

# NUEVO MEDICAMENTO A EXAMEN

## COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

<http://www.osanet.euskadi.net>  
(profesionales)

Nº 113-2006

### ZONISAMIDA

#### Nombre Comercial y presentación:

ZONEGRAN® (Eisai Farmacéutica)  
25 mg 14 cápsulas duras 11,80 €  
50 mg 28 cápsulas duras 37,76 €  
100 mg 56 cápsulas duras 129,30 €

#### Condiciones de dispensación:

Receta médica  
Fecha de evaluación: Marzo 2006  
Fecha de comercialización: Abril 2006  
Procedimiento de autorización: Centralizado

Calificación: **EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE**



La bibliografía disponible de la nueva especialidad farmacéutica es insuficiente para establecer conclusiones.

Una vez realizada la evaluación de **ZONISAMIDA**, de acuerdo con la evidencia científica disponible en este momento, el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CENM) recomienda:

**Continuar utilizando otros antiepilépticos con mayor experiencia de uso, ya que la información disponible respecto al nuevo medicamento no permite pronunciarse sobre su aportación terapéutica.**

Zonisamida es un nuevo fármaco antiepiléptico comercializado para el tratamiento combinado de las crisis parciales.

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

La eficacia de zonisamida en esta indicación 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 (aquellos que presentan una reducción del 50% o más en la frecuencia de crisis parciales complejas).

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.

Presenta un bajo potencial de interacciones (incluidos otros antiepilépticos y anticonceptivos orales) y la posibilidad de administración en dosis única diaria en la fase de mantenimiento.

Al igual que con los demás nuevos antiepilépticos, la ausencia de estudios comparativos frente a otros fármacos antiepilépticos impide establecer su papel en terapéutica.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos

#### Posibilidades de calificación:

|                                  |     |
|----------------------------------|-----|
| Interesante                      | *** |
| Aporta algo                      | **  |
| Aporta en situaciones concretas  | *   |
| No aporta nada nuevo             | ●   |
| Experiencia clínica insuficiente | ¿?  |

#### COSTE / DDD (€)



## INDICACIONES APROBADAS<sup>1</sup>

Terapia concomitante en el tratamiento de pacientes adultos con crisis parciales, con o sin generalización secundaria. Está **contraindicado** en hipersensibilidad a sulfonamidas.

## MECANISMO DE ACCIÓN<sup>2</sup>

La inhibición de la propagación de las convulsiones parece estar relacionada con el bloqueo de los canales de calcio tipo T y los canales de sodio sensibles al voltaje.

## FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>

La semivida de eliminación terminal es de alrededor de 60 horas en ausencia de inductores de CYP3A4.

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

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>

ZNS deberá añadirse a la terapia existente y la dosis deberá ajustarse en función del efecto clínico.

Ajuste de dosis: la dosis diaria inicial recomendada es de 50 mg vía oral en dos dosis divididas. Después de una semana, la dosis podrá aumentarse a 100 mg al día y posteriormente en intervalos de una semana, con incrementos de hasta 100 mg.

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

## EFICACIA CLÍNICA

No se han publicado estudios que comparen la eficacia de ZNS en terapia combinada frente a otros fármacos antiepilépticos (FAE).

La valoración de la eficacia de ZNS se ha basado en los resultados de 4 estudios doble ciego, controlados con placebo, en aproximadamente 800 pacientes con crisis parciales (CP) refractarias a otros tratamientos, en los que ZNS se añade como terapia coadyuvante<sup>3,6</sup>. Sólo uno de ellos<sup>3</sup> cumple la duración mínima recomendada por la EMEA<sup>7</sup>. Una de las definiciones de epilepsia refractaria a FAE más aceptadas es cuando no haya habido respuesta a dos FAE en monoterapia y a una combinación de dos FAE<sup>8</sup>.

El estudio principal<sup>9</sup> evaluó en 351 pacientes la eficacia de diferentes dosis de ZNS (100 mg, 300 mg y 500 mg al día) frente a placebo durante 18 semanas. Sólo se observaron diferencias significativas en las dos variables principales con la dosis de 500 mg de ZNS frente a placebo; se redujo la frecuencia de crisis parciales complejas (51,2% vs 16,3%) y aumentó el porcentaje de pacientes respondedores (52,3% vs 21,3%).

Otros tres estudios, de menor duración y con menos pacientes, presentaron resultados consistentes con los obtenidos en el estudio anterior<sup>4-6</sup>.

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas

Los efectos adversos (EA) más frecuentes fueron somnolencia (16,1%), mareo (15,5%) y dolor de cabeza (12,4%). En el estudio principal la incidencia de abandonos por EA con ZNS 500 mg fue de 27,1% frente al 10% en el grupo placebo. La aparición de EA está relacionada con la dosis y con la duración del periodo de titulación<sup>2-6</sup>.

Debido a que ZNS está comercializada en Japón y en EEUU desde hace años, existe una extensa farmacovigilancia postcomercialización. Los EA más frecuentes coinciden con los observados durante los estudios. Se han detectado otros EA más graves no observados en los ensayos clínicos como cálculos renales, oligohidrosis/hipertermia (sobre todo en niños) o rash severo<sup>2,9</sup>.

ZNS contiene un grupo sulfonamida por lo que se pueden dar exantema, reacción alérgica y trastornos hematológicos importantes incluyendo anemia aplásica<sup>1</sup>.

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

La interrupción de ZNS en pacientes epilépticos debe realizarse mediante una reducción gradual de la dosis, a fin de reducir la posibilidad de convulsiones al retirarlo.

Las mujeres en edad fértil, debido al riesgo de teratogenia, deben utilizar anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con ZNS y durante un mes después de interrumpir el tratamiento.

### Utilización en situaciones especiales<sup>1</sup>

**Embarazo:** ZNS no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario y se considera que el posible beneficio justifica el riesgo para el feto.

**Lactancia:** ZNS se excreta en la leche materna en concentraciones similares a las del plasma materno.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** 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.

### Interacciones<sup>1</sup>

ZNS no parece interactuar con otros FAE (carbamazepina, lamotrigina, fenitoína o valproato sódico), ni con anticonceptivos orales.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

ZNS se ha aprobado para terapia en combinación con otros FAE en pacientes adultos con epilepsia parcial<sup>1</sup>.

Actualmente no existe evidencia suficiente para obtener conclusiones sobre la eficacia relativa de los diferentes FAE en terapia combinada, por no disponer de ensayos clínicos comparativos entre ellos. ZNS ha mostrado su eficacia frente a placebo en la terapia en combinación con otros FAE en pacientes con epilepsia parcial refractaria<sup>3-6</sup>.

Entre sus posibles ventajas estarían el bajo potencial de interacciones y la dosificación única diaria, aunque esta última se ve disminuida por la no disponibilidad de presentaciones con unidades de dosificación adecuadas para las dosis de mantenimiento.

La incidencia de la epilepsia parcial refractaria sigue siendo elevada, y su tratamiento no está totalmente cubierto por los FAE actualmente disponibles<sup>8</sup>. Como en otros casos, los estudios clínicos realizados con ZNS parecen orientados –fundamentalmente– a conseguir la autorización de comercialización para el medicamento, por lo que resulta difícil recuperar información relevante para la práctica. Este hecho hace que no se pueda afirmar que ZNS vaya a cubrir esta laguna terapéutica.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el **INFORME DE EVALUACIÓN DE ZONISAMIDA** en: [http://www.osanet.euskadi.net/r85-8312/es/contenidos/informacion/innovaciones\\_terap/es\\_1221/innter\\_c.html](http://www.osanet.euskadi.net/r85-8312/es/contenidos/informacion/innovaciones_terap/es_1221/innter_c.html)

### Comité de Redacción:

Iñigo Aizpurua, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Itsasne Lekue, Eulali Mariñelena, Carlos Martínez, Carmela Mozo, Justo Múgica, Isabel Porras, Juan Salgado, Luisa Ugedo, Elena Valverde.



Esta Ficha "Nuevo medicamento a examen" se ha extraído como resumen de un **Informe de Evaluación** más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en: <http://www.osanet.euskadi.net>. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: [cevime-san@ej-gv.es](mailto:cevime-san@ej-gv.es)

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.