

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Zonisamida Mylan 25 mg cápsulas duras EFG

Cada cápsula dura contiene 25 mg de zonisamida.

Zonisamida Mylan 50 mg cápsulas duras EFG

Cada cápsula dura contiene 50 mg de zonisamida.

Zonisamida Mylan 100 mg cápsulas duras EFG

Cada cápsula dura contiene 100 mg de zonisamida.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Zonisamida Mylan 25 mg cápsulas duras EFG

Un cuerpo blanco opaco y una cápsula de cierre de color blanco opaco con “Z 25” impreso en negro y que contiene un polvo blanco/casi blanco. Cada cápsula dura tiene 14,4 mm de longitud aproximadamente.

Zonisamida Mylan 50 mg cápsulas duras EFG

Un cuerpo blanco opaco y una cápsula de cierre de color blanco opaco, con “Z 50” impreso en rojo y que contiene un polvo blanco/casi blanco. Cada cápsula dura tiene 15,8 mm de longitud aproximadamente.

Zonisamida Mylan 100 mg cápsulas duras EFG

Un cuerpo blanco opaco y una cápsula de cierre de color blanco opaco, con “Z 100” impreso en negro y que contiene un polvo blanco/casi blanco. Cada cápsula dura tiene 19,3 mm de longitud aproximadamente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zonisamida Mylan está indicado como:

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología - Adultos

Aumento de la dosis y mantenimiento

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

Recomendaciones posológicas generales de Zonisamida Mylan en poblaciones especiales de pacientes

Población pediátrica (6 años y mayores)

Aumento de la dosis y mantenimiento

Zonisamida Mylan 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 ^a	Pacientes con un peso >55 kg
Tratamiento concomitante - con inductores de CYP3A4 (ver sección 4.5)	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)
	Semana 1 + 2 1 mg/kg/día (una vez al día)	Semanas ≥3 Aumentar a intervalos de dos semanas 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)

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 la 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 alcanzar con precisión la dosis calculada con las concentraciones comercialmente disponibles de cápsulas de zonisamida. Por tanto, en estos casos se recomienda redondear hacia arriba o hacia abajo la dosis total de zonisamida hasta la dosis más cercana disponible que se puede alcanzar con las concentraciones comercialmente disponibles de cápsulas de zonisamida (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).

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 Mylan 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.

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 podrá ser necesario un ajuste más lento de Zonisamida Mylan.

Forma de administración

Zonisamida Mylan cápsulas duras son para uso por vía oral.

Efecto de los alimentos

Zonisamida Mylan 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 la sulfonamida

La 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 de ángulo cerrado secundario

En pacientes adultos y pediátricos que reciben zonisamida, se ha notificado un síndrome que consiste en miopía aguda asociada a un glaucoma de ángulo cerrado secundario. Entre los síntomas, se incluye el inicio repentino de dolor ocular o de deterioro de la agudeza visual. Entre los signos oftalmológicos, se pueden incluir miopía, cámara anterior poco profunda e hiperemia ocular (enrojecimiento) y aumento de la presión intraocular. Este síndrome podría estar asociado a un derrame supraciliar, que daría lugar a un desplazamiento anterior del cristalino y del iris y que causaría un glaucoma de ángulo cerrado secundario. Los síntomas podrían presentarse horas o semanas después de haber iniciado el tratamiento. El tratamiento de este acontecimiento consiste en, a criterio del médico tratante, suspender lo más rápido posible la administración de la zonisamida y tomar medidas adecuadas para reducir la presión intraocular. La presión intraocular elevada por cualquier causa, si no se trata, puede dejar graves secuelas, incluida la pérdida definitiva de la vista. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes de trastornos oculares debidos a la zonisamida.

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 la 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 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 postautorización. 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 severos. Las enfermedades o los tratamientos que desencadenan acidosis (tales como la enfermedad renal, los trastornos respiratorios severos, 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.

La 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 severos, 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 el caso 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 iniciarse el tratamiento apropiado.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil tienen que emplear métodos anticonceptivos eficaces mientras dure 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 deben recibir asesoramiento especializado sobre los posibles efectos de Zonisamida en el feto, y se deben comentar con la paciente los riesgos en relación con los beneficios antes de iniciar el tratamiento. Las mujeres que tengan previsto un embarazo deben acudir a sus especialistas para reevaluar el tratamiento con zonisamida y considerar otras opciones terapéuticas. Los médicos que tratan 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

La 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

La 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 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 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 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 la 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 sobre 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.

La 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 la zonisamida.

Insuficiencia hepática

Se han producido aumentos de los parámetros hepatobiliares tales como alanina-aminotransferasa (AT), 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 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.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de la 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 la 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*.

Potencial de la 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 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

La 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).

La 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 IC₅₀ 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 la 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 añade 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 que emplear métodos anticonceptivos eficaces mientras dure el tratamiento con zonisamida y durante un mes después de interrumpir el tratamiento.

Zonisamida no debe utilizarse 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. Las mujeres que tengan previsto un embarazo deben acudir a sus especialistas para reevaluar el tratamiento con zonisamida y considerar otras opciones terapéuticas.

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 defecto 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 a la utilización de zonisamida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

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

La 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 tomar una decisión sobre la interrupción de la alimentación o la interrupción / abstención de la terapia 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 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 postcomercialización extensa con zonisamida en Japón desde 1989 y en EE. UU. desde el 2000.

Debe tenerse en cuenta que la 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 la 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	$\geq 1/10$
Frecuentes	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raras	$\geq 1/10.000$ 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 la 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 el tracto urinario	
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		Hipersensibilidad		Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		Hipocaliemia	Acidosis metabólica Acidosis tubular renal
Trastornos psiquiátricos	Agitación Irritabilidad Estado de confusión Depresión	Inestabilidad afectiva Ansiedad Insomnio Trastorno psicótico	Furia Agresión Pensamientos suicidas Intento de suicidio	Alucinación
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 Agudeza visual disminuida
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 hepato biliares			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

Sistema de clasificación de órganos (terminología de MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios		Nefrolitiasis	Cálculos urinarios	Hidronefrosis Insuficiencia renal Anomalía en orina
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-fosfoquinasa en sangre Aumento de la alanina-aminotransferasa Aumento de la aspartato-aminotransferasa	Anomalía en la analítica de orina

† MedDRA versión 13.1

Información adicional sobre poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada

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

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

Población pediátrica

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

Síntomas

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, mioclonos, 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 microgramos/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 inhibición débil de la anhidrasa carbónica *in vitro*. No está químicamente relacionada con otros antiepilépticos.

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia clínica y seguridad

Monoterapia en crisis parciales, con o sin generalización secundaria

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

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

Tabla 6. Resultados de eficacia del estudio 310 de monoterapia

	Zonisamida	Carbamazepina		
n (Población ITT)	281	300		
Seis meses sin crisis			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%
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%

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

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

Linealidad/No linealidad

La exposición a la zonisamida aumenta con el tiempo hasta alcanzar el estado estacionario a las 8 semanas aproximadamente. Cuando se compara el mismo nivel de dosis, los sujetos con mayor peso corporal total parecen tener menores concentraciones séricas en estado estacionario, pero este efecto parece ser relativamente modesto. La edad (≥ 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(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(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

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.).

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 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

Zonisamida Mylan 25 mg y 100 mg cápsulas duras EFG

Contenido de las cápsulas

Celulosa microcristalina

Laurilsulfato sódico

Aceite vegetal hidrogenado

Cubierta de las cápsulas

Dióxido de titanio (E171)

Gelatina

Tinta de impresión

Goma laca

Óxido de hierro negro (E172)

Hidroxido de potasio

Zonisamida Mylan 50 mg cápsulas duras EFG

Contenido de las cápsulas

Celulosa microcristalina

Laurilsulfato sódico

Aceite vegetal hidrogenado

Cubierta de las cápsulas

Dióxido de titanio (E171)

Gelatina

Tinta de impresión

Goma laca

Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

36 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Zonisamida Mylan 25 mg y 50 mg cápsulas duras EFG

Blísters de PVC/PVdC/aluminio en envases de 14, 28 y 56 cápsulas.

Blísters unidos perforados de PVC/PVdC/aluminio en envases de 14x1 cápsulas.

Zonisamida Mylan 100 mg cápsulas duras EFG

Blísters de PVC/PVdC/aluminio en envases de 28, 56, 98 y 196 cápsulas.

Blísters unidos perforados de PVC/PVdC/aluminio en envases de 56x1 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zonisamida Mylan 25 mg cápsulas duras

EU/1/16/1093/001
EU/1/16/1093/002
EU/1/16/1093/003
EU/1/16/1093/004

Zonisamida Mylan 50 mg cápsulas duras

EU/1/16/1093/005
EU/1/16/1093/006
EU/1/16/1093/007
EU/1/16/1093/008

Zonisamida Mylan 100 mg cápsulas duras

EU/1/16/1093/009
EU/1/16/1093/010
EU/1/16/1093/011
EU/1/16/1093/012
EU/1/16/1093/013

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

Fecha de la primera autorización: 31/marzo/2016
Fecha de la última renovación: 01/diciembre/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

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

A FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

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

Noucor Health, S.A.
Av. Camí Reial, 51-57
ES-08184 – Palau-solità i Plegamans
Barcelona
España

B CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

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

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

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zonisamida Mylan 25 mg cápsulas duras EFG.
zonisamida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 25 mg de zonisamida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsulas duras

Blísters:

14 cápsulas duras

28 cápsulas duras

56 cápsulas duras

Blísters unidos:

14x1 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1093/001
EU/1/16/1093/002
EU/1/16/1093/003
EU/1/16/1093/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Zonisamida Mylan 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN

NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Envase blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zonisamida Mylan 25 mg cápsulas duras EFG
zonisamida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zonisamida Mylan 50 mg cápsulas duras EFG.
zonisamida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 50 mg de zonisamida

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsulas duras

Blísters:

14 cápsulas duras

28 cápsulas duras

56 cápsulas duras

Blísters unidosis:

14x1 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1093/005
EU/1/16/1093/006
EU/1/16/1093/007
EU/1/16/1093/008

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Zonisamida Mylan 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN

NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE SE INCLUYE EN BLÍSTERS O TIRAS

ENVASE BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zonisamida Mylan 50 mg cápsulas duras EFG
zonisamida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zonisamida Mylan 100 mg cápsulas duras EFG.
zonisamida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 100 mg de zonisamida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsulas duras

Blísters:

28 cápsulas duras

56 cápsulas duras

98 cápsulas duras

196 cápsulas duras

Blísters unidos:

56x1 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1093/009
EU/1/16/1093/010
EU/1/16/1093/011
EU/1/16/1093/012
EU/1/16/1093/013

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Zonisamida Mylan 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SNNN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

ENVASE BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zonisamida Mylan 100 mg cápsulas duras EFG
zonisamida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Zonisamida Mylan 25 mg cápsulas duras EFG
Zonisamida Mylan 50 mg cápsulas duras EFG
Zonisamida Mylan 100 mg cápsulas duras EFG
zonisamida

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

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

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es Zonisamida Mylan y para qué se utiliza

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

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

Zonisamida Mylan puede utilizarse:

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zonisamida Mylan

No tome Zonisamida Mylan:

- si es alérgico a la zonisamida o a cualquiera de los componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6),
- si es alérgico a otras sulfonamidas, por ejemplo: antibióticos de sulfonamida, diuréticos de tiazida y antidiabéticos de sulfonilurea.

Advertencias y precauciones

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

Un número pequeño de personas que recibían tratamiento con antiepilépticos tales como zonisamida ha tenido pensamientos de autolesionarse o de suicidarse. Si usted tiene estos pensamientos en algún momento, contacte inmediatamente con su médico.

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

El uso de Zonisamida Mylan puede originar niveles altos de amonio en sangre, lo que podría cambiar la función cerebral, en especial si también está tomando otros medicamentos que pueden aumentar los niveles de amonio (p. ej., valproato), si padece un trastorno genético por el que se genera demasiado amonio en el organismo (trastorno del ciclo de la urea), o si padece trastornos hepáticos. Informe a su médico de inmediato si se encuentra somnoliento o confundido de manera atípica.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Zonisamida Mylan:

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

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

Niños y adolescentes

Consulte a su médico sobre los siguientes riesgos:

Prevención del calor excesivo y de la deshidratación en niños

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

Mientras su hijo esté tomando Zonisamida Mylan:

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

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

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

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

- Peso: debe controlar mensualmente el peso de su hijo y acudir al médico lo antes posible si no gana el peso suficiente. Zonisamida Mylan no está recomendado en niños que están bajos de peso o con poco apetito, y debe utilizarse con precaución en niños con un peso inferior a 20 kg.
- Aumento del nivel de ácido en la sangre y cálculos en el riñón: reduzca estos riesgos asegurándose de que su hijo beba suficiente agua y no tome ningún medicamento que pueda causar cálculos en el riñón (ver Otros medicamentos). Su médico controlará los niveles de bicarbonato en sangre de su hijo y los riñones (ver también la sección 4).

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

Uso de Zonisamida Mylan con otros medicamentos

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

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

Toma de Zonisamida Mylan con alimentos y bebidas

Zonisamida Mylan puede tomarse con o sin alimentos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si usted es una mujer en edad fértil, tiene que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con Zonisamida Mylan y durante un mes después de dejar de tomar Zonisamida Mylan.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No debe suspender el tratamiento sin consultarlo con su médico.

Solo debe tomar Zonisamida Mylan durante el embarazo si el médico así lo indica. La investigación demuestra un mayor riesgo de defectos de nacimiento en los niños de las mujeres que toman antiepilépticos.

Un estudio demostró que los niños cuyas madres utilizaron zonisamida durante el embarazo eran más pequeños de lo esperado para su edad al nacer, en comparación con los niños cuyas madres fueron tratadas con lamotrigina en monoterapia. Asegúrese de que le informen detalladamente sobre los riesgos y beneficios de utilizar zonisamida para la epilepsia durante el embarazo.

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

No se dispone de datos clínicos sobre el efecto de zonisamida en la fertilidad humana. Los estudios en animales han mostrado cambios en los parámetros de fertilidad.

Conducción y uso de máquinas

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

Zonisamida Mylan contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Zonisamida Mylan

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

La dosis recomendada en adultos

Si toma Zonisamida Mylan solo:

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

Si toma Zonisamida Mylan con otros antiepilépticos:

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

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

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

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

Si estima que la acción de Zonisamida Mylan es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

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

Si toma más Zonisamida Mylan del que debe

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

Si olvidó tomar Zonisamida Mylan

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

Si interrumpe el tratamiento con Zonisamida Mylan

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

Póngase en contacto inmediatamente con su médico si:

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

Póngase en contacto lo antes posible con su médico si:

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

Su médico puede decidir que debe dejar de tomar Zonisamida Mylan.

Los efectos adversos de Zonisamida Mylan comunicados con mayor frecuencia son todos de carácter leve. Ocurren durante el primer mes de tratamiento y a menudo disminuyen al continuar el tratamiento. En niños de 6 a 17 años, los efectos adversos fueron coherentes con los descritos a continuación, salvo las siguientes excepciones: neumonía, deshidratación, disminución de la sudoración (frecuente) y enzimas hepáticas anómalas (poco frecuente), otitis media (inflamación e infección del oído medio), dolor de garganta, sinusitis e infección de las vías respiratorias, tos, epistaxis, rinorrea, dolor abdominal, vómitos, erupción cutánea, eccema y fiebre.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

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

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- dificultad para dormir, pensamientos extraños o poco habituales, sensación de ansiedad o inestabilidad afectiva.
- pensamiento lento, pérdida de concentración, anomalías en el habla, sensación anormal en la piel (hormigueo), temblor, movimiento involuntario de los ojos.
- cálculos renales.
- exantemas, picor, reacciones alérgicas, fiebre, cansancio, síntomas pseudogripales, caída del cabello.
- equimosis (un pequeño hematoma causado por la sangre procedente de un vaso sanguíneo roto de la piel).
- pérdida de peso, náuseas, indigestión, dolores de estómago, diarrea (vientre suelto), estreñimiento.
- hinchazón de piernas y pies.
- vómitos
- cambios de humor
- aumento de los niveles de creatinina en sangre (la creatinina es un producto de desecho que normalmente los riñones deben eliminar)
- aumento de los niveles de enzimas hepáticas en sangre.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- furia, agresión, pensamientos suicidas, intento de suicidio.
- inflamación de la vesícula biliar o cálculos biliares.
- cálculos urinarios.
- infección/inflamación pulmonar, infecciones en el tracto urinario.
- niveles bajos de potasio en sangre y crisis/ataques.
- Trastornos respiratorios
- Alucinaciones
- Anomalías en el análisis de orina.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- pérdida de memoria, coma, síndrome neuroléptico maligno (incapacidad de moverse, sudores, fiebre, incontinencia), estado epiléptico (convulsiones prolongadas o repetidas).
- dificultad respiratoria, inflamación de los pulmones.
- inflamación del páncreas (dolor severo de estómago o de espalda)
- problemas hepáticos, insuficiencia renal
- exantemas severos o descamación cutánea (al mismo tiempo puede encontrarse mal y tener fiebre).
- desintegración muscular anormal (puede tener dolor o debilidad muscular) que puede dar lugar a problemas renales.
- glándulas inflamadas, trastornos de la sangre (reducción en el número de células de la sangre, lo que puede hacer que sea más probable que tenga infecciones y que esté pálido, se sienta cansado y febril, y le salgan hematomas con más facilidad).
- disminución de la sudoración, temperatura corporal excesiva.
- problemas con la orina
- aumento de los niveles de creatina-fosfocinasa en sangre o urea que se puede ver en los análisis de sangre
- resultados anormales en las pruebas de función hepática.
- glaucoma, que es un bloqueo del líquido del ojo que causa un aumento en la presión de este. Pueden producirse dolor ocular, visión borrosa o disminución de la visión y pueden ser signos de glaucoma.

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Zonisamida Mylan

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

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zonisamida Mylan

Zonisamida 25 mg cápsulas duras EFG:

El principio activo es zonisamida. Cada cápsula contiene 25 mg de zonisamida.

Los demás componentes son:

- contenido de la cápsula: celulosa microcristalina, aceite vegetal hidrogenado y laurilsulfato sódico.
- cubierta de la cápsula: gelatina y dióxido de titanio (E171)
- tinta de impresión: goma laca, óxido de hierro negro (E172) e hidróxido de potasio.

Zonisamida 50 mg cápsulas duras EFG:

El principio activo es zonisamida. Cada cápsula contiene 50 mg de zonisamida.

Los demás componentes son:

- contenido de las cápsulas: celulosa microcristalina, aceite vegetal hidrogenado y laurilsulfato sódico
- cubierta de las cápsulas: gelatina y dióxido de titanio (E171)
- tinta de impresión: goma laca y óxido de hierro rojo (E172)

Zonisamida 100 mg cápsulas duras EFG:

El principio activo es zonisamida. Cada cápsula contiene 100 mg de zonisamida.

Los demás componentes son: laca Shellac, óxido de hierro negro (E172) e hidróxido de potasio.

- contenido de las cápsulas: celulosa microcristalina, aceite vegetal hidrogenado y laurilsulfato sódico
- cubierta de las cápsulas: gelatina y dióxido de titanio (E171)
- tinta de impresión: goma laca, óxido de hierro negro (E172) e hidróxido de potasio.

Aspecto de Zonidamida Mylan y contenido del envase

Las cápsulas duras de zonisamida Mylan 25 mg tienen un cuerpo blanco y una cápsula de cierre de color blanco, con “Z 25” impreso en negro y contienen un polvo blanco/casi blanco.

Las cápsulas duras de zonisamida Mylan 50 mg tienen un cuerpo blanco y una cápsula de cierre de color blanco, con “Z 50” impreso en rojo y contienen un polvo blanco/casi blanco.

Las cápsulas duras de zonisamida Mylan 100 mg tienen un cuerpo blanco y una cápsula de cierre de color blanco, con “Z 100” impreso en negro y contienen un polvo blanco/casi blanco.

Zonisamida Mylan 25 mg y 50 mg están disponibles en envases con blísters de 14, 28 y 56 cápsulas y envases con blísters perforados unidos de 14 x 1 cápsulas.

Zonisamida Mylan 100 mg está disponible en envases con blísters de 28, 56, 98 y 196 cápsulas y envases de blísters perforados unidos de 56 x 1 cápsulas.

Puede que solamente estén disponibles algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

Responsable de la fabricación

Noucor Health, S.A.
Av. Camí Reial, 51-57
08184 Palau-solità i Plegamans – Barcelona
España

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: + 370 205 1288

България

Майлан ЕООД

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl

Тел: + 359 2 44 55 400

Česká republika

Viartis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viartis ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EIE
Τηλ: + 30 210 993 6410

España

Viartis Pharmaceuticals S.L.U.
Tel: + 34 93 37 86 400

France

Viartis Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: + 353 (1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: + 354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: + 371 676 055 80

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 33 299 7080

Norge

Viartis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: + 43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 26

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viartis Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viartis OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viartis AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: + 353 18711600

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA

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