



**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

REGISTRO NACIONAL DE MEDICAMENTOS 3703

BUENOS AIRES, 06 JUL 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010434-09-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones BALIARDA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93 ), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

*Handwritten signature*



**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **3703**

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y N° 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales ( REM ) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la



**Ministerio de Salud**

*Secretaría de Políticas,*

*Regulación e Institutos*

*A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

**3703**

especialidad medicinal de nombre comercial ZN 09.04.27 y nombre/s genérico/s ZONISAMIDA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por BALIARDA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2° - Autorizanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3° - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia



**Ministerio de Salud**

*Secretaría de Políticas,*

*Regulación e Institutos*

*A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

**3703**

autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-010434-09-8

DISPOSICIÓN N°:

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

3703



**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.7*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

**3703**

Nombre comercial: ZN 09.04.27

Nombre/s genérico/s: ZONISAMIDA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Saavedra 1260/62, Ciudad de Buenos Aires.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULAS (1).

Nombre Comercial: ZN 09.04.27.

Clasificación ATC: N03AX

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO ADYUVANTE DE LAS CRISIS DE INICIO PARCIAL CON O SIN GENERALIZACION SECUNDARIA EN ADULTOS Y ADOLESCENTES MAYORES DE 16 AÑOS.

Concentración/es: 25 MG de ZONISAMIDA.



**Ministerio de Salud**

*Secretaría de Políticas,*

*Regulación e Institutos*

*A.N.M.A. 7.*

3703

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s: ZONISAMIDA 25 MG. Excipientes: GELATINA 47 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 4 MG, POVIDONA 7 MG, TALCO 4 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 51 MG, LAURIL SULFATO DE SODIO 4 MG, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 8 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO/PVC-PE-PVDC ANACTÍNICO

Presentación: 20, 30, 50, 60

Contenido por unidad de venta: 20,30,50,60 CAPSULAS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: T AMBIENTE; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: CAPSULAS [2].

Nombre Comercial: ZN 09.04.27.

Clasificación ATC: N03AX.

Indicación/es autorizada/s : TRATAMIENTO ADYUVANTE DE LAS CRISIS DE INICIO PARCIAL CON O SIN GENERALIZACION SECUNDARIA EN ADULTOS Y ADOLESCENTES MAYORES DE 16 AÑOS.

Concentración/es: 50 MG de ZONISAMIDA.



**Ministerio de Salud**

*Secretaría de Políticas,*

*Regulación e Institutos*

*A.N.M.A.7.*

**3703**

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s: ZONISAMIDA 50 MG. Excipientes: GELATINA 60 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 5 MG, POVIDONA 10 MG, TALCO 5 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 55 MG, LAURIL SULFATO DE SODIO 5 MG, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 10 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO/PVC-PE-PVDC ANACTÍNICO

Presentación: 20, 30, 50, 60

Contenido por unidad de venta: 20,30,50,60 CAPSULAS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: T AMBIENTE; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: CAPSULAS [3].

Nombre Comercial: ZN 09.04.27 .

Clasificación ATC: N03AX .

Indicación/es autorizada/s : TRATAMIENTO ADYUVANTE DE LAS CRISIS DE INICIO PARCIAL CON O SIN GENERALIZACION SECUNDARIA EN ADULTOS Y ADOLESCENTES MAYORES DE 16 AÑOS.

Concentración/es: 100 MG de ZONISAMIDA.



**Ministerio de Salud**

*Secretaría de Políticas,*

*Regulación e Institutos*

*A.N.M.A.T.*

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s: ZONISAMIDA 100 MG. Excipientes: GELATINA 75 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 10 MG, POVIDONA 20 MG, TALCO 10 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 100 MG, LAURIL SULFATO DE SODIO 10 MG, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 20 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO/PVC-PE-PVDC ANACTÍNICO

Presentación: 20, 30, 50, 60

Contenido por unidad de venta: 20,30,50,60 CAPSULAS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: T AMBIENTE; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°:

*J*

**3703**

*HC*  
DR/ CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.





**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

3703

  
DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



3703

Proyecto de Prospecto  
ZN 09.04.27 25 / 50 / 100

**ZONISAMIDA**

Cápsulas

Industria Argentina

Expendio bajo receta

**FORMULA:**

Cada cápsula de ZN 09.04.27 25 contiene:

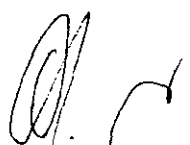
Zonisamida	25,0 mg
Excipientes:	
Celulosa microcristalina	51,0 mg
Povidona	7,0 mg
Lauril sulfato de sodio	4,0 mg
Almidón glicolato de sodio	8,0 mg
Estearato de magnesio	4,0 mg
Talco	4,0 mg
Gelatina	47,0 mg

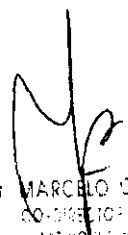
Cada cápsula de ZN 09.04.27 50 contiene:

Zonisamide	50,0 mg
Excipientes:	
Celulosa microcristalina	55,0 mg
Povidona	10,0 mg
Lauril sulfato de sodio	5,0 mg
Almidón glicolato de sodio	10,0 mg
Estearato de magnesio	5,0 mg
Talco	5,0 mg
Gelatina	60,0 mg

Cada cápsula de ZN 09.04.27 100 contiene:

Zonisamida	100,0 mg
Excipientes:	
Celulosa microcristalina	100,0 mg
Povidona	20,0 mg
Lauril sulfato de sodio	10,0 mg
Almidón glicolato de sodio	20,0 mg
Estearato de magnesio	10,0 mg
Talco	10,0 mg

  
**OSCAR A. DÓDERO**  
APODERADO

  
Dr. MARCELO G. FASSONE  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
PLANTAS FARMACÉUTICAS

Gelatina

75,0 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Antiepiléptico.

**INDICACIONES:**

Tratamiento adyuvante de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes mayores de 16 años.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES****ACCION FARMACOLÓGICA**

La zonisamida es un derivado benzisoxazólico, químicamente no relacionada con otros antiepilépticos existentes.

El mecanismo por el cual ejerce su acción terapéutica no ha sido dilucidado. Sin embargo, estudios in vitro sugieren que bloquea los canales de sodio y calcio (tipo-T) voltaje dependientes y, en consecuencia, interrumpe la descarga sincronizada de las neuronas, reduce la expansión de las descargas convulsivas e interrumpe la posterior actividad epiléptica. Asimismo posee un efecto modulador sobre la inhibición neuronal mediada por GABA.

Por otro lado, si bien posee una débil actividad inhibitoria de la anhidrasa carbónica, este efecto farmacológico no parece contribuir a la actividad anticonvulsivante de la droga.

Estudios in vivo han demostrado que zonisamida facilita la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica.

En modelos en animales diseñados para detectar la actividad anticonvulsivante, zonisamida previno las convulsiones en el test de electroshock máximo (MES); limitó la extensión de la crisis, principalmente la propagación de crisis desde la corteza hasta las estructuras subcorticales, e inhibió la actividad del foco epileptogénico. A diferencia de fenitoína y carbamazepina, la zonisamida actúa preferentemente en crisis de origen cortical.

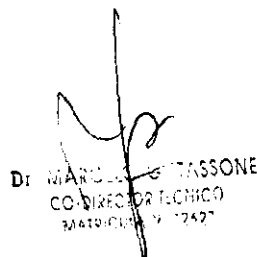
**FARMACOCINÉTICA:**

*Absorción:* luego de la administración oral, la  $C_{máx}$  se alcanza, en promedio, luego de 2-6 horas de la toma. La ingesta simultánea con alimentos no modifica la biodisponibilidad de zonisamida pero retrasa su  $T_{máx}$  (4-6 horas). Dado que zonisamida presenta una alta unión a eritrocitos, la concentración en eritrocitos es 8 veces mayor a la plasmática. La farmacocinética es proporcional a la dosis en el rango de 200 - 400 mg. Con dosis de 800 mg la  $C_{máx}$  y el ABC aumentan de manera no proporcional a la dosis, posiblemente debido a la unión saturable de zonisamida a los eritrocitos. Luego de la administración de dosis múltiples, el estado estacionario se alcanza en el lapso de aproximadamente 14 días.

*Distribución:* luego de la administración de una dosis de 400 mg, el volumen de distribución aparente es de 1,45 l/kg. La unión a proteínas es de un 40 %. La presencia de concentraciones terapéuticas de fenitoína, fenobarbital o carbamazepina no afecta la unión a proteínas plasmáticas.



**OSCAR A. DODERO**  
APOBERADO



Dr. MARCELLO G. TASSONE  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA N.º 12427

570

*Metabolismo y Eliminación:* los principales metabolitos, N-acetil zonisamida y 2-sulfamoilacetil fenol (SMAF), resultan de la acetilación y la reducción del anillo benzisoxazólico, respectivamente. La principal isoenzima involucrada en la formación del SMAF es el CYP3A4.

Con posterioridad a la administración de dosis múltiples de <sup>14</sup>C-zonisamida, aproximadamente el 62 % y el 3 % de la radioactividad administrada se recuperó respectivamente en orina y heces en un período de 10 días. De la dosis excretada un 35 % fue recuperada como droga inalterada, un 15 % como N-acetil zonisamida y un 50 % como glucurónido de SMAF.

Zonisamida no induce su propio metabolismo.

La vida media de eliminación en plasma y en eritrocitos es de aproximadamente 63 hs. y 105 hs., respectivamente.

El clearance plasmático de zonisamida es de 0,30-0,35 ml/min/kg, el cual incrementa a 0,5 ml/min/kg en pacientes tratados con drogas antiepilépticas (DAEs) inductoras enzimáticas.

*Situaciones clínicas particulares:*

*Insuficiencia renal:* el clearance renal de zonisamida disminuye con el decremento de la función renal. En pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 20 ml/min) se observó una disminución del 35 % en el ABC de zonisamida.

*Insuficiencia hepática:* la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática no ha sido estudiada.

*Pacientes ancianos:* tras la administración de una dosis única de 300 mg, la farmacocinética de zonisamida en pacientes ancianos (edad promedio: 69 años) fue similar a la observada en pacientes jóvenes.

#### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:**

Teniendo en cuenta que zonisamida posee una vida media de eliminación plasmática prolongada, los ajustes de la dosis deberán realizarse cada 2 semanas de tratamiento, tiempo requerido para alcanzar el estado estacionario. No obstante y según criterio médico, dicho lapso de tiempo podrá prolongarse con la finalidad de evaluar la respuesta terapéutica y tolerancia individual de cada paciente.

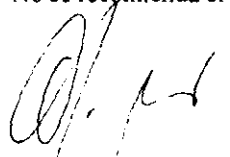
*Esquema posológico orientativo:*

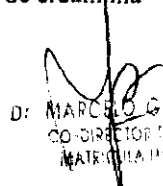
*Adultos y adolescentes > 16 años:* Dosis inicial: 50-100 mg/día. Luego de dos semanas de tratamiento, la dosis podrá duplicarse. Posteriormente y en función de la respuesta clínica, la dosis podrá incrementarse a razón de 100 mg cada 2 semanas.

En estudios clínicos, zonisamida ha resultado efectiva en pacientes tratados con dosis entre 100 y 600 mg/día. No se ha observado un incremento de la respuesta con dosis superiores a 400 mg/día. Dosis  $\geq$  300 mg/día fueron asociadas con reacciones adversas más frecuentes. La experiencia con dosis superiores a 600 mg/día es limitada.

*Pacientes con insuficiencia renal ó hepática:* dado que zonisamida sufre metabolización hepática y es excretada principalmente por vía renal, se recomienda precaución durante el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal ó hepática, pudiéndose requerir una titulación más lenta y un monitoreo más frecuente.

No se recomienda el empleo del producto en pacientes con clearance de creatinina < 50 ml/min.

  
**OSCAR A. DODERO**  
APODERADO

  
D: MARCELO G. TASSONE  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA N° 12627

*Discontinuación del tratamiento:* se recomienda una reducción progresiva de la dosis. En estudios clínicos se utilizaron reducciones de dosis de 100 mg a intervalos semanales, debiendo ajustarse asimismo la dosis de los otros antiepilépticos administrados.

*Forma de administración:*

El producto debe administrarse en un régimen de una ó dos tomas diarias, con o fuera de las comidas.

**CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto o a sulfonamidas.

**ADVERTENCIAS:**

*Reacciones potencialmente fatales asociadas a sulfonamidas:* en asociación con el uso de sulfonamidas se han reportado, en raras ocasiones, casos fatales como resultado de reacciones adversas severas incluyendo síndrome de Stevens Johnson, necrólisis tóxica epidérmica, necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, anemia aplásica y otras discrasias sanguíneas. Dichas reacciones adversas son independientes de la vía de administración de la droga. Teniendo en cuenta que zonisamida es una sulfonamida, el tratamiento deberá discontinuarse de inmediato en caso de signos de hipersensibilidad u otras reacciones adversas serias.

*Reacciones dermatológicas serias:* desde la introducción de la droga en el mercado se han reportado casos de síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, algunos de ellos fatales, en pacientes tratados concomitantemente con zonisamida y otras drogas.

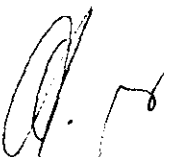
En estudios clínicos, un 1,4 % de los pacientes tratados con zonisamida discontinuaron el tratamiento debido a rash. Dicho secundarismo se reportó, en general, durante las primeras semanas de tratamiento. No pudo establecerse una relación entre la dosis y la aparición de rash.

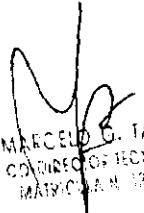
Se deberá considerar la discontinuación del tratamiento con zonisamida en pacientes que presenten rash sin ninguna otra explicación. Si se decide continuar con el tratamiento, se recomienda un monitoreo frecuente de dichos pacientes.

*Reacciones hematológicas serias:* desde la introducción de la droga en el mercado se han reportado 2 casos de anemia aplásica y 1 caso de agranulocitosis. La información disponible resulta inadecuada para evaluar la relación entre la dosis / la duración del tratamiento y dichos eventos.

*Oligohidrosis e Hipertermia en pacientes pediátricos:* en asociación con zonisamida se ha reportado oligohidrosis (disminución de la sudoración) y un incremento de la temperatura corporal por encima de la normal en pacientes pediátricos, que infrecuentemente requirió la hospitalización. Algunos de estos casos fueron reportados luego de la exposición a temperaturas ambiente elevadas. En consecuencia, los pacientes tratados con zonisamida, especialmente los niños, deben ser monitoreados cuidadosamente en busca de evidencia de sudoración disminuida y de incremento de la temperatura corporal, especialmente con climas cálidos.

Se recomienda precaución durante la prescripción de zonisamida conjuntamente con drogas que predispongan a los pacientes a trastornos relacionados con el calor (ej. inhibidores de la anhidrasa carbónica, drogas con actividad anticolinérgica).

  
OSCAR A. DODERO  
APODERADO

  
D: MARCELO S. TASSONE  
CONTADOR TECNICO  
MATRICULA N. 12427

*Convulsiones por retiro de droga:* al igual que con otros antiepilépticos, una supresión brusca de zonisamida puede incrementar la frecuencia de convulsiones o desencadenar una crisis epiléptica. En consecuencia, se recomienda una discontinuación gradual del tratamiento (Véase POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION).

*Reacciones adversas cognitivas - neuropsiquiátricas:* el uso de zonisamida se asoció frecuentemente con reacciones adversas del SNC, las cuales pueden clasificarse en 3 categorías generales: 1) Síntomas psiquiátricos, incluyendo depresión y psicosis 2) Disfunción cognitiva (ej. enlentecimiento psicomotor, dificultad de concentración, trastornos del habla o del lenguaje, en particular dificultad para encontrar las palabras), y 3) Somnolencia o fatiga.

Síntomas psiquiátricos: un 1,4 % de los pacientes tratados con zonisamida discontinuaron el tratamiento y un 1 % fue hospitalizado debido a depresión o intento de suicidio.

Un 0,9 % de los pacientes tratados con zonisamida discontinuaron el tratamiento y un 1,4 % fue hospitalizado debido a psicosis o síntomas relacionados.

Disfunción cognitiva: se reportó enlentecimiento psicomotor y dificultad de concentración durante el primer mes de tratamiento y en asociación con dosis superiores a 300 mg/día. Se observaron trastornos del habla y del lenguaje, en general, luego de 6-10 semanas de tratamiento y con dosis superiores a 300 mg/día.

Si bien en la mayoría de los casos estas reacciones fueron de leve a moderada severidad, condujeron a la discontinuación del tratamiento.

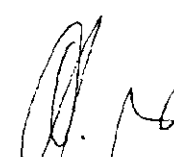
Somnolencia/fatiga: en estudios clínicos se reportó somnolencia y fatiga de leve a moderada severidad, en general, durante el primer mes de tratamiento y en asociación con dosis de 300-500 mg/día. Un 0,2 % de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a estos secundarismos.

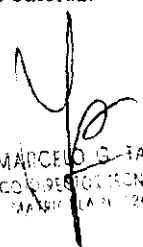
*Capacidad para conducir y utilizar maquinarias:* dado que zonisamida puede producir somnolencia o dificultad de concentración, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis, los pacientes deberán abstenerse de operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles, hasta que conozcan su susceptibilidad personal al fármaco.

*Comportamiento e ideación suicida:* en una evaluación de 199 estudios placebo controlados el empleo de DAEs, como monodroga o tratamiento adyuvante, se asoció con un incremento de dos veces en el número de pacientes que experimentaron pensamiento y comportamiento suicida, con respecto a los grupos placebo (Riesgo Relativo ajustado 1.8, 95% CI: 1.2, 2.7). En dichos estudios se reportaron cuatro suicidios en pacientes tratados con DAEs y ninguno en aquellos que recibieron placebo.

El aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida se observó desde la primera semana de tratamiento, y continuó por al menos 24 semanas. El mismo no ha sido sistemáticamente evaluado en estudios clínicos más allá de las 24 semanas de tratamiento.

Las indicaciones para las cuales se prescriben DAEs comprenden patologías que en sí mismas se asocian a un riesgo creciente de morbi-mortalidad y de ideación y comportamiento suicida.

  
OSCAR A. DODERO  
APODERADO

  
DR. MARCELO B. FASSONE  
CO-RESPONSABLE  
MAY 2011 LA 11 2497

El médico que considere prescribir cualquier DAE debe balancear el riesgo de comportamiento y pensamiento suicida con el de enfermedad no tratada. Los pacientes tratados con cualquier DAE para cualquier indicación deberán ser supervisados ante la posible aparición o el empeoramiento de una depresión preexistente, pensamientos o comportamientos suicidas, y/o cualquier cambio inusual en humor o comportamiento. En consecuencia, se deberá advertir a los familiares y a quienes cuidan a los pacientes acerca del potencial incremento del riesgo de ideación suicida, e instruirlos sobre la importancia de reportar inmediatamente al médico ante cualquier cambio inusual en el comportamiento.

**PRECAUCIONES:**

*Litiasis renal:* en estudios clínicos, un 4 % de los pacientes tratados con zonisamida reportó litiasis renal posible o confirmada (ej. sintomatología clínica, sonografía, etc.). Se desconoce el significado clínico de dicho hallazgo. El análisis de la composición de los cálculos reveló sales de calcio y uratos. Si bien el incremento de la ingesta de líquidos y de la excreción urinaria reduce el riesgo de formación de cálculos, en particular en pacientes con factores predisponentes, no se ha evaluado la utilidad de tales medidas en pacientes tratados con zonisamida.

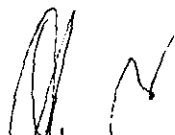
Se recomienda precaución durante la administración del producto en pacientes con factores de riesgo de nefrolitiasis, incluyendo antecedentes personales o familiares de nefrolitiasis, hipercalciuria o tratamientos concomitantes con drogas asociadas a nefrolitiasis. Dichos pacientes poseen un mayor riesgo de formación de cálculos renales y de signos y síntomas asociados, tales como cólico nefrítico o dolor renal.

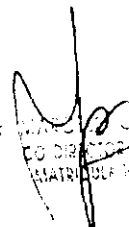
*Efecto sobre la función renal:* en pacientes tratados con zonisamida en estudios clínicos se reportó un incremento promedio del 8 % de la creatinina sérica y del nitrógeno ureico en sangre, con respecto a los valores basales, en comparación con la ausencia de variación en el grupo placebo. Dicho incremento persistió a lo largo del tiempo pero no progresó, lo cual se interpretó como un efecto sobre la velocidad de filtración glomerular. Si bien en estudios clínicos de corta duración, la velocidad de filtración glomerular regresó a los valores basales luego de la discontinuación del tratamiento, se carece de información acerca de la reversibilidad luego de tratamientos prolongados.

En pacientes con insuficiencia renal aguda o incrementos clínicamente significativos y sostenidos de la creatinina sérica / nitrógeno ureico en sangre, se recomienda la discontinuación del tratamiento (Véase POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION).

*Muerte súbita e inexplicable en epilepsia:* durante el desarrollo premarketing se reportaron 9 muertes repentinas e inexplicables entre 991 pacientes con epilepsia tratados con zonisamida. Aunque esta incidencia excede la de la población sana, la misma se encuentra dentro del rango estimado para la incidencia de muerte súbita e inexplicable en pacientes con epilepsia no tratados con zonisamida.

*Crisis epiléptica:* en estudios clínicos placebo controlados, se observó un evento diagnosticado como crisis epiléptica en el 1,1 % de los pacientes que recibieron zonisamida y en ninguno de los pacientes que recibieron placebo.

  
OSCAR A. DODERO  
APODERADO

  
D. OSCAR A. DODERO  
CO. DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA N. 12627

*Elevación de la CPK y pancreatitis:* si el paciente desarrolla dolor muscular severo y/o debilidad, en presencia o no de fiebre, se deberá evaluar los marcadores del daño muscular, incluyendo los niveles plasmáticos de CPK y aldolasa. De resultar elevados y en ausencia de otra causa (ej. trauma, crisis de gran mal, etc.), se deberá considerar una reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento con zonisamida así como el inicio de un tratamiento apropiado.

Se deberá monitorear los niveles de lipasa y amilasa pancreática en pacientes con signos y síntomas de pancreatitis. En presencia de pancreatitis sin otra causa aparente, se deberá considerar una reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento con zonisamida así como el inicio de un tratamiento apropiado.

*Abuso y dependencia:* el abuso y la dependencia potencial de zonisamida no se han estudiado en humanos.

*Insuficiencia hepática / renal:* véase POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION.

*Empleo geriátrico:* los estudios clínicos con zonisamida no incluyeron un número suficiente de pacientes mayores de 65 años que permitan determinar si la respuesta fue similar entre los pacientes ancianos y los adultos jóvenes. En general, la selección de la dosis en pacientes ancianos debe realizarse con precaución, comenzando comúnmente con la menor dosis del rango, debido a que en esta población se presenta con mayor frecuencia una disminución de la función hepática, renal o cardíaca así como enfermedades concomitantes o tratamientos con otras drogas.

*Empleo pediátrico:* no se ha establecido la eficacia y seguridad en pacientes menores de 16 años. Se han reportado casos de oligohidrosis en este grupo etario (Véase ADVERTENCIAS, *Oligohidrosis e Hipertermia en pacientes pediátricos*).

*Embarazo:* se halló evidencia de teratogenicidad en ratas, ratones y perros y de embrioletalidad en monos cuando se administró zonisamida a animales preñados durante el periodo de organogénesis. Se observaron anomalías fetales y muerte embrifetal en estas especies con dosis y niveles plasmáticos maternos de zonisamida similares o menores a los niveles terapéuticos en humanos. En consecuencia, la administración del producto durante el embarazo representa un riesgo significativo para el feto.

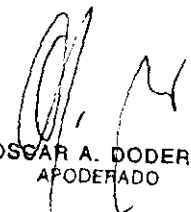
No habiendo estudios adecuados con zonisamida en mujeres embarazadas, el producto debería ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales superan los posibles riesgos para el feto.


*Lactancia:* se desconoce si zonisamida se excreta en la leche materna. Debido a los potenciales efectos adversos en los lactantes, se deberá optar por discontinuar la lactancia o el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia que el producto posea para la madre.

**Interacciones medicamentosas:**

*Efectos de zonisamida en la farmacocinética de otros DAEs:* la administración de zonisamida no posee efectos apreciables en la concentración plasmática en el estado estacionario de fenitoina, carbamazepina o valproato. Puesto que zonisamida no inhibió las isoenzimas del CYP450 en estudios in vitro, no es de esperar que interfiera con el metabolismo de otras drogas que son metabolizadas por dichas isoenzimas.

*Efectos de otras drogas en la farmacocinética de zonisamida:* las drogas inductoras del metabolismo hepático incrementan el metabolismo y el clearance de zonisamida y disminuyen su vida media. La vida

  
OSCAR A. DODERO  
APODERADO

  
DR. MARCELO CASSONE  
COORDINADOR TECNICO  
FARMACIA



media de zonisamida en pacientes tratados concomitantemente con otras DAEs (ej. fenitofina, carbamazepina o fenobarbital) fue de 27-38 hs; mientras que en pacientes tratados concomitantemente con otras DAEs no inductoras del metabolismo fue de 46 hs. La administración concomitante de drogas que induzcan o inhiban el CYP3A4 alteraría la concentración plasmática de zonisamida.

*Cimetidina*: la administración de 300 mg de cimetidina cuatro veces al día durante 12 días no modificó los parámetros farmacocinéticos de zonisamida luego de una dosis única.

#### **REACCIONES ADVERSAS:**

Las reacciones adversas más comúnmente observadas en estudios clínicos controlados en pacientes tratados con zonisamida y con una incidencia superior a placebo, fueron: somnolencia, anorexia, mareos, cefalea, náuseas, agitación/irritabilidad.

Otras reacciones observadas con una incidencia  $\geq 2\%$  en pacientes tratados con zonisamida en combinación con otras DAEs y con una incidencia superior a placebo, fueron:

Gastrointestinales: diarrea, dispepsia, constipación, sequedad bucal, vómitos.

Hematológicos y linfáticos: equimosis.

Metabólicos y Nutricionales: pérdida de peso.

Nerviosos: mareos, ataxia, nistagmo, parestesia, temblor, convulsión, marcha anormal, hiperestesia, incoordinación.

Neuropsiquiátricos / Cognitivos: confusión, dificultad de concentración, trastornos de la memoria, entecimiento mental, comportamiento esquizofrénico / esquizofreniforme, trastornos del habla, dificultad para la expresión verbal, fatiga, cansancio.

Respiratorios: rinitis.

Dermatológicos: erupción cutánea.

Sensoriales: diplopía, alteración del gusto.

Otras: dolor abdominal, síndrome gripal, injuria accidental, astenia.

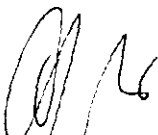
*Reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento*: aproximadamente un 12% y un 6% de los pacientes que recibieron respectivamente zonisamida y placebo en estudios clínicos controlados discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas. Estas incluyen: somnolencia, fatiga y/o ataxia, anorexia, dificultad de concentración, trastornos de la memoria, entecimiento mental, náuseas/vómitos, pérdida de peso. Se observó una dependencia con la dosis para varias de estas reacciones adversas.

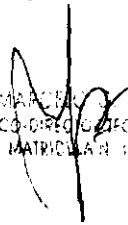
#### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

La experiencia con dosis superiores a 800 mg/día es limitada.

Durante el desarrollo clínico se reportaron 3 casos de sobredosis en los cuales se observaron síntomas del SNC. En uno de ellos se reportaron asimismo los siguientes signos y síntomas: estado comatoso, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria.

Tratamiento: no hay antidotos específicos para zonisamida. Se recomienda medidas de soporte generales, incluyendo monitoreo frecuente de los signos vitales y observación del paciente. Si está indicado, se puede

  
OSCAR A. DODERO  
APODERADO

  
DR. MARIANA CASSONE  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULAR 12627

inducir la emesis o realizar un lavado gástrico; se deberán tomar las medidas necesarias para proteger la ventilación. Aunque la eficacia de la diálisis renal como tratamiento de sobredosis no ha sido formalmente estudiada, la misma puede ser efectiva debido a la baja unión a proteínas que presenta la droga.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hosp. Posadas (T.E. 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

**PRESENTACIÓN:**

SIGLA 25 / 50 / 100: Envases conteniendo 20, 30, 50 y 60 cápsulas.

*Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.*

Conservación: Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C y protegido de la luz.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°


Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

*Ultima revisión: ... / ... / ...*

  
OSCAR A. DODERO  
APODERADO

  
FELISINDO R. ROSSONE  
CONSEJERO TÉCNICO  
MATRICULA N° 12627

37 03 067

Proyecto de Rótulo

ZN 09.04.27 25

ZONISAMIDA

Cápsulas

Venta bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 20 cápsulas

**FORMULA:**

Cada cápsula contiene:

Zonisamida	25,0 mg
Excipientes:	
Celulosa microcristalina	51,0 mg
Povidona	7,0 mg
Lauril sulfato de sodio	4,0 mg
Almidón glicolato de sodio	8,0 mg
Estearato de magnesio	4,0 mg
Talco	4,0 mg
Gelatina	47,0 mg

**POSOLOGÍA:**

Según prospecto interno.

*Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.*

*Conservación:* Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Partida Nro.


Vencimiento

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

*Igual rótulo para los envases con 30, 50 y 60 cápsulas.*

  
OSCAR A. GODOERO  
APODERADO

  
DR. MARCELO MASSONE  
CO DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULADO 12527

3703

Proyecto de Rótulo

ZN 09.04.27 50

ZONISAMIDA

Cápsulas

Venta bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 20 cápsulas

**FORMULA:**

Cada cápsula contiene:

Zonisamide	50,0 mg
Excipientes:	
Celulosa microcristalina	55,0 mg
Povidona	10,0 mg
Lauril sulfato de sodio	5,0 mg
Almidón glicolato de sodio	10,0 mg
Estearato de magnesio	5,0 mg
Talco	5,0 mg
Gelatina	60,0 mg

**POSOLOGÍA:**

Según prospecto interno.

*Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.**Conservación:* Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

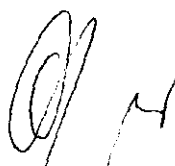
Partida Nro.

Vencimiento


Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

*Igual rótulo para los envases con 30, 50 y 60 cápsulas.*

OSCAR A. DODERO  
AFODERADO



DR. MARCELO G. TASSONE  
COORDINADOR TÉCNICO  
INDUSTRIA N° 12627

Proyecto de Rótulo

ZN 09.04.27 100

ZONISAMIDA

Cápsulas

Venta bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 20 cápsulas

**FORMULA:**

Cada cápsula contiene:

Zonisamida	100,0 mg
Excipientes:	
Celulosa microcristalina	100,0 mg
Povidona	20,0 mg
Lauril sulfato de sodio	10,0 mg
Almidón glicolato de sodio	20,0 mg
Estearato de magnesio	10,0 mg
Talco	10,0 mg
Gelatina	75,0 mg

**POSOLOGÍA:**

Según prospecto interno.

*Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.*

*Conservación:* Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Partida Nro.


Vencimiento

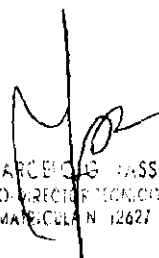
Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

*Igual rótulo para los envases con 30, 50 y 60 cápsulas.*

  
OSCAR A. DÓDERO  
APODERADO

  
DR. MARCEIO G. FASSONE  
CD. DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA N.º 12627

# DICTAMEN DE ACEPTACION- ASUNTOS JURIDICOS

3703

<b>EXPEDIENTE :</b>	1-0047-0000-010434-09-8	ENCUADRE	1.2.1.a
LABORATORIO:	BALIARDA S.A.		
PRODUCTO:	ZN 09.04.27		

## Acreditación de la Representación Legal

## Acreditación de Personería

Se constata por medio de la consulta efectuada a la base de datos de esta Administración Nacional.

Documentación probatoria del consumo del Producto similar en el mercado interno de un País que integra la nómina del Anexo I del Decreto 150/92, según RC 748/92 (MSAS) y 988/92 (MEyOSP)(Evidencia de Comercialización).

La documentación que acredita el consumo de una especialidad medicinal similar en la República Argentina (comprimidos de 50 mg y 100 mg) se acompaña a fs.24/25 y en Estados Unidos (comprimidos de 25 mg) a fs. 27/55.

## Encuadre del trámite

El presente trámite se encuadra en el artículo 3° del Decreto 150/92.

## Intervención de la Coordinación de Evaluación de Medicamentos.

Ha tomado la intervención de su competencia.

## Intervención del I.N.A.M.E.

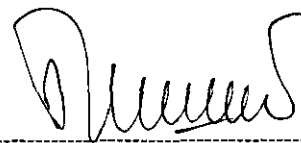
Ha tomado la intervención de su competencia.

## Intervención del Departamento de Registro:

Ha tomado la intervención de su competencia.

En caso de intervención de terceros, Nota o contrato.

En virtud de lo expuesto, y encontrándose cumplidos los recaudos exigidos por el Artículo 3ro. del Decreto 150/92, esta Dirección de Asuntos Jurídicos no formula objeciones de orden legal y/o formal respecto de lo actuado, por lo que eleva los obrados con el visado del proyecto de disposición adjunto, como constancia de su intervención.



Firma y Sello

## DIRECCION DE ASUNTOS JURIDICOS

Buenos Aires 22 de junio de 2010

Dictamen n° 2423/10

Dra. NORA ADELA DONATO  
DIRECTORA  
Dirección de Asuntos Jurídicos  
I.N.A.M.E.



**Ministerio de Salud**

*Secretaría de Políticas,*

*Regulación e Institutos*

*A.N.M.A. 7*

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-010434-09-8

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 3703, de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por BALIARDA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ZN 09.04.27

Nombre/s genérico/s: ZONISAMIDA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Saavedra 1260/62, Ciudad de Buenos Aires.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULAS (1).

Nombre Comercial: ZN 09.04.27.

Clasificación ATC: N03AX

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO ADYUVANTE DE LAS CRISIS DE INICIO PARCIAL CON O SIN GENERALIZACION SECUNDARIA EN ADULTOS Y ADOLESCENTES MAYORES DE 16 AÑOS.

2  
A



**Ministerio de Salud**

*Secretaría de Políticas,*

*Regulación e Institutos*

*A.N.M.A. 7*

Concentración/es: 25 MG de ZONISAMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ZONISAMIDA 25 MG.

Excipientes: GELATINA 47 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 4 MG, POVIDONA 7 MG, TALCO 4 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 51 MG, LAURIL SULFATO DE SODIO 4 MG, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 8 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO/PVC-PE-PVDC ANACTÍNICO

Presentación: 20, 30, 50, 60

Contenido por unidad de venta: 20, 30, 50, 60 CAPSULAS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: CAPSULAS [2].

Nombre Comercial: ZN 09.04.27.

Clasificación ATC: N03AX.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO ADYUVANTE DE LAS CRISIS DE INICIO PARCIAL CON O SIN GENERALIZACION SECUNDARIA EN ADULTOS Y ADOLESCENTES MAYORES DE 16 AÑOS.

Concentración/es: 50 MG de ZONISAMIDA.





**Ministerio de Salud**

*Secretaría de Políticas,*

*Regulación e Institutos*

*A.N.M.A.7*

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ZONISAMIDA 50 MG.

Excipientes: GELATINA 60 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 5 MG, POVIDONA 10 MG, TALCO 5 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 55 MG, LAURIL SULFATO DE SODIO 5 MG, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 10 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO/PVC-PE-PVDC ANACTÍNICO

Presentación: 20, 30, 50, 60

Contenido por unidad de venta: 20, 30, 50, 60 CAPSULAS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; hasta: 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: CAPSULAS [3].

Nombre Comercial: ZN 09.04.27 .

Clasificación ATC: N03AX .

Indicación/es autorizada/s : TRATAMIENTO ADYUVANTE DE LAS CRISIS DE INICIO PARCIAL CON O SIN GENERALIZACION SECUNDARIA EN ADULTOS Y ADOLESCENTES MAYORES DE 16 AÑOS.

Concentración/es: 100 MG de ZONISAMIDA.

4) Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:



**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

Genérico/s: ZONISAMIDA 100 MG.

Excipientes: GELATINA 75 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 10 MG, POVIDONA 20 MG, TALCO 10 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 100 MG, LAURIL SULFATO DE SODIO 10 MG, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 20 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO/PVC-PE-PVDC ANACTÍNICO

Presentación: 20, 30, 50, 60

Contenido por unidad de venta: 20, 30, 50, 60 CAPSULAS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; hasta: 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a BALIARDA S.A. el Certificado N° **55649**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_ días del mes de **06 JUL 2010** de \_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

**3703**

  
DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.