



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-111371828-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-111371828-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada KINAPLASE / ZONISAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, ZONISAMIDA 25 mg – 50 mg – 100 mg; aprobado por Certificado N° 50.832.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS IVAX ARGENTINA S.A., propietaria de la

Especialidad Medicinal denominada KINAPLASE / ZONISAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, ZONISAMIDA 25 mg – 50 mg – 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-01540196-APN-DERM#ANMAT ; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-01540275-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.832, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2022-111371828-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria
Date: 2024.01.11 16:21:56 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.11 16:21:58 -03:00



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

KINAPLASE ZONISAMIDA Cápsulas

Industria Argentina

Venta bajo receta

Fórmula:

Cada cápsula contiene:

Kinaplaste 25 mg: Zonisamida 25 mg.

Kinaplaste 50 mg: Zonisamida 50 mg.

Kinaplaste 100 mg: Zonisamida 100 mg.

Excipientes: Polivinilpirrolidona reticulada, lauril sulfato de sodio, lactosa anhidra, almidón glicolato sódico, estearato de magnesio c.s.

Lea atentamente el prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORME A SU MEDICO

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

Este medicamento ha sido recetado sólo para usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten síntomas similares.

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

¿Cómo actúa Kinaplaste?

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

KINAPLASE 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).

¿Para qué sirve Kinaplaste?

KINAPLASE puede utilizarse:

- Como monoterapia, 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.

¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR KINAPLASE Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

¿Quiénes no deben tomar Kinaplaste?

No use KINAPLASE:

- Si es alérgico a la Zonisamida o a cualquiera de los componentes enumerados en el ítem "FÓRMULA".

RE-2023-121679011-APN-DTD#JGM



- Si es alérgico a otras sulfonamidas. Por ejemplo, antibióticos de sulfonamida, diuréticos de tiazida y antidiabéticos de sulfonilurea.
- En niños menores de 6 años.
- Si está embarazada.
- Si está en período de Lactancia.
- Este producto contiene lactosa. Si padece intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o absorción insuficiente de glucosa o galactosa, no debe consumir este producto.

Advertencias y precauciones

La Zonisamida 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 Posibles efectos adversos).

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

El uso de Zonisamida 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.

Si cree que puede tener alguno de estos problemas o si tiene alguna duda, consulte a su médico antes de tomar KINAPLASE.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Kinaplaste?

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Kinaplaste si usted:

- 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 en menores de 6 años.**
- presenta edad avanzada, ya que puede ser necesario ajustar la dosis de zonisamida, y puede tener más posibilidades de desarrollar una reacción alérgica, exantema grave, hinchazón de piernas y pies y picazón al tomar zonisamida.
- padece problemas hepáticos y/o renales, ya que podrá ser necesario ajustar la dosis de zonisamida.
- si padece problemas oculares tales como glaucoma.
- 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.**
- vive en un lugar o va de vacaciones a un lugar donde hace calor. Zonisamida puede hacer que transpire menos, lo que puede resultar en

RE-2023-121679011-APN-DTD#JGM



que su temperatura corporal aumente. **Reduzca el riesgo de alcanzar un exceso de temperatura bebiendo suficiente agua y manteniéndose fresco.**

- está bajo de peso o ha perdido mucho peso, ya que zonisamida puede hacer que adelgace más. Informe a su médico, ya que podrá ser necesario controlarlo.
- si está embarazada o podría quedarse embarazada.

Consulte a su médico sobre los siguientes riesgos antes de empezar a utilizar Kinaplase en niños y adolescentes:

Prevención del calor excesivo y de la deshidratación en niños:

Zonisamida puede provocar que el niño o adolescente 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 un niño o adolescente esté tomando zonisamida debe:

- mantenerse fresco, especialmente en días calurosos;
- evitar el ejercicio extenuante, especialmente cuando haga calor;
- beber una gran cantidad de agua fría;
- Mientras un niño o adolescente esté tomando zonisamida NO debe tomar medicamentos inhibidores de la anhidrasa carbónica (p.ej.: topiramato y acetazolamida) y anticolinérgicos (como clomipramina, hidroxizina, difenhidramina, haloperidol, imipramina y oxibutinina).

Si la piel del niño o adolescente está muy caliente, con poca o ninguna sudoración, se siente confundido o presenta calambres musculares, o su latido cardíaco o respiración van rápidos:

- LíVELO a un lugar fresco y a la sombra;
- pásele una esponja con agua fresca (no fría) por la piel.
- dele agua fría de beber;
- solicite asistencia médica urgente.

- **Peso: debe controlar mensualmente el peso del niño o adolescente y acudir al médico lo antes posible si no gana el peso suficiente. Zonisamida 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 el niño o adolescente beba suficiente agua y no tome ningún medicamento que pueda causar cálculos en el riñón. Su médico controlará los niveles de bicarbonato en sangre del niño o adolescente y los riñones.

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.



¿Puedo Conducir y utilizar máquinas mientras esté medicado con Kinaplaste?

Zonisamida 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 le afecta de esta manera, tenga especial cuidado cuando conduzca o utilice máquinas.

¿Puede ser utilizado KINAPLASTE durante el embarazo o el periodo de lactancia?

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

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

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

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

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.

¿Puedo tomar Kinaplaste con otros medicamentos?

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

- Zonisamida 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 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 éstos.
- Otros medicamentos como la fenitoína, carbamazepina, fenobarbitona y rifampicina pueden disminuir los niveles en sangre de zonisamida, lo que podría requerir un ajuste de la dosis de Kinaplaste.

RE-2023-121679011-APN-DTD#JGM



¿CÓMO DEBO TOMAR KINAPLASE?

Como con todo medicamento, por favor siga cuidadosamente las instrucciones de su médico para asegurarse que KINAPLASE actúa correctamente.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

- Kinaplaste debe ser administrado por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos
- Las cápsulas de Kinaplaste deben tragarse enteras con agua.
- NO mastique las cápsulas.
- Kinaplaste puede tomarse una vez o dos veces al día, conforme a las instrucciones de su médico.
- Si toma Kinaplaste dos veces al día, tome la mitad de la dosis diaria por la mañana y la otra mitad por la noche.

Su médico le indicará la duración de su tratamiento con Zonisamida. No suspenda el tratamiento antes, ya que entonces no se obtendrían los resultados esperados. Del mismo modo tampoco emplee Zonisamida más tiempo del indicado por su médico.

Recuerde tomar su medicamento.

Este tratamiento ha sido indicado por su médico específicamente para usted y su enfermedad. Dependiendo de la respuesta individual, el médico puede modificar la dosificación de este medicamento. Siga fielmente las instrucciones de su médico en cuanto a la dosis y modo de empleo.

La dosis recomendada en adultos

Si toma Kinaplaste solo:

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

Si toma Kinaplaste 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 entre 300 mg y 500 mg.
- Algunas personas responden a dosis inferiores. La dosis podría aumentarse de forma más lenta si experimenta efectos adversos, tiene edad avanzada o si padece problemas renales o hepáticos.

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

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

RE-2023-121679011-APN-DTD#JGM



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 Kinaplase es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico.

¿QUÉ DEBO HACER SI DEJO DE TOMAR UNA DOSIS?

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

Si interrumpe el tratamiento con KINAPLASE:

Zonisamida 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 su médico.

Si el médico le aconseja que deje de tomar KINAPLASE, reduzca paulatinamente la dosis a fin de disminuir el riesgo de sufrir más crisis.

SI INTERRUMPE EL TRATAMIENTO CON KINAPLASE

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

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

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

No tome dosis mayores a las recomendadas.

Si usa más KINAPLASE del que debiera:

Consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico

Se recomienda llevar el envase y el prospecto del medicamento al profesional sanitario.

Podría sentirse adormitado 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.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico o al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 - 2247 / 6666; Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777;

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER KINAPLASE?

Al igual que todos los medicamentos, KINAPLASE puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

RE-2023-121679011-APN-DTD#JGM



Zonisamida 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 usted:

- tiene dificultad respiratoria, hinchazón de cara, labios o lengua o exantema severo (erupción de la piel, de color rojizo y más o menos extensa, que suele ir acompañada o precedida de fiebre) ya que estos síntomas pueden indicar que está teniendo una reacción alérgica severa.
- tiene signos de temperatura corporal alta con poca o ninguna sudoración, latido cardíaco y respiración rápidos, calambres musculares y confusión.
- tiene pensamientos de autolesionarse o de suicidarse. Un número pequeño de personas que recibían tratamiento con antiepilépticos tales como Zonisamida ha tenido pensamientos de autolesionarse o de suicidarse.
- tiene dolor muscular o se encuentra débil, ya que esto puede ser un signo de desintegración muscular anormal que puede dar lugar a problemas renales.
- tiene un dolor repentino en la espalda o en el estómago, le duele al orinar o aprecia sangre en la orina, ya que esto puede ser un signo de cálculos renales.
- presenta problemas visuales tales como dolor de ojos o visión borrosa mientras toma Kinaplast.

Póngase en contacto lo antes posible con su médico si usted:

- padece exantema (erupción de la piel, de color rojizo y más o menos extensa, que suele ir acompañada o precedida de fiebre) 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.

Los efectos adversos de Zonisamida 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).

RE-2023-121679011-APN-DTD#JGM



Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

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

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- dificultad para dormir, pensamientos extraños o poco habituales, sensación de ansiedad o inestabilidad afectiva.
- pensamiento lento, pérdida de concentración, anomalías en el habla, sensación anormal en la piel (hormigueo), temblor, movimiento involuntario de los ojos.
- cálculos renales.
- exantemas, picazón, reacciones alérgicas, fiebre, cansancio, síntomas pseudogripales, caída del cabello.
- equimosis (un pequeño hematoma causado por la sangre procedente de un vaso sanguíneo roto de la piel).
- pérdida de peso, náuseas, indigestión, dolores de estómago, diarrea (vientre suelto), estreñimiento.
- hinchazón de piernas y pies.

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

- furia, agresión, pensamientos suicidas, intento de suicidio.
- vómitos.
- 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.

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

- alucinaciones, pérdida de memoria, coma, síndrome neuroléptico maligno (incapacidad de moverse, sudores, fiebre, incontinencia), estado epiléptico (convulsiones prolongadas o repetidas).
- trastornos respiratorios, dificultad respiratoria, inflamación de los pulmones.
- inflamación del páncreas (dolor severo de estómago o de espalda)
- problemas hepáticos, insuficiencia renal, aumento de los niveles de creatinina (un producto de desecho que normalmente los riñones deberían eliminar).
- 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

RE-2023-121679011-APN-DTD#JGM



tenga infecciones y que esté pálido, se sienta cansado y febril, y le salgan hematomas con más facilidad).

- disminución de la sudoración, temperatura corporal excesiva.
- glaucoma, que es un bloqueo del drenaje del líquido del ojo que produce un aumento de la presión interna del ojo. Pueden ocurrir dolor de ojos, visión borrosa o disminución de la visión y pueden ser signos de glaucoma.

Comunicación de efectos adversos

Si experimentás cualquier posible efecto adverso, ya sea que aparezca o no en el prospecto, consultá a tu médico.

Te alentamos a comunicar las reacciones adversas al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de Safety.Argentina@teva.com.ar. También, podés comunicarte con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234

¿Cómo se debe almacenar KINAPLASE?

No utilice el producto después de la fecha de vencimiento que se indica en el empaque.

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C, protegido de la luz y la humedad.

PRESENTACIONES

KINAPLASE Cápsulas 25 mg, 50 mg y 100 mg: envases conteniendo 15, 20, 30, 40, 60, 100, 500 y 1000 Cápsulas siendo las dos últimas PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50.832

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

IVAX ARGENTINA S.A.

Suipacha 1111 - Piso 18 - (1008) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo - Farmacéutica.

Fecha de última revisión:

[LOGO]

RE-2023-121679011-APN-DTD#JGM



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-111371828- IVAX -inf pacientes - Certificado N50.832.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.05 06:48:54 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.05 06:48:55 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO

KINAPLASE ZONISAMIDA

Venta bajo receta

Industria Argentina

Fórmula:

Cada cápsula contiene:

Kinaplaste 25 mg: Zonisamida 25 mg.

Kinaplaste 50 mg: Zonisamida 50 mg.

Kinaplaste 100 mg: Zonisamida 100 mg.

Excipientes: Polivinilpirrolidona reticulada, lauril sulfato de sodio, lactosa anhidra, almidón glicolato sódico, estearato de magnesio c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Antiepiléptico. (Código ATC: N03AX15)

INDICACIONES

Kinaplaste está indicado como

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

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica:

Zonisamida es un fármaco antiepiléptico, clasificado químicamente como sulfamida (1,2-benzisoxazol-3-metanesulfonamida) sin relación con otros antiepilépticos.

Mecanismo de acción: No está totalmente dilucidado el mecanismo de acción de la zonisamida, pero parece actuar sobre los canales de calcio y de sodio sensibles al voltaje, , 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.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

RE-2023-121679011-APN-DTD#JGM

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

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

Distribución

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

Biotransformación

La zonisamida se metaboliza principalmente a través de la descomposición reductora del anillo benzisoxazólico del fármaco original por CYP3A4 para formar 2-sulfamiloacetilfenol (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 vida media de eliminación terminal es de alrededor de 60 horas en ausencia de inductores de CYP3A4. La vida media 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 farmacocinética/farmacodinámica

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

Grupos especiales de pacientes

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

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

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

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

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 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

RE-2023-121679011-APN-DTD#JGM



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.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología - Adultos

Aumento de la dosis y mantenimiento

Kinaplaste 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 Kinaplaste, deberá retirarse paulatinamente (ver Advertencias y Precauciones). 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).

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

RE-2023-121679011-APN-DTD#JGM

insuficiencia renal o hepática	dosis divididas)	divididas)	de dos semanas en aumentos de hasta 100 mg	divididas). Algunos pacientes podrán responder a dosis más bajas.
--------------------------------	------------------	------------	--	---

Recomendaciones posológicas generales de Kinaplaste en poblaciones especiales de pacientes

Población pediátrica (6 años y mayores):

Aumento de la dosis y mantenimiento: KINAPLASTE debe añadirse a una terapia existente en la población pediátrica de 6 años y mayores. La dosis debe ajustarse en función del efecto clínico. 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 alerta al paciente (que aparece en el prospecto) relativo a la prevención de la insolación.

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	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)
	1 mg/kg/día (una vez al día)	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)

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

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



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

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

Retirada: Cuando vaya a interrumpirse el tratamiento con KINAPLASE, deberá retirarse paulatinamente. 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 siguiente Tabla).

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 Kinaplaste en estos pacientes. Los médicos prescriptores deberán asimismo tener en cuenta el perfil de seguridad de Kinaplaste (ver Reacciones Adversas).

Pacientes con insuficiencia renal

Habrà que tener precaución al tratar a los pacientes que presentan insuficiencia renal, ya que existe información limitada sobre el uso en estos pacientes y puede ser necesario ajustar la dosis de Kinaplaste 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 clearance de 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 Kinaplaste.

Forma de administración

Kinaplaste cápsulas duras son para uso por vía oral.

Efecto de los alimentos

Kinaplaste se puede tomar con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

ZONISAMIDA está contraindicado en pacientes que han demostrado hipersensibilidad a las sulfamidas o al Zonisamida. Se desaconseja el uso de Zonisamida durante el embarazo, la lactancia, y en niños menores de 6 años.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Erupciones cutáneas sin explicación:

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

Se deberá considerar la posibilidad de discontinuar la administración de Zonisamida en pacientes que desarrollan una erupción cutánea sin ninguna otra explicación. Debe supervisarse muy de cerca a todos los pacientes que desarrollen exantema mientras tomen Kinaplaste, 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 medicamento: Como ocurre con otros antiepilépticos, la interrupción abrupta del tratamiento con Zonisamida en pacientes con epilepsia puede precipitar un incremento en la frecuencia de las crisis o el status epilepticus. La reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Zonisamida se deberá efectuar gradualmente. No hay datos suficientes para la retirada de los medicamentos antiepilépticos concomitantes una vez logrado el control de las crisis con zonisamida en el caso de terapia concomitante, a fin de llegar a la monoterapia con zonisamida. Por lo tanto, la retirada de los antiepilépticos concomitantes debe realizarse con precaución.

Reacciones a las sulfonamidas

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 secundario de ángulo cerrado:

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

Pensamientos y comportamientos suicidas

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

RE-2023-121679011-APN-DTD#JGM

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

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

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

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

Kinaplase 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 Advertencias y Precauciones en Población pediátrica e Interacciones).

Insolación

Se han notificado casos de disminución de la sudoración y aumento de la temperatura corporal principalmente en pacientes pediátricos (ver Advertencias y Precauciones en Población pediátrica para consultar la advertencia completa). En adultos, deberá tenerse precaución cuando se recete Kinaplase 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.

Pancreatitis

En pacientes que toman Kinaplase 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

RE-2023-121679011-APN-DTD#JGM



obvia, se recomienda considerar la interrupción del tratamiento con Kinaplaste e iniciar el tratamiento apropiado.

Rabdomiólisis

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

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Kinaplaste y durante un mes después de interrumpir el tratamiento (ver Fertilidad, Embarazo y Lactancia). Kinaplaste no se debe utilizar en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que sea claramente necesario y solo si se considera que el posible beneficio justifica el riesgo para el feto. Las mujeres en edad fértil en tratamiento con zonisamida deben recibir asesoramiento médico especializado. La mujer debe estar plenamente informada y entender los posibles efectos de Kinaplaste en el feto, y se deben comentar con la paciente los riesgos en relación con los beneficios antes de iniciar el tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con Kinaplaste en una mujer en edad fértil, debe considerarse la realización de una prueba de embarazo. Las mujeres que tengan previsto un embarazo deben acudir a sus especialistas para reevaluar el tratamiento con Kinaplaste y considerar otras opciones terapéuticas antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que se pongan en contacto con su médico inmediatamente si se quedan embarazadas o crean que puedan estarlo y estén tomando Kinaplaste. Los médicos que traten a pacientes que toman Kinaplaste 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

Kinaplaste 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 Kinaplaste. La pérdida de peso es potencialmente más grave en niños (ver Advertencias y Precauciones en 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.

RE-2023-121679011-APN-DTD#JGM

Prevención del calor excesivo y de la deshidratación en niños

Kinaplaste 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 Kinaplaste:

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

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

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

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

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

Se han notificado casos de disminución de la sudoración y aumento de la temperatura corporal principalmente en pacientes pediátricos. En algunos casos, se diagnosticaron cuadros de insolación que requirieron tratamiento hospitalario. Se han notificado cuadros de insolación que requirieron tratamiento hospitalario y causaron la muerte. La mayoría de los casos tuvieron lugar en periodos de calor. Los médicos deben hablar con sus pacientes y sus cuidadores sobre la posible gravedad de la insolación, las situaciones en las que puede producirse, así como sobre las medidas que se deberán tomar en caso de observarse algún signo o síntoma. Debe informarse a los pacientes o a sus cuidadores que tengan cuidado para mantener la hidratación y evitar la exposición a temperaturas excesivamente altas y el ejercicio físico extenuante en función del estado del paciente. Los médicos prescriptores deben centrar la atención de los pacientes pediátricos y de sus padres/cuidadores en la recomendación que aparece en el prospecto relativa a la prevención de la insolación y el aumento de la temperatura corporal. En caso de observarse signos o síntomas de deshidratación, oligohidrosis o aumento de la temperatura corporal, se debe considerar la suspensión de Kinaplaste. En pacientes pediátricos Kinaplaste 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 Reacciones Adversas). 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 Reacciones Adversas); sin embargo, dado la posible gravedad de la pérdida de peso en niños, se debe controlar el peso en esta población. Se debe considerar un aporte complementario dietético o aumentar la ingesta de alimentos si el paciente no gana peso conforme a las gráficas de crecimiento; de lo contrario, se debe suspender Zonisamida.

Hay datos limitados de estudios clínicos en pacientes con un peso corporal inferior a 20 kg. Por lo tanto, se debe tratar con precaución a los niños de 6 años y mayores con un peso inferior a 20 kg. Se desconoce el efecto a largo plazo de la pérdida de peso en la población pediátrica en el crecimiento y desarrollo.

Acidosis metabólica

El riesgo de acidosis metabólica inducida por zonisamida parece ser más frecuente y grave en pacientes pediátricos y adolescentes. Se debe realizar una evaluación y monitorización adecuada de los niveles séricos de bicarbonato en esta población. Se desconoce el efecto a largo plazo de los niveles bajos de bicarbonato en el crecimiento y desarrollo.

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

Cálculos renales

Se han dado casos de cálculos renales en pacientes pediátricos. 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 Kinaplase.

Insuficiencia hepática

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

Cognición

En pacientes afectados por epilepsia, el deterioro cognitivo se ha asociado 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.

RE-2023-121679011-APN-DTD#JGM

Intolerancia a la lactosa: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Uso pediátrico: No se han establecido la seguridad y eficacia de Zonisamida en niños menores de 6 años.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efecto de zonisamida en las enzimas del citocromo P450

Los estudios *in vitro* que utilizan microsomas de hígado humano muestran una inhibición pequeña o nula (<25 %) de las isoenzimas 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4 del citocromo P450 con niveles de Zonisamida de aproximadamente dos veces o más las concentraciones de suero sin fijar clínicamente relevantes. Por lo tanto, no se espera que 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*.

Efectos de Zonisamida sobre la farmacocinética de otros fármacos:

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: No se ha visto interferencia con anticonceptivos orales conteniendo etinilestradiol ni noretisterona.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica: Zonisamida deberá utilizarse con precaución en pacientes adultos tratados concomitantemente con un inhibidor de la anhidrasa carbónica, tales como topiramato y acetazolamida, ya que no existen datos suficientes para descartar una posible interacción farmacodinámica.

No se debe utilizar concomitantemente con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como topiramato y acetazolamida en pacientes pediátricos.

Sustrato de la Glucoproteína P (P-gp):

Un estudio *in vitro* demuestra que la Zonisamida es un inhibidor débil de la P-gp (MDR1) con una CI₅₀ 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).

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de 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

RE-2023-121679011-APN-DTD#JGM

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 Kinaplast. La rifampicina es un potente inductor de CYP3A4. Si es necesaria la coadministración, se deberá monitorizar estrechamente al paciente y ajustar la dosis de Kinaplast 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 Kinaplast no debería ser necesaria cuando se coadministre con inhibidores de CYP3A4 conocidos.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

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

RE-2023-121679011-APN-DTD#JGM



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 al uso de Zonisamida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial de malformaciones congénitas mayores y trastornos del desarrollo neurológico en seres humanos. Los datos de un estudio de registro sugieren un aumento de la proporción de niños con poco peso al nacer (PPN), prematuros o pequeños para su edad gestacional (PEG). Dichos aumentos oscilan entre un 5 % y un 8 % para los niños PPN, entre un 8 % y un 10 % para los prematuros y entre un 7 % y un 12 % para los PEG, en comparación con las madres tratadas lamotrigina en monoterapia.

Kinaplaste 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 Kinaplaste durante el embarazo, se debe informar detalladamente a las pacientes del posible daño para el feto; además, se aconseja utilizar la dosis mínima eficaz y realizar una monitorización cuidadosa.

Lactancia

La Zonisamida se excreta en la leche materna; la concentración en la leche materna es similar a la del plasma materno. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Kinaplaste. 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 Kinaplaste.

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.

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.

REACCIONES ADVERSAS

Debe tenerse en cuenta que Zonisamida es un derivado benzisoxazólico, que contiene un grupo sulfonamida. Las reacciones adversas graves de tipo inmunitario que se asocian a medicamentos que contienen un grupo

RE-2023-121679011-APN-DTD#JGM



sulfonamida incluyen: exantema, reacción alérgica y trastornos hematológicos importantes incluida anemia aplásica, que muy rara vez pueden resultar mortales.

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 %.

Las reacciones adversas asociadas con Zonisamida obtenidas de los estudios clínicos y de la farmacovigilancia post comercialización se detallan 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.

Reacciones adversas asociadas a Zonisamida obtenidas de los estudios clínicos de uso concomitante y de la farmacovigilancia poscomercialización:
Sistema de clasificación de órganos (terminología de MedDRA)

Sistema de clasificación de órganos (terminología de MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras
Infecciones e infestaciones			Neumonía Infección en las vías urinarias	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Equimosis		Agranulocitosis Anemia aplásica Leucocitosis Leucopenia Linfadenopatía Pancitopenia Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad		Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas

RE-2023-121679011-APN-DTD#JGM

				sistémicos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		Hipopotasemia	Acidosis metabólica Acidosis tubular renal
Trastornos psiquiátricos	Agitación Irritabilidad Estado de confusión Depresión	Inestabilidad afectiva Ansiedad Insomnio Trastorno psicótico	Furia Agresividad Pensamientos suicidas Intento de suicidio	Alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Ataxia Mareos Trastorno de la memoria Somnolencia	Bradifrenia Trastorno de la atención Nistagmo Parestesia Trastorno del habla Temblor	Convulsión	Amnesia Coma Convulsión de gran mal Síndrome miasténico Síndrome neuroléptico maligno Estado epiléptico
Trastornos oculares	Diplopía			Glaucoma de ángulo cerrado Dolor ocular Miopía Visión borrosa Disminución de la agudeza visual
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Disnea Neumonía por aspiración Trastorno respiratorio Neumonitis por hipersensibilidad
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal Estreñimiento Diarrea Dispepsia Náuseas	Vómitos	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares			Colecistitis Colelitiasis	Lesión hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema Prurito Alopecia		Anhidrosis Eritema multiforme Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica

				tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios		Nefrolitiasis	Cálculos urinarios	Hidronefrosis Insuficiencia renal Anomalía en orina
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 creatinafosfocinasa 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.

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

RE-2023-121679011-APN-DTD#JGM

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
Trastornos del sistema nervioso		Ataxia Mareos Trastorno de la memoria Somnolencia Bradifrenia Trastorno de la atención Parestesia	Nistagmo Trastorno del habla Temblor Convulsión
Trastornos oculares		Diplopía	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Trastorno respiratorio
Trastornos gastrointestinales		Estreñimiento Diarrea Dispepsia Náuseas Vómitos	Dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares			Colecistitis aguda
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema	Prurito Equimosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga Pirexia Irritabilidad	
Exploraciones complementarias	Disminución del bicarbonato	Disminución de peso Aumento de creatina-fosfocinasa en sangre Aumento de la	Anomalía en la analítica de orina

		alanina-aminotransferasa Aumento de la aspartato-aminotransferasa	
--	--	--	--

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 Advertencias y Precauciones). 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

RE-2023-121679011-APN-DTD#JGM



Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento, ya que permite una supervisión continua de la relación beneficio-riesgo del mismo. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de efectos adversos al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de Safety.Argentina@teva.com.ar. También pueden comunicarse con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

ó llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234

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, mioclonía, coma, bradicardia, insuficiencia renal, hipotensión y depresión respiratoria. Aproximadamente 31 horas después de que un paciente tomara una sobredosis de Zonisamida y clonazepam, se registró una concentración plasmática muy alta de 100,1 µg/ml de Zonisamida; el paciente entró en coma y presentó depresión respiratoria, pero recuperó el conocimiento cinco días después y no presentó secuelas.

Tratamiento

No se dispone de ningún antídoto específico para una sobredosis con Zonisamida. Tras sospechar una sobredosis reciente, podrá estar indicado el vaciado de estómago mediante lavado gástrico o mediante la inducción de la emesis, observándose las precauciones habituales para proteger las vías respiratorias. Están indicados cuidados complementarios generales, incluyendo monitorización frecuente de las constantes vitales y observación estrecha. La Zonisamida presenta una vida media 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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 - 2247 / 6666

Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777

MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MODO DE CONSERVACION:

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C, protegido de la luz y humedad.

RE-2023-121679011-APN-DTD#JGM



PRESENTACIONES

KINAPLASE Cápsulas 25 mg, 50 mg y 100 mg: envases conteniendo 15, 20, 30, 40, 60, 100, 500 y 1000 Cápsulas siendo las dos últimas PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50.832

IVAX ARGENTINA S.A.

Suipacha 1111 - Piso 18 - (1008) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo - Farmacéutica.

Fecha de última revisión:

[LOGO]



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-111371828- IVAX - Prospectos- Certificado N50.832

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.05 06:48:08 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.05 06:48:09 -03:00