

05/2006

# Zonisamida (Zonegran®)

## Otro antiepiléptico para tratamiento combinado

**Clasificación del potencial terapéutico: Tipo D**  
**Información insuficiente.**

### Indicaciones terapéuticas<sup>1</sup>

Tratamiento concomitante de pacientes adultos con convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria.

### Mecanismo de acción y farmacocinética<sup>1,2</sup>

No se conoce el mecanismo de acción exacto de la zonisamida, pero la inhibición de la propagación de las crisis parece estar relacionada con el bloqueo de los canales de calcio tipo T y los canales de sodio sensibles al voltaje, reduciendo de esta manera la expansión de las descargas convulsivas.

Se absorbe casi por completo después de la administración oral, alcanzando las concentraciones máximas en plasma o suero a las 2-5 horas. La biodisponibilidad oral no se ve afectada por la ingesta de alimentos, aunque ésta pueda retrasar las concentraciones máximas en suero y plasma. Se metaboliza principalmente por el CYP3A4 y por N-acetilación, también puede producirse conjugación con el ácido glucurónico.

La semivida de eliminación es de alrededor de 60 horas; en presencia de inductores de CYP3A4 (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) puede ser menor. La principal vía de excreción es a través de orina. Alrededor del 15-30% de la dosis se elimina sin alterar.

### Posología y forma de administración<sup>1</sup>

**Adultos:** La zonisamida deberá añadirse al tratamiento existente y la dosis deberá ajustarse en función del efecto clínico. Dosis de 300 mg a 500 mg vía oral al día han demostrado ser eficaces, aunque algunos pacientes especialmente aquellos que no tomen inductores del CYP3A4, podrán responder a dosis más bajas.

**Ajuste de dosis:** La dosis diaria inicial recomendada es de 50 mg al día (25 mg/12h). Después de una semana, la dosis podrá aumentarse a 100 mg al día (50 mg/12h) y posteriormente se podrá aumentar la dosis en intervalos de una semana, con incrementos de hasta 100 mg. En el caso de pacientes con insuficiencia renal o hepática y pacientes que no reciban agentes inductores de CYP3A4, deberá considerarse el ajuste en

intervalos de dos semanas. Podrá administrarse una o dos veces al día después de la fase de ajuste de la dosis. Se puede tomar con o sin alimentos.

**Ancianos:** Hay que tener cautela al iniciar el tratamiento en los pacientes ancianos ya que la información existente en esta población es limitada.

### Eficacia clínica

No se han publicado estudios que comparen la eficacia de la zonisamida en tratamiento combinado frente a otros fármacos antiepilépticos. La valoración de su eficacia se ha basado en los resultados de 4 estudios doble ciego, controlados con placebo en aproximadamente 800 pacientes con crisis parciales refractarias a otros tratamientos, en los que la zonisamida se añade como tratamiento coadyuvante<sup>3,4,5,6</sup>. Una de las definiciones de epilepsia refractaria a fármacos antiepilépticos más aceptada es cuando no haya habido respuesta a dos de ellos en monoterapia y a una combinación de dos, a la dosis máxima tolerada y apropiados al tipo de crisis<sup>7</sup>. Sólo uno de los estudios realizados<sup>3</sup> cumple la duración mínima recomendada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para la evaluación de fármacos antiepilépticos, que es de 12 semanas tras el periodo de titulación, y en él se basa la aprobación del fármaco en Europa<sup>2,8</sup>.

Las variables principales de eficacia evaluadas en los estudios son el porcentaje de reducción de la frecuencia de crisis respecto a los valores basales y el porcentaje de pacientes respondedores definido como aquellos que presentan una reducción del 50% o más en la frecuencia de crisis. El estudio principal<sup>3</sup> evaluó en 351 pacientes la eficacia frente a placebo de diferentes dosis de zonisamida (100 mg, 300 mg y 500 mg al día) durante 18 semanas, tras un periodo de 6 semanas de titulación. Aunque en el estudio se incluyeron pacientes con todo tipo de crisis, las variables principales de eficacia se referían exclusivamente a crisis parciales complejas (CPC), con lo que el número de sujetos a contabilizar para la variable principal se ve afectado. Se observaron diferencias significativas en las dos variables principales con la dosis de 500 mg de zonisamida frente a placebo; se redujo la frecuencia de CPC

(51,2% frente 16,3%) y aumentó el porcentaje de pacientes respondedores (52,3% frente 21,3%). Con la dosis de 300 mg/día se redujo de forma significativa respecto al placebo la frecuencia de todas las crisis y de todas las crisis parciales (variables secundarias) pero no la de las CPC.

Los tres estudios restantes, de menor duración y con un menor número de pacientes, presentan resultados consistentes con los obtenidos en el estudio anterior e incluyen en sus variables principales el análisis de las crisis parciales simples y complejas<sup>4,5,6</sup>.

La EMEA menciona en su discusión científica que en los estudios abiertos realizados la incidencia de abandonos debidos a la falta de eficacia (30%-40%), hace albergar dudas sobre su eficacia a largo plazo. Sin embargo, añade que esta falta de eficacia no es infrecuente en pacientes con epilepsia refractaria<sup>2</sup>.

## Reacciones adversas

En los estudios controlados con placebo, la incidencia de efectos adversos notificados con la zonisamida fue de 77,9% a todas las dosis frente a 67,7% con placebo. Los más frecuentes fueron somnolencia, mareo y dolor de cabeza. En dichos estudios, se observó abandono del tratamiento por efectos adversos en el 19,9% en el grupo de la zonisamida y de 11,1% en el grupo placebo<sup>2</sup>. En el estudio principal<sup>3</sup>, la incidencia de abandonos por efectos adversos con la dosis de zonisamida de 500 mg fue de 27,1% frente al 10% en el grupo placebo. La aparición de efectos adversos está relacionada con la dosis y con la duración del periodo de titulación<sup>2-6</sup>.

Durante la fase de postcomercialización se han detectado otros efectos adversos más graves no observados en los ensayos clínicos como cálculos renales, oligohidrosis/hipertermia (sobre todo en niños) o exantema grave incluyendo síndrome de Stevens-Johnson<sup>2,9</sup>.

## Contraindicaciones y precauciones<sup>1</sup>

El fármaco está contraindicado en caso de hipersensibilidad a la zonisamida, a alguno de los excipientes o a las sulfonamidas. En general, la retirada de antiepilépticos debe realizarse mediante una reducción gradual de la dosis, a fin de reducir la posibilidad de convulsiones al retirarlos.

La zonisamida es un derivado benzisoxazólico, que contiene un grupo sulfonamida. Se han asociado reacciones adversas graves de tipo inmunitario a medicamentos que contienen este grupo. Debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de nefrolitiasis o en tratamientos concomitantes con medicaciones asociadas a nefrolitiasis. El aumento del consumo de líquidos puede ayudar a disminuir el riesgo.

No se recomienda su utilización durante el embarazo excepto si el posible beneficio justifica el riesgo para el feto. Tampoco se recomienda su utilización durante la lactancia.

## Interacciones<sup>1</sup>

No se espera que la zonisamida afecte a la farmacocinética de otros medicamentos a través de los mecanismos mediados por el citocromo P450. No parece interactuar con otros fármacos antiepilépticos cuando se añade a la terapia instaurada. Sin embargo, podrán producirse cambios en las concentraciones de zonisamida si se retiran, ajustan las dosis o se introducen otros antiepilépticos que inducen CYP3A4, y podrá ser necesario ajustar la dosis de zonisamida. No existen datos suficientes para descartar posibles interacciones farmacodinámicas con los inhibidores de la anhidrasa carbónica como el topiramato.

## Conclusión

La zonisamida es un nuevo antiepiléptico que ha mostrado su eficacia frente a placebo en el tratamiento de pacientes con epilepsia parcial refractaria en combinación con otros antiepilépticos. Se ha evaluado en 4 estudios controlados con placebo en pacientes con epilepsia refractaria. En el estudio principal (único que cumple la duración mínima recomendada por la EMEA), la adición de zonisamida 500 mg al tratamiento antiepiléptico convencional se asoció a una reducción estadísticamente significativa frente a placebo de la frecuencia de crisis parciales complejas y a un incremento del porcentaje de pacientes respondedores. No existen ensayos comparativos con otros antiepilépticos.

Entre sus posibles ventajas estarían el bajo potencial de interacciones y la dosificación única diaria, aunque esta última se ve disminuida al no haber presentaciones con la dosificación adecuada. Actualmente no se pueden obtener conclusiones sobre la eficacia relativa de los diferentes antiepilépticos en el tratamiento combinado, al no disponerse de ensayos clínicos comparativos.

## Bibliografía

1. Ficha técnica de Zonegran. Laboratorio Eisai Farmacéutica. [accedido marzo 2006]. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/zonegran/zonegran.htm>.
2. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Record (EPAR). Zonegran®. Scientific Discussion. 10/3/05. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/zonegran/zonegran.htm>.
3. Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, Solyom A, Bitensky V, Lucas Ch. Dose-dependent Safety and Efficacy of Zonisamide: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study in Patients with Refractory Partial Seizures. *Epilepsia*. 2005;46(1):31-41.
4. Faught E, Ayala R, Montouris GG, Leppik IE and the Zonisamide 922 Trial Group. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. *Neurology*. 2001;57: 1774-79.
5. Schmidt D, Jacob R, Loiseau P, Deisenhammer E, Klinger D, Despland A, et al. Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double-blind trial. *Epilepsy Research*. 1993;15:67-73.
6. Sackellares JC, Ramsay RE, Wilder BJ, Browne III TR, Shellenberger MK. Randomized, Controlled Clinical Trial of Zonisamide as Adjunctive Treatment for Refractory Partial Seizures. *Epilepsia*. 2004;45(6):610-17.
7. Sánchez JC, Serrano PJ, Altuzarra A, Camino R, Casado JL, Galán J, et al. Recomendaciones terapéuticas en epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia. 2004.
8. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. London. 2000 CPMP/EWP/ 566/98 rev 1.
9. Leppik IE. Practical prescribing and long-term efficacy and safety of zonisamide. *Epilepsy Research*. 2006;68S:S17-S24.

## Especialidades comercializadas con zonisamida

NOMBRE REGISTRADO	PRESENTACIÓN	PRECIO
Zonegran®	25 mg 14 cápsulas	11,80 €
	50 mg 28 cápsulas	37,76 €
	100 mg 56 cápsulas	129,30 €

PRINCIPIO ACTIVO	DDD (g)	COSTE DDD
Fenobarbital	0,1g	0,07
Fenitoína	0,3g	0,10
Carbamazepina	1g	0,28
Valproico ácido	1,5g	0,46
Gabapentina	1,8g	2,30
Lamotrigina	0,3g	2,88
Zonisamida	0,2g	4,62
Topiramato	0,3g	4,68
Levetiracetam	1,5g	4,82