

ESTEVE

En el tratamiento de la epilepsia focal

# PUEDES AYUDAR A TUS PACIENTES A MANTENER SU EQUILIBRIO



ZONEGRAN®  
ZONISAMIDA  
MONOTERAPIA / 1 VEZ AL DÍA¹



**Zonegran®: única monoterapia de una sola dosis diaria que ofrece un nivel “A” de evidencia en eficacia y efectividad demostrada según la ILAE²**

ILAE = International League Against Epilepsy

**+ Cuando prescriba Zonegran® indique el nombre de la marca y así garantizará la continuidad del tratamiento en sus pacientes**

Los profesionales sanitarios deben notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada al uso de Zonegran® al Sistema Español de Farmacovigilancia, a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia Correspondiente, mediante el sistema de Tarjeta Amarilla. Estas notificaciones también podrán realizarse online en la página web de la AEMPS a través del siguiente enlace: <https://www.notificaram.es/>. Adicionalmente, también pueden ser notificadas a Eisai Farmacéutica, S.A. llamando al 91 455 94 55 o a través del correo electrónico [informacionmedica\\_esp@eisai.net](mailto:informacionmedica_esp@eisai.net).

ESTEVE  
Sistema nervioso  
central



Comprometidos  
con la epilepsia



**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Zonegran 25 mg cápsulas duras. Zonegran 50 mg cápsulas duras. Zonegran 100 mg cápsulas duras. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula dura contiene 25, 50 o 100 mg de zonisamida. Cápsulas duras de 25 mg: Excipiente con efecto conocido: Cada cápsula dura contiene 0,75 mg de aceite vegetal hidrogenado (de soja). Cápsulas duras de 50 mg: Excipiente con efecto conocido: Cada cápsula dura contiene 1,5 mg de aceite vegetal hidrogenado (de soja). Cápsulas duras de 100 mg: Excipientes: 0,002 mg de amarillo anaranjado S (E110) y 0,147 mg de rojo allura AC (E129). Excipiente con efecto conocido: Cada cápsula dura contiene 3 mg de aceite vegetal hidrogenado (de soja). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsulas duras. Un cuerpo blanco opaco y una cápsula de cierre de color blanco opaco impreso con un logotipo y "ZONEGRAN 25", "ZONEGRAN 50" o "ZONEGRAN 100" en negro. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas:** Zonegran está indicado como: • monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales, con o sin generalización secundaria, en adultos con epilepsia recién diagnosticada (ver sección 5.1); • tratamiento concomitante en el tratamiento de las crisis parciales, con o sin generalización secundaria, en adultos, adolescentes y niños de 6 años y mayores. **4.2. Psicología y forma de administración:** Psicología - Adultos: *Aumento de la dosis y mantenimiento.* Zonegran puede usarse como monoterapia o añadirse a una terapia existente en adultos. La dosis debe ajustarse en función del efecto clínico. En la Tabla 1 se facilitan las recomendaciones sobre el aumento de la dosis y las dosis de mantenimiento. Algunos pacientes, especialmente aquellos que no tomen inductores de CYP3A4, podrán responder a dosis más bajas. *Retirada:* Cuando vaya a interrumpirse el tratamiento con Zonegran, deberá retirarse paulatinamente (ver sección 4.4). En estudios clínicos con pacientes adultos, se han utilizado reducciones de dosis de 100 mg a intervalos semanales con un ajuste concurrente de las dosis de los otros antiepilépticos (en caso necesario). *Recomendaciones psicológicas generales de Zonegran en poblaciones especiales de pacientes: Población pediátrica (6 años y mayores): Aumento de la dosis y mantenimiento:* Zonegran debe añadirse a una terapia existente en la población pediátrica de 6 años y mayores. La dosis debe ajustarse en función del efecto clínico. En la Tabla 2 se facilitan las recomendaciones sobre el aumento de la dosis y las dosis de mantenimiento. Algunos pacientes, especialmente aquellos que no tomen inductores de CYP3A4, podrán responder a dosis más bajas. Los médicos deben llamar la atención de los pacientes pediátricos y de los padres/cuidadores sobre el recuadro de alerta a paciente que aparece en el prospecto) relativo a la prevención de la insolación (ver sección 4.4; Población pediátrica). El régimen posológico es de 6-8 mg/kg/día hasta una dosis máxima de 500 mg/día. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Zonegran en niños menores de 6 años ni en niños con un peso inferior a 20 kg. Hay datos limitados de estudios clínicos en pacientes con un peso corporal inferior a 20 kg. Por lo tanto, se debe tratar con precaución a los niños de 6 años y mayores con un peso inferior a 20 kg. No siempre es posible obtener de forma precisa la dosis calculada con las concentraciones de las cápsulas de Zonegran comercialmente disponibles. Por lo tanto, en estos casos se recomienda redondear, hacia arriba o hacia abajo, la dosis total de Zonegran a la dosis más próxima disponible que se pueda obtener con las concentraciones de las cápsulas de Zonegran comercialmente disponibles (25 mg, 50 mg y 100 mg). *Retirada:* Cuando vaya a interrumpirse el tratamiento con Zonegran, deberá retirarse paulatinamente (ver sección 4.4). En estudios clínicos con pacientes pediátricos, se realizó el ajuste descendente de la dosis a intervalos semanales con reducciones de unos 2 mg/kg (es decir, de acuerdo con el programa de la Tabla 3). *Pacientes de edad avanzada:* Hay que tener precaución al iniciar el tratamiento en los pacientes de edad avanzada ya que existe información limitada sobre el uso de Zonegran en estos pacientes. Los médicos prescriptores deberán asimismo tener en cuenta el perfil de seguridad de Zonegran (ver sección 4.8). *Pacientes con insuficiencia renal:* Habrá que tener precaución al tratar a los pacientes que presentan insuficiencia renal, ya que existe información limitada sobre el uso en estos pacientes y puede ser necesario ajustar la dosis de Zonegran de forma más lenta. Ya que la zonisamida y sus metabolitos se excretan por los riñones, deberá interrumpirse el tratamiento en los pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda o cuando se observe un aumento sostenido clínicamente significativo en la creatinina sérica. En sujetos que presentan insuficiencia renal, el aclaramiento renal de zonisamida presenta una correlación positiva con el aclaramiento de la creatinina. El AUC en plasma de zonisamida aumentó en un 35 % en sujetos con un aclaramiento de la creatinina <20 ml/min. *Pacientes con insuficiencia hepática:* No se ha estudiado el uso en pacientes que presentan insuficiencia hepática. Por lo tanto, no se recomienda el uso en los pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, y puede ser necesario un ajuste más lento de Zonegran. *Forma de administración:* Zonegran cápsulas duras son para uso por vía oral. *Efecto de los alimentos:* Zonegran se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2). **4.3. Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a las sulfonamidas. Zonegran contiene aceite vegetal hidrogenado (de soja). Los pacientes alérgicos al cacahuate o a la soja no deben tomar este medicamento. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Exantema sin erupción

**Se dan casos de exantemas graves asociados con la terapia con Zonegran, incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson.** Hay que considerar la interrupción de Zonegran en pacientes que desarrollen un exantema que no se deba aparentemente a otras causas. Debe suspenderse más de cerca a todos los pacientes que desarrollen exantema mientras tomen Zonegran, con mayor precaución en el caso de los pacientes que reciben 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 Zonegran en pacientes epilépticos debe realizarse mediante una reducción gradual de la dosis, a fin de reducir la posibilidad de crisis al retirarlo. No hay datos suficientes para la retirada de los medicamentos antiepilépticos concomitantes una vez logrado el control de las crisis con Zonegran en el caso de terapia concomitante, a fin de llegar a la monoterapia con Zonegran. Por lo tanto, la retirada de los antiepilépticos concomitantes debe realizarse con precaución. **Reacciones a las sulfonamidas:** Zonegran es un derivado benzoxazolónico, que contiene un grupo sulfonamida. Las reacciones adversas graves de tipo inmunológico 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. **Miopia aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado:** Se ha notificado un síndrome consistente en miopia aguda asociada a glaucoma secundario de ángulo cerrado en pacientes adultos y pediátricos tratados con zonisamida. Los síntomas incluyen un cuadro agudo de disminución de la agudeza visual y/o dolor ocular. Los hallazgos oftalmológicos pueden incluir miopia, aplastamiento de la cámara anterior, hiperemia ocular (enrojecimiento) y aumento de la presión intraocular. Este síndrome puede estar asociado con un derrame suprarralear que daría como resultado el desplazamiento anterior del cristalino e iris causando glaucoma secundario de ángulo cerrado. Los síntomas pueden aparecer al cabo de unas horas o semanas desde el inicio del tratamiento. El tratamiento incluye la suspensión de zonisamida lo antes posible según el criterio del médico responsable, y la adopción de las medidas pertinentes para reducir la presión intraocular. La presión intraocular elevada de cualquier etiología, si no se trata, puede originar secuelas graves como la pérdida permanente de la visión. Se debe tener precaución cuando se trate con zonisamida a pacientes con antecedentes de trastornos oculares.

**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.
	50 mg/día (en dos dosis divididas)	100 mg/día (en dos dosis divididas)	150 mg/día (en dos dosis divididas)	300 a 500 mg al día (una vez al día o dos dosis divididas).
Tratamiento concomitante - con inductores de CYP3A4 (ver sección 4.5)	Semana 1	Semana 2	Semana 3 a 5	300 a 500 mg al día (una vez al día o dos dosis divididas).
	50 mg/día (en dos dosis divididas)	100 mg/día (en dos dosis divididas)	Aumentar a intervalos semanales en aumentos de 100 mg	
	Semana 1 + 2	Semana 3 + 4	Semana 5 a 10	300 a 500 mg al día (una vez al día o dos dosis divididas). Algunos pacientes podrán responder a dosis más bajas.
- sin inductores de CYP3A4; o con insuficiencia renal o hepática	50 mg/día (en dos dosis divididas)	100 mg/día (en dos dosis divididas)	Aumentar a intervalos de dos semanas en aumentos de hasta 100 mg	

**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*	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)
	50 mg/día (en dos dosis divididas)	100 mg/día (en dos dosis divididas)	6 a 8 mg/kg/día (una vez al día)	300 a 500 mg/día (una vez al día)
- sin inductores de CYP3A4	Semana 1 + 2	Semanas ≥3	6 a 8 mg/kg/día (una vez al día)	300 a 500 mg/día (una vez al día)
	1 mg/kg/día (una vez al día)	Aumentar a intervalos de dos semanas en aumentos de 1 mg/kg		

**Nota:** a. Para asegurarse de que se mantiene la dosis terapéutica, se debe controlar el peso del niño y revisar la dosis a medida que cambie el peso hasta alcanzar un peso de 55 kg.

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

Sistema de clasificación de órganos (terminología de MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras
<b>Infecciones e infestaciones</b>			Neumonía. Infección en las vías urinarias	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		Equimosis		Agranulocitosis. Anemia aplásica. Leucocitosis. Leucopenia. Linfadenopatía. Pancitopenia. Trombocitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		Hipersensibilidad		Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos. Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Anorexia		Hipopotasia	Acidosis metabólica. Acidosis tubular renal
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Agitación Irritabilidad. Estado de confusión. Depresión	Inestabilidad afectiva. Ansiedad. Insomnio. Trastorno psicótico	Furia. Agresividad. Pensamientos suicidas. Intento de suicidio	Alucinaciones
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Ataxia. Mareos. Trastorno de la memoria. Somnolencia	Bradifrenia. Trastorno de la atención. Nistagmo. Parestesia. Trastorno del habla. Temblor	Convulsión	Amnesia. Coma. Convulsión de gran mal. Síndrome miasténico. Síndrome neuroléptico maligno. Estado epiléptico
<b>Trastornos oculares</b>	Diplopía			Glaucoma de ángulo cerrado. Dolor ocular. Miopía. Visión borrosa. Disminución de la agudeza visual
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				Disnea. Neumonía por aspiración. Trastorno respiratorio. Neumonitis por hipersensibilidad
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Dolor abdominal. Estreñimiento. Diarrea. Dispepsia. Náuseas	Vómitos	Pancreatitis
<b>Trastornos hepato biliares</b>				Lesión hepatocelular
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Exantema. Prurito. Alopecia	Colecistitis. Colelitiasis	Anhidrosis. Eritema multiforme. Síndrome de Stevens-Johnson. Necrólisis epidérmica tóxica
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				Rabdomiólisis
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Nefrolitiasis	Cálculos urinarios	Hidronefrosis. Insuficiencia renal. Anomalia en orina
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Fatiga. Enfermedad pseudogripal. Pirexia. Edema periférico		
<b>Exploraciones complementarias</b>	Disminución del bicarbonato	Pérdida de peso		Aumento de creatinina-fosfofosina en sangre. Aumento de creatinina en sangre. Aumento de urea en sangre. Anomalías en las pruebas de la función hepática
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>				Insolación

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

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

Sistema de clasificación de órganos (terminología de MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
<b>Infecciones e infestaciones</b>			Infección en las vías urinarias. Neumonía
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			Leucopenia. Trombocitopenia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Disminución del apetito	Hipopotasemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Agitación. Depresión. Insomnio. Cambios del estado de ánimo. Ansiedad	Estado de confusión. Psicosis aguda. Agresión. Pensamientos suicidas. Alucinaciones
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Ataxia. Mareos. Trastorno de la memoria. Somnolencia. Bradifrenia. Trastorno de la atención. Parestesia	Nistagmo. Trastorno del habla. Temblor. Convulsión
<b>Trastornos oculares</b>		Diplopía	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			Trastorno respiratorio
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Estreñimiento. Diarrea. Dispepsia. Náuseas. Vómitos	Dolor abdominal
<b>Trastornos hepato biliares</b>			Colecistitis aguda
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Exantema	Prurito. Equimosis
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Fatiga. Pirexia. Irritabilidad	
<b>Exploraciones complementarias</b>	Disminución del bicarbonato	Disminución de peso. Aumento de creatinina-fosfofosina en sangre. Aumento de la alanina-aminotransferasa. Aumento de la aspartato-aminotransferasa	Anomalia en la analítica de orina

† MedDRA versión 13.1

**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.

**Pensamientos y comportamientos suicidas:** Se han notificado pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos en varias indicaciones. Un metaanálisis 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 Zonegran. Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y considerar el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de pensamientos o comportamientos suicidas. **Cálculos renales:** Algunos pacientes, especialmente aquellos con una predisposición a presentar nefrolitiasis, pueden correr un mayor riesgo de formación de cálculos renales y de signos y síntomas asociados, tales como cólico nefrítico, dolor renal o dolor del costado. La nefrolitiasis puede dar lugar a daño renal crónico. Los factores de riesgo de nefrolitiasis incluyen la formación previa de cálculos, antecedentes familiares de nefrolitiasis e hipercalcemia. 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 preexistentes. **Acidosis metabólica:** La acidosis metabólica hipercloremica sin desequilibrio aniónico (es decir, disminución del bicarbonato sérico por debajo de los valores de referencia normales en ausencia de alcalosis respiratoria) crónica está asociada al tratamiento con Zonegran. Esta acidosis metabólica se produce por la pérdida de bicarbonato a nivel renal debido al efecto inhibitorio de la zonisamida en la anhidrasa carbónica. Este desequilibrio electrolítico se ha observado con el uso de Zonegran en ensayos clínicos controlados con placebo y durante la fase poscomercialización. En general, la acidosis metabólica inducida por la zonisamida se produce al principio del tratamiento, aunque en algunas ocasiones puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. La magnitud de descenso del bicarbonato es normalmente de leve a moderada (disminución media de 3,5 mEq/l aproximadamente, con dosis diarias de 300 mg en adultos); rara vez los pacientes presentan descensos más graves. Las enfermedades o los tratamientos que desencadenan acidosis (tales como la enfermedad renal, los trastornos respiratorios graves, el estado epiléptico, la diarrea, la cirugía, la dieta esteogénica o los medicamentos) pueden ser aditivos a los efectos de la zonisamida para reducir el bicarbonato. El riesgo de acidosis metabólica inducida por zonisamida parece ser más frecuente y grave en pacientes más jóvenes. Se deberá realizar una evaluación y monitorización adecuada de los niveles de bicarbonato en pacientes que estén tomando zonisamida, y que presenten condiciones subyacentes que pudieran aumentar el riesgo de acidosis, en pacientes que muestren un riesgo más elevado de consecuencias adversas de la acidosis metabólica y en pacientes con síntomas que sugieran acidosis metabólica. Si se desarrolla acidosis metabólica y persiste, habrá que considerar reducir la dosis o suspender el tratamiento con Zonegran.

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

	Zonisamida	Carbamazepina		
n (Población ITT)	281	300		
<b>Seis meses sin crisis</b>			Diff.	IC <sub>95%</sub>
Población PP*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 %; 3,1 %
Población ITT	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 %; 1,4 %
<4 crisis durante el periodo basal de 3 meses	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 %; 3,7 %
>4 crisis durante el periodo basal de 3 meses	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 %; 5,6 %
<b>Doce meses sin crisis</b>				
Población PP	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	-17,2 %; 1,5 %
Población ITT	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	-16,1 %; 0,7 %
<4 crisis durante el periodo basal de 3 meses	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 %; 1,3 %
>4 crisis durante el periodo basal de 3 meses	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 %; 17,4 %
<b>Subtipo de crisis (6 meses sin crisis-población PP)</b>				
Todas parciales	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 %; 0,0 %
Parciales simples	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 %; 14,7 %
Parciales complejas	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 %; -5,9 %
Todas tonicoclónicas generalizadas	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 %; 6,0 %
Tonicoclónicas secundarias	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 %; 7,1 %
Tonicoclónicas generalizadas	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 %; 10,5 %

PP = Población por protocolo; ITT = Población por intención de tratar. \*Criterio de valoración principal

