

ZONISAMIDA

Tirado Peláez M. J. Farmacéutica de la Gerencia de Atención Primaria de Albacete.

Martínez Sesmero J. M. Farmacéutico del Servicio de Farmacia del Hospital Virgen de la Salud de Toledo.

Zonisamida (ZNS) (Zonegran®) es un nuevo antiepiléptico de administración oral que está indicado como terapia concomitante en el tratamiento de pacientes adultos con convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria. Pertenece al grupo de las sulfonamidas y es un derivado benzisoxazólico no relacionado químicamente con otros agentes antiepilépticos

INDICACIONES (1)

Terapia concomitante en el tratamiento de pacientes adultos con crisis parciales, con o sin generalización secundaria.

POSOLOGÍA (1)

ZNS deberá añadirse a la terapia 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. Algunos pacientes, especialmente aquellos que no tomen inductores del CYP3A4 (carbamecepinga, fenitoína o fenobarbital), podrán responder a dosis más bajas.

Ajuste de dosis: la dosis diaria inicial recomendada es de 50 mg (25 mg/12 h). Después de una semana, la dosis podrá aumentarse a 100 mg al día (50 mg/12 h) 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.

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

MECANISMO DE ACCIÓN (1, 2)

No se conoce el mecanismo de acción exacto de ZNS, 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. El papel del GABA en la inducción de la inhibición de las crisis por ZNS no está claro.

FARMACOCINÉTICA (1, 2)

Se absorbe casi por completo después de la administración oral, alcanzando las concentraciones máximas en plasma o suero entre 2 y 5 horas después de la administración. Se calcula que la biodisponibilidad absoluta es cercana al 100%. 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 pudiendo también someterse a glucuronidación.

La semivida de eliminación terminal es de alrededor de 60 horas; en presencia de inductores de CYP3A4 puede ser menor.

La principal vía de excreción de los metabolitos de ZNS (que son inactivos) y del fármaco sin alterar es a través de la orina. Alrededor del 15-30% de la dosis se elimina sin alterar.

EFICACIA CLÍNICA (3-7)

La eficacia, generalmente, se ha determinado como la disminución de la frecuencia de las crisis parciales en adultos.

No se han publicado estudios que comparen la eficacia de zonisamida en terapia combinada frente a otros antiepilépticos.

Se ha evaluado en 4 estudios controlados con placebo en pacientes con epilepsia refractaria.

- En un estudio (3) en fase III, se determinó la eficacia a dosis fijas de zonisamida a 100 mg, 300 mg y 500 mg/día frente a placebo, durante 18 semanas de seguimiento, valorándose los resultados cada 6 semanas. En el estudio, entraron a formar parte pacientes con todo tipo de crisis parciales, pero en un primer momento la eficacia se determinó en los pacientes que sufrían crisis parciales complejas. En este subgrupo de pacientes, zonisamida a 500 mg/día, redujo la frecuencia de crisis en un 51,2% comparada con una reducción del 16,3% del placebo ($p < 0,0001$). Comparada con placebo y también a 500 mg/día, también redujo significativamente la frecuencia media de las crisis parciales de todo tipo 51,3% vs 18,1% ($p < 0,0001$).

Dosis de 300 mg/día produjeron una reducción en todo tipo de crisis parciales frente a la frecuencia media, pero no se produjo reducción significativa en las crisis complejas.

- En otro estudio (4) con $n=203$ pacientes, se estudió zonisamida a 400 mg/día, valorándose los resultados a las 8 y 12 semanas. La reducción media de todo tipo de crisis parciales fue de un 40,5% con zonisamida y un 9% con placebo ($p=0,009$).

- Otros dos estudios (5, 6) demostraron, con una diferencia estadísticamente significativa, que zonisamida a 400-600 mg/día reducía la frecuencia de todo tipo de crisis en comparación con placebo.

En resumen, la revisión de ensayos encontró que la zonisamida reduce significativamente la frecuencia de convulsiones para las personas con epilepsia parcial resistente a los fármacos. También hay un aumento de los efectos adversos y se necesitan más investigaciones (7).

EFECTOS ADVERSOS (1, 2)

En los estudios controlados con placebo la incidencia de efectos adversos fue del 77,9% con zonisamida, frente al 67,7% con placebo, siendo los más comunes la somnolencia y los vértigos. Otros efectos adversos descritos han sido agitación, irritabilidad, depresión, ataxia, estado confusional, pérdida de memoria, diplopia y anorexia. Además, en Estados Unidos y Japón, en estudios postcomercialización, se ha descrito la aparición de cálculos renales y algunos efectos adversos graves como deshidratación, golpe de calor, rhabdomiólisis, fallo renal e importante pérdida de peso. Por otro lado, al tratarse de una sulfonamida, puede producir

reacción alérgica en pacientes sensibles y alteraciones hematológicas. Se han dado casos de exantema y algún caso aislado de síndrome de Stevens- Jonson (1, 2).

CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES (1)

Conforme a la práctica clínica actual, la interrupción de ZNS en pacientes epilépticos debe realizarse mediante una reducción gradual de la dosis, a fin de reducir la posibilidad de crisis al retirarlo.

- **Las mujeres en edad fértil:** por el riesgo de teratogenia deben utilizar anticonceptivos adecuados mientras dure el tratamiento con ZNS y durante un mes después de interrumpir el tratamiento.
- **Niños y adolescentes:** no está indicado su uso en estos pacientes.
- **Embarazo:** ZNS no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario y sólo si se considera que el posible beneficio justifica el riesgo para el feto. En pacientes que planeen quedarse embarazadas, deberá revisarse la necesidad del tratamiento antiepiléptico.
- **Lactancia:** ZNS se excreta en la leche materna en concentraciones similares a las del plasma materno. Se deberá tomar una decisión sobre la interrupción de la lactancia o de la terapia.
- **Pacientes con insuficiencia hepática:** no se ha estudiado el uso en pacientes con insuficiencia hepática. Por lo tanto, no se recomienda el uso en insuficiencia hepática grave y se deberá tener precaución en insuficiencia hepática de leve a moderada (podrá ser necesario un ajuste más lento).
- **Pacientes con insuficiencia renal:** existe información limitada sobre el uso en estos pacientes y podría ser necesario ajustar la dosis de forma más lenta. 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.

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

INTERACCIONES (1)

No se espera que ZNS afecte a la farmacocinética de otros medicamentos a través de los mecanismos mediados por el citocromo P450.

ZNS no parece interactuar con otros Fármacos Antiepilépticos (FAE) cuando se añade a la terapia instaurada. Sin embargo, podrán producirse cambios en las concentraciones de ZNS si se retiran, ajustan las dosis o se introducen otros FAE que inducen CYP3A4, y podrá ser necesario ajustar la dosis de ZNS. ZNS no parece interactuar con anticonceptivos orales.

CONCLUSIONES

1. Zonisamida es un nuevo fármaco antiepiléptico comercializado para el tratamiento combinado de las crisis parciales en adultos.
2. Los efectos adversos más frecuentes fueron somnolencia, mareo y dolor de cabeza; entre los efectos adversos graves detectados se incluyen rash cutáneo, oligohidrosis/hipertermia o cálculos renales.
3. Presenta un bajo potencial de interacciones (incluidos otros FAE y anticonceptivos orales) y la posibilidad de administración en dosis única diaria en la fase de mantenimiento.
4. Al igual que con los demás nuevos antiepilépticos, la ausencia de estudios comparativos frente a otros FAE impide establecer su papel en terapéutica.

Principio activo	Nombre comercial	DDD	Coste tratamiento/día (€)
Zonisamida	Zonegran 25 mg 14 cápsulas 50 mg 28 cápsulas 100 mg 56 cápsulas	inicial: 50 mg/día 300 mg/día 500 mg/día	1,35 6,93 11,54

BIBLIOGRAFÍA

1. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Record (EPAR). Zonegran www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/zonegran/zonegran.htm. (visitada el 5 de julio de 2006).
2. Ministerio de Sanidad y Consumo. Principios activos 2005 www.msc.es/profesionales/farmacia/informaMedicamentos/ppiosActivos 2005. (visitada el 5 de julio de 2006).
3. Brodie MJ, Duncan R et al. Dose dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double blind, placebo controlled study patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2005; 46:31-41.
4. Faught E, Ayala R et al. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2001; 57: 1774-1779.
5. Sackellares JC, Ramsay ER et al. Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures. *Epilepsia* 2004; 45:610-617.
6. Schmidt D, Jacob R et al. Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double blind trial. *Epilepsy Research* 1993; 15:67-73.
7. Chadwick DW, Marson AG Tratamiento complementario con zonisamida para la epilepsia parcial resistente a fármacos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Horta Hernández A, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rosa Rubio A, González Alcázar A, Alejandro Lázaro G, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: GU-142-2000

NIPO: 352-00-029-6