante al menos 1 año. Además, se ha llevado a cabo una farmacovigilancia poscomercialización 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 zonisamida con 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

A continuación se indican las reacciones adversas asociadas con zonisamida que se obtuvieron de los estudios clínicos y de la farmacovigilancia poscomercialización. Las frecuencias se indican según el siguiente esquema:

|                        |  |
|------------------------|--|
| Muy frecuentes         | $\geq 1/10$  |
| Frecuentes             | $\geq 1/100$ a $< 1/10$                              |
| Poco frecuentes        | $\geq 1/1000$ a $< 1/100$                            |
| Raras                  | $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$                        |
| Muy raras              | $< 1/10\ 000$  |
| Frecuencia no conocida | no puede estimarse a partir de los datos disponibles |

**Tabla 4. Reacciones adversas asociadas con zonisamida que se obtuvieron de los estudios clínicos de uso concomitante y de la farmacovigilancia poscomercialización**

| Sistema de clasificación de | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Muy raras |
|-----------------------------|----------------|------------|-----------------|-----------|
|-----------------------------|----------------|------------|-----------------|-----------|

|  |  |   |   |  |
|--|--|---|---|--|
| <b>órganos</b><br>(terminología de MedDRA)             |  |   |   |  |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                     |  |   | Neumonía<br>Infección en el tracto urinario                       |  |
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> |  | Equimosis   |   | Agranulocitosis<br>Anemia aplásica<br>Leucocitosis<br>Leucopenia<br>Linfadenopatía<br>Pancitopenia<br>Trombocitopenia  |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>             |  | Hipersensibilidad   |   | Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos<br>Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos    |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>    | Anorexia   |   | Hipopotasemia   | Acidosis metabólica<br>Acidosis tubular renal  |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                        | Agitación<br>Irritabilidad<br>Estado de confusión<br>Depresión | Inestabilidad afectiva<br>Ansiedad<br>Insomnio<br>Trastorno psicótico                               | Furia<br>Agresión<br>Pensamientos suicidas<br>Intento de suicidio | Alucinación  |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                 | Ataxia<br>Mareos<br>Trastorno de la memoria<br>Somnolencia     | Bradifrenia<br>Trastorno de la atención<br>Nistagmo<br>Parestesia<br>Trastorno del habla<br>Temblor | Convulsión  | Amnesia<br>Coma<br>Convulsión de gran mal<br>Síndrome miasténico<br>Síndrome neuroléptico maligno<br>Estado epiléptico |
| <b>Trastornos oculares</b>                             | Diplopía   |   |   | Glaucoma de ángulo cerrado<br>Dolor ocular<br>Miopía<br>Visión borrosa<br>Disminución de la agudeza visual             |
| <b>Trastornos</b>                                      |  |   |   | Disnea   |

|  |                             |   |                              |  |
|--|-----------------------------|---|------------------------------|--|
| <b>respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>                                |                             |   |                              | Neumonía por aspiración<br>Trastorno respiratorio<br>Neumonitis por hipersensibilidad  |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>   |                             | Dolor abdominal<br>Estreñimiento<br>Diarrea<br>Dispepsia<br>Náuseas | Vómitos                      | Pancreatitis   |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>   |                             |   | Colecistitis<br>Colelitiasis | Lesión hepatocelular   |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                           |                             | Erupción<br>Prurito<br>Alopecia                                     |                              | Anhidrosis<br>Eritema multiforme<br>Síndrome de Stevens-Johnson<br>Necrólisis epidérmica tóxica  |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>                  |                             |   |                              | Rabdomiólisis  |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>  |                             | Nefrolitiasis   | Cálculos urinarios           | Hidronefrosis<br>Insuficiencia renal<br>Anomalía en orina  |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>       |                             | Fatiga<br>Enfermedad pseudogripal<br>Pirexia<br>Edema periférico    |                              |  |
| <b>Exploraciones complementarias</b>   | Disminución del bicarbonato | Pérdida de peso   |                              | Aumento de creatina-fosfocinasa en sangre<br>Aumento de creatinina en sangre<br>Aumento de urea en sangre<br>Anomalías en las pruebas de la función hepática |
| <b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos</b> |                             |   |                              | Insolación   |

|                     |  |  |  |  |
|---------------------|--|--|--|--|
| <b>terapéuticos</b> |  |  |  |  |
|---------------------|--|--|--|--|

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

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

| <b>Sistema de clasificación de órganos</b><br>(terminología de MedDRA†) | <b>Muy frecuentes</b> | <b>Frecuentes</b>   | <b>Poco frecuentes</b>  |
|---|-----------------------|---|---|
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                                      |                       |   | Infección en el tracto urinario<br>Neumonía   |
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>                  |                       |   | Leucopenia<br>Trombocitopenia   |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>                     |                       | Disminución del apetito   | Hipopotasemia   |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>   |                       | Agitación<br>Depresión<br>Insomnio<br>Cambios de estado de ánimo<br>Ansiedad  | Estado de confusión<br>Psicosis aguda<br>Agresión<br>Pensamientos suicidas<br>Alucinaciones |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                                  |                       | Ataxia<br>Mareos<br>Trastorno de la memoria<br>Somnolencia<br>Bradifrenia<br>Trastorno de la atención<br>Parestesia | Nistagmo<br>Trastorno del habla<br>Temblor<br>Convulsión                                    |
| <b>Trastornos oculares</b>  |                       | Diplopía  |   |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>              |                       |   | Trastorno respiratorio  |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                                    |                       | Estreñimiento<br>Diarrea<br>Dispepsia<br>Náuseas<br>Vómitos   | Dolor abdominal   |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>  |                       |   | Colecistitis aguda  |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                    |                       | Exantema  | Prurito<br>Equimosis  |
| <b>Trastornos generales y</b>   |                       | Fatiga  |   |

|   |                             |  |                                |
|---|-----------------------------|--|--------------------------------|
| <b>alteraciones en el lugar de administración</b> |                             | Pirexia<br>Irritabilidad   |                                |
| <b>Exploraciones complementarias</b>              | Disminución del bicarbonato | Pérdida de peso<br>Aumento de creatinina - fosfocinasa en sangre<br>Aumento de alanina-aminotransferasa<br>Aumento de aspartato-aminotransferasa | Anomalia en 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 las siguientes reacciones adversas con mayor frecuencia que la población general: 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 con 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 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 la emesis o el lavado gástrico se realizaron con rapidez. 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 los cuidados complementarios generales, incluida la monitorización frecuente de las constantes vitales y la observación estrecha. La zonisamida presenta una semivida de eliminación larga, así que sus efectos podrán ser persistentes. Si bien el tratamiento de la sobredosis no se ha estudiado formalmente, 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

El mecanismo de acción de zonisamida no está totalmente elucidado, pero parece actuar sobre los canales de calcio y de sodio sensibles al voltaje; por lo tanto, interrumpe la descarga sincronizada de las neuronas, y así reduce la expansión de las descargas convulsivas e interrumpe 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 actúa como un antiepiléptico de amplio espectro en estos modelos. La zonisamida evita las electrocrisis máximas y limita la extensión de crisis, incluida 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       |                    |
|--|------------|---------------|---------|--------------------|
|  |            |               | Dif.    | IC <sub>95</sub> % |
| n (Población ITT)  | 281        | 300           |         |                    |
| Seis meses sin crisis                                      |            |               | 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 período basal de 3 meses             | 71,7 %     | 75,7 %        | -4,0%   | -11,7 % ; 3,7 %    |
| > 4 crisis durante el período 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 período basal de 3 meses             | 57,4 %     | 64,7 %        | -7,2 %  | -15,7 % ; 1,3 %    |
| > 4 crisis durante el período 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 zonisamida 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 zonisamida con una eficacia sostenida con dosis de 300-500 mg al día.

### Población pediátrica

#### Tratamiento concomitante en el tratamiento de las crisis 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, Y ALCANZA 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 que la prevista en relación con la administración de una dosis única.

### **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 DE FARMACOCINÉTICA/FARMACODINAMIA**

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**

**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 (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 y 40 años) y pacientes de edad avanzada (edades entre 65 y 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 ratones, ratas y perros, y fue embrioletal en monos, cuando se administró durante el período 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, cambios en los parámetros de histopatología renal y de patología clínica y cambios en el comportamiento. Se consideró que los cambios en los parámetros de histopatología renal y de patología clínica 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 período 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 la cápsula

Celulosa microcristalina  
Aceite vegetal hidrogenado  
Laurilsulfato sódico  
Sílice coloidal anhidro

#### Cubierta de la cápsula (cápsula dura de 25 mg)

Gelatina  
Agua

Dióxido de titanio (E171)

Cubierta de la cápsula (cápsula dura de 50 mg)

Gelatina

Agua

Óxido de hierro negro (E172)

Dióxido de titanio (E171)

Cubierta de la cápsula (cápsula dura de 100 mg)

Gelatina

Agua

Dióxido de titanio (E171)

Amarillo anaranjado (E110)

Rojo allura (E129)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

3 años

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

25 mg y 50 mg: envase en blíster de PVC claro/PVdC/aluminio de 14, 28, 56, 84 y 98 cápsulas duras

100 mg: envase en blíster de PVC claro/PVdC/aluminio de 14, 28, 56, 84, 98 y 196 cápsulas duras

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

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**

WARREN GENERICS s.r.o.

U Staré tvrže 285/21

196 00 Praha 9

República Checa

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

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

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

Abril 2017