

## INFORME DE EVALUACIÓN

### ZONISAMIDA

Nombre Comercial y presentaciones: 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: Con receta médica  
Fecha de evaluación: Marzo 2006  
Fecha de comercialización: Abril  
Procedimiento de autorización: Centralizado

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

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

### Contraindicaciones<sup>1</sup>

Contraindicado en hipersensibilidad a zonisamida (ZNS), a algunos de los excipientes o a las sulfonamidas.

### MECANISMO DE ACCIÓN<sup>2</sup>

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<sup>1</sup>

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 orina. Alrededor del 15-30% de la dosis se elimina sin alterar.

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

**Adultos:** 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, aunque algunos

pacientes especialmente aquellos que no tomen inductores del CYP3A4 (carbameceptina, fenitoína o fenobarbital), podrán responder a dosis más bajas.

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

**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 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 agencia europea del medicamento 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>2,7</sup>. Una de las definiciones de epilepsia refractaria a FAE más aceptada es cuando no haya habido respuesta a dos FAE en monoterapia y a una combinación de dos FAE, a la dosis máxima tolerada y apropiados al tipo de crisis<sup>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 de diferentes dosis de ZNS (100 mg, 300 mg y 500 mg al día) frente a placebo 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 ZNS frente a placebo; se redujo la frecuencia de CPC (51,2% vs 16,3%) y aumentó el porcentaje de pacientes respondedores (52,3% vs 21,3%). ZNS 300 mg/día redujo de forma significativa frente a 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 menos pacientes, presentan resultados consistentes con los obtenidos en el estudio anterior e incluyen en sus variables principales el análisis de las CP simples y complejas<sup>4-6</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%), les 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>.

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas (RAM)

En los estudios controlados con placebo, la incidencia de efectos adversos notificados fue de 77,9% con ZNS a todas las dosis frente a 67,7% con placebo. Los más frecuentes fueron somnolencia (16,1% vs 8,3% placebo), mareo (15,5% vs 8,3% placebo) y dolor de cabeza (12,4% vs 12,6% placebo). En dichos estudios, se observó abandono del tratamiento por efectos adversos en el 19,9% en el grupo ZNS vs 11,1% en el grupo placebo, entre los que destacaron somnolencia (3,0% vs 1,1% placebo), agitación/irritabilidad (3,0% vs 0,3% placebo), mareos (2,6% vs 1,1% placebo) y anorexia (2,4% vs 0% placebo)<sup>2</sup>. En el estudio principal<sup>3</sup>, la incidencia de abandonos por efectos adversos con la dosis de ZNS 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>.

Por otra parte, y debido a que ZNS está comercializada en Japón desde el año 1989 y en EEUU desde el año 2000, se ha llevado a cabo una extensa farmacovigilancia postcomercialización. Los efectos adversos más frecuentes coinciden con los observados durante los estudios controlados con placebo. 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 rash severo<sup>2,9</sup>.

ZNS se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de nefrolitiasis o en tratamientos concomitantes con medicaciones asociadas a nefrolitiasis. El aumento de ingesta de líquidos puede ayudar a disminuir el riesgo<sup>1</sup>.

ZNS es un derivado benzisoxazólico, que contiene un grupo sulfonamida. Las reacciones adversas graves de tipo inmunitario que se han asociado a medicamentos que contienen un grupo sulfonamida incluyen: exantema, reacción alérgica y trastornos hematológicos importantes incluyendo anemia aplásica<sup>1</sup>.

Se han dado casos de exantema grave asociados con la terapia con ZNS, incluyendo casos aislados de síndrome de Stevens-Johnson<sup>1</sup>.

### **Precauciones<sup>1</sup>**

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.

### **Interacciones con alimentos y medicamentos<sup>1</sup>**

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 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.

### **Utilización en grupos especiales<sup>1</sup>**

- **Niños y adolescentes:** no está indicado el 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.

## **LUGAR EN TERAPÉUTICA**

ZNS se ha aprobado para terapia en combinación con otros FAE en pacientes adultos con epilepsia parcial.

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.

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. 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.

## RESUMEN DEL ANÁLISIS

**COMPARADOR:** Todos los antiepilépticos indicados en terapia combinada y para CP en adultos: carbamazepina, clonazepam, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina, primidona, tiagabina, topiramato, ácido valproico, vigabatrina.

**Justificación:** No se han establecido comparaciones entre los nuevos FAE y los clásicos mediante ensayos clínicos comparativos capaces de valorar la eficacia diferencial como FAE añadidos. Existen diversos ensayos clínicos comparativos que han demostrado un beneficio significativo de los nuevos FAE frente a placebo como tratamiento coadyuvante en la epilepsia refractaria<sup>8</sup>. No hay pruebas suficientes para concluir que haya diferencias significativas entre ellos.

## CONCLUSIÓN

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

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

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 FAE 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 FAE impide establecer su papel en terapéutica.

**FRASE RESUMEN: “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”.**

## Calificación: EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE

*La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.*

*Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Euskadi, Cataluña, Aragón y Navarra*

## 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. 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.
8. 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.
9. Leppik IE. Practical prescribing and long-term efficacy and safety of zonisamide. *Epilepsy Research*. 2006;68S:S17-S24.

Referencia (autor, año)	Tipo de estudio y objetivo	Escala Jadad	Población estudiada	Pauta de tratamiento	Variables de medida principales	Resultados (Intervalos de confianza / p)	Comentarios
<b>CRISIS PARCIALES REFRACTARIAS A OTROS TRATAMIENTOS</b>							
Brodie MJ et al Epilepsia.2005;46(1):31-41 Ref 3 Financiado por Elan Pharmaceuticals	Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos  <b>Objetivo:</b> evaluar la eficacia y seguridad de ZNS 500 mg en comparación a placebo en terapia combinada con otros FAE en pacientes con crisis parciales refractarias.	Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 1  <b>Total: 4 puntos</b>	351 pacientes La edad media era ~ 36 años, excepto en el grupo ZNS 300mg que era de 32,9 años.  <i>Población en análisis ITT modificado</i> : 312 pacientes con datos de crisis parciales durante la fase de mantenimiento a dosis fijas (semanas 19-36)  <b>Criterios inclusión:</b> pacientes >12 años con crisis parciales con o sin generalización secundaria, mal controlados a pesar de régimen estable con 1-3 FAE.  En la fase de preinclusión el 75% de los pacientes estaban en tratamiento con 2 o más FAE. Los FAE más frecuentemente utilizados eran carbamazepina, valproato y lamotrigina.  <b>Criterios de exclusión:</b> Crisis no epilépticas, alcoholismo, abuso de fármacos, o hipersensibilidad farmacológica, enfermedad neurológica progresiva. Mujeres embarazadas, y en periodo de lactancia	<b>Fase de preinclusión (semanas 1-12):</b> durante 12 semanas se anotaron todas las crisis (determinación situación basal) Se incluyen sólo los pacientes con $\geq 12$ crisis parciales y con un periodo libre de crisis no superior a 3 semanas durante esta fase.  <b>Fase de aleatorización (ratio 2:1:1:2):</b> <b>1. Fase de ajuste de dosis (semanas 13-18):</b> 6 semanas del ajuste de dosis según siguiente esquema: <b>Grupo 1</b> Semanas 13-18: placebo <b>Grupo 2</b> Semana 13: ZNS 50/100mg Semana 14-18: ZNS 100mg <b>Grupo 3</b> Semana 13: ZNS 50/100mg Semana 14: ZNS 150mg Semana 15: ZNS 200mg Semana 16-18: ZNS 300mg <b>Grupo 4</b> Semana 13: ZNS 50/100mg Semana 14: ZNS 150mg Semana 15: ZNS 200mg Semana 16: ZNS 300mg Semana 17: ZNS 400mg Semana 18: ZNS 500mg  <b>2. Fase de mantenimiento dosis fijas (semanas 19-36):</b> 18 semanas de tratamiento <b>Grupo 1:</b> placebo <b>Grupo 2:</b> ZNS 100mg <b>Grupo 3:</b> ZNS 300mg <b>Grupo 4:</b> ZNS 500mg	<b>Eficacia:</b> <b>Variables principales:</b> • % de reducción en la frecuencia de <b>crisis parciales complejas</b> sin generalización secundaria, normalizado a 28 días  • % respondedores (definido como los que tienen una reducción del 50% o más en la frecuencia de <b>crisis parciales complejas</b> ), normalizado a 28 días  <b>Variables secundarias:</b> • Reducción en la frecuencia de todas las crisis parciales sin generalización secundaria  • Reducción en la frecuencia de todas las crisis  <b>Seguridad</b> EA observados durante tratamiento; test laboratorio; resultados ECG; examen físico y neurológico; signos vitales y peso	Placebo: 16,3% ZNS 500mg: 51,2% (p<0,0001) ZNS 300mg: NS ZNS 100mg: NS  Placebo: 21,3% ZNS 500mg: 52,3% (p<0,001) ZNS 300mg: NS ZNS 100mg: NS  Placebo: 19,4% ZNS 500mg: 50,6% (p<0,0001) ZNS 300mg: 46,4% (p=0,0007) ZNS 100mg: NS  Placebo: 18,1% ZNS 500mg: 51,3% (p<0,0001) ZNS 300mg: 41,8% (p=0,0005) ZNS 100mg: NS  Incidencia EA (la mayoría leves-moderados): Placebo: 68,3% ZNS 100mg: 69,7% ZNS 300mg: 70,9% ZNS 500mg: 81,4%  EA observados durante el tratamiento en $\geq 10\%$ de los pacientes: somnolencia, mareos y dolor de cabeza en fase titulación dosis y dolor de cabeza y faringitis en fase dosis fija.	Se realiza análisis de la eficacia por ITT modificado: pacientes con datos de crisis parciales durante la fase de mantenimiento a dosis fijas (semanas 19-36)  Los criterios de inclusión del estudio se refieren a pacientes con crisis parciales mientras que la variable principal se refiere específicamente a crisis parciales complejas. El estudio se ve influenciado por la inclusión de sujetos que no presentaban crisis parciales complejas.  Características iniciales de la población: el tratamiento con 3 FAE era más frecuente en los grupos ZNS 100mg y ZNS 500mg.  Porcentaje de pérdidas: 23,9%

							Incidencia abandono por EA fue mayor en grupo ZNS 500mg (27,1%) que en resto grupos placebo (10,0%), ZNS 100mg (1,8%) y ZNS 300mg: (18,2%)	
<b>ESTUDIOS AUXILIARES</b>								
<p>Faught E, et al</p> <p>Neurology.2001;57:1774-79</p> <p>Ref 4</p> <p>Estudio 922 de la EMEA</p> <p>Financiado por Dainippon Pharmaceutical UA Corp., Teaneck NJ.</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico y de dosis respuesta.</p> <p><b>Objetivo:</b> valorar eficacia de ZNS 400mg/día en epilepsia parcial refractaria; valorar su seguridad y tolerabilidad</p>	<p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 0 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p> <p><b>Total: 4 puntos</b></p>	<p>203 pacientes aleatorizados (Grupo A 85; Grupo B1:60; Grupo B2:58).</p> <p>146 pacientes (72%) completaron la fase de tratamiento activo de 20 semanas</p> <p><i>Población en análisis ITT modificado</i> (pacientes que recibieron al menos 1 dosis en semanas 8-12): 170 pacientes Duración: 5 semanas (semanas 8-12)</p> <p><b>Criterios inclusión:</b> pacientes <math>\geq</math> 12 años con epilepsia parcial refractaria, con o sin generalización secundaria, que presentaban <math>\geq</math>4 crisis/mes durante 3 meses previos al estudio sin periodos libres de crisis &gt;30 días durante tratamiento con 1 ó 2 FAE (fenitoina, carbamazepina, a. valproico, fenobarbital o primidona)</p> <p><b>Criterio de exclusión:</b> pacientes con &lt;4 crisis en la fase de preinclusión</p>	<p><b>Fase de preinclusión:</b> simple ciego con placebo, 4 semanas (determinación situación basal).</p> <p><b>Fase de tratamiento activo:</b> doble ciego, 20 semanas incluyendo:</p> <p><b>1. Fase de aleatorización</b> a placebo o ZNS 400 mg/día con distintos esquemas de titulación de dosis (semanas 1-7)</p> <p><b>2. Fase de mantenimiento</b> (semanas 8-12)</p> <p><b>3. Fase de cambio de placebo a ZNS en Grupo A</b> (semanas 13-20)</p> <p><b>Grupo A:</b> semanas 1-12: placebo; semana 13: ZNS 100; semana 14: ZNS 200; semana 15: ZNS 300; semanas 16-20: ZNS 400</p> <p><b>Grupo B1:</b> semanas 1-5 ZNS 100; semana 6 ZNS 200; semana 7 ZNS 300; semanas 8-20 ZNS 400</p> <p><b>Grupo B2:</b> semana 1 ZNS 100; semana 2-6 ZNS 200; semana 7 ZNS 300; semanas 8-20 ZNS 400</p>	<p><b>Eficacia:</b> El análisis de eficacia principal realiza la comparación de la <b>fase de preinclusión</b> frente a la <b>fase tratamiento activo de las semanas 8-12</b> (cinco semanas); placebo Grupo A (n=72) vs ZNS 400 mg Grupo B1+B2 (n=98).</p> <p><b>Variables principales:</b> % de reducción o en la frecuencia de crisis parciales</p> <p><b>Variables secundarias:</b> % respondedores (porcentaje de pacientes con reducción de <math>\geq</math> 50% en la frecuencia de crisis parciales)</p> <p><b>Seguridad:</b> no define variables; se valoraron efectos adversos en distintas visitas/periodos según cuestionario abierto</p>	<p>ZNS 400 mg: 40,5% (p&lt;0,009) Placebo: 9%</p> <p>ZNS 400 mg: 41,8% (p&lt;0,0014) Placebo: 22%</p> <p>Efectos adversos observados durante el tratamiento en <math>\geq</math>10% de los pacientes: somnolencia, anorexia, rinitis, mareos, náuseas y/o vómitos, ataxia, fatiga y dolor de cabeza.</p>	<p>Estudio que no cumple los criterios de duración mínima exigida por la EMEA para ensayos con FAE (12 semanas).</p> <p>Se realizó también análisis de la población ITT de todos los pacientes aleatorizados y los resultados fueron:</p> <p>ZNS 400 mg: 32,3% (p&lt;0,016) Placebo: 5,6%</p> <p>Porcentaje de abandonos por EA: 8,2% placebo y 10% ZNS.</p>	

<p>Schmidt et al.</p> <p>Epilepsy Research. 1993;15:67-73</p> <p>Ref 5</p> <p>Estudio 912 EUR de la EMEA</p>	<p>Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos.</p> <p><b>Objetivo:</b> evaluar la eficacia y seguridad de ZNS (400-600mg) en comparación a placebo en terapia combinada con otros FAE en pacientes con crisis parciales refractarias.</p>	<p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 0 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 1</p> <p><b>Total: 3 puntos</b></p>	<p>139 pacientes aleatorizados (18-59 años de edad): placebo (n=68) y ZNS (n=71).</p> <p><i>Población en análisis ITT modificado:</i> pacientes que recibieron al menos 7 días de tratamiento</p> <p><b>Criterios inclusión:</b> pacientes con media <math>\geq 4</math> crisis parciales complejas /mes durante 4 meses previos al estudio a pesar de niveles plasmáticos adecuados/estándar de otros FAE (no más de tres); sin enfermedad neurológica progresiva y con buen estado de salud general.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> presencia de crisis distintas a parciales o tónico-clónicas; lesión cerebral progresivo; retraso mental o cualquier condición o medicación que interfiera con la farmacocinética de los FAE previos; posibilidad de embarazo</p>	<p><b>Fase de preinclusión:</b> 8-12 semanas (determinación situación basal).</p> <p><b>Fase de tratamiento activo:</b> aleatorización, doble ciego, 12 semanas incluyendo:</p> <p><b>1. Fase de titulación de dosis</b> (4 semanas): dosis inicial ZNS: 1,5mg/kg/día dosis ZNS día 8: 3mg/kg/día dosis ZNS día 15: 6mg/kg/día dosis "mantenimiento" ZNS día 28: dosis necesaria para alcanzar concentraciones plasmáticas de 20-30mcg/ml. Si frecuencia crisis no se reduce <math>\geq 50\%</math> se aumenta la dosis hasta 20mg/kg/día o hasta concentración máxima 40mcg/ml siempre que no ocurran efectos adversos graves.</p> <p><b>2. Fase de mantenimiento:</b> (8 semanas) con placebo y ZNS a dosis "mantenimiento" (entre 400 y 600 mg)</p> <p>La medicación se administra en pauta de dos veces al día</p>	<p><b>Eficacia</b> El análisis de eficacia principal realiza la comparación de la <b>fase de preinclusión</b> frente a la <b>fase de mantenimiento</b> (8 semanas)</p> <p><b>Variables principales:</b> % de reducción o en la frecuencia de crisis parciales complejas</p> <p>% respondedores (porcentaje de pacientes con reducción de <math>\geq 50\%</math> en la frecuencia de cualquier tipo de convulsión)</p> <p><b>Seguridad:</b> no se definen variables.</p>	<p>ZNS: 27,7% (p&lt;0,05) Placebo: -3,9% (aumento)</p> <p>Parciales complejas ZNS: 30,3% (p&lt;0,05) Placebo: 12,7%</p> <p>Todo tipo de convulsión: ZNS: 29,9% (p&lt;0,05) Placebo: 9,4%</p> <p>Se observaron efectos adversos en el 59,2% de pacientes grupo ZNS y en el 27,9% del grupo placebo. Los 10 más frecuentes fueron: fatiga, mareos, somnolencia, anorexia, "ideación/abnormal thinking", ataxia, nerviosismo, dolor abdominal, confusión, náuseas y vómitos.</p>	<p>Estudio que no cumple los criterios de duración mínima exigida por la EMEA para ensayos con FAE (12 semanas).</p>
<p>Sackellares et al.</p> <p>Epilepsia. 2004;45(6):610-17</p> <p>Ref 6</p> <p>Estudio 912 US de la EMEA</p> <p>Financiado por Dainippon Pharmaceutical y Elan Pharmaceuticals, Inc.</p>	<p>Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos.</p> <p><b>Objetivo:</b> evaluar la eficacia y seguridad de ZNS (400-600 mg) en comparación a placebo en terapia combinada con otros FAE en pacientes con crisis</p>	<p>Aleatorización:1 Doble Ciego:1 Pérdidas:1 Aleatorización apropiada:1 Ciego apropiado: 1</p> <p><b>Total: 5 puntos</b></p>	<p>152 pacientes aleatorizados (17-65 años de edad): placebo (n=74) y ZNS (n=78).</p> <p><i>Población en análisis ITT:</i> pacientes que recibieron al menos 1 dosis de tratamiento.</p> <p><b>Criterios inclusión:</b> pacientes con historia previa de crisis parciales</p>	<p><b>Fase de preinclusión:</b> 8-12 semanas (determinación situación basal).</p> <p><b>Fase de tratamiento activo:</b> doble ciego, 12 semanas incluyendo:</p> <p>1. Fase de titulación de dosis (4 semanas) 2. Fase de mantenimiento (8 semanas)</p>	<p><b>Eficacia</b> El análisis de eficacia principal realiza la comparación de la <b>fase de preinclusión</b> frente a la <b>fase de mantenimiento</b> (normalizado a 28 días)</p> <p><b>Variables principales:</b> % de reducción en la frecuencia de todas las crisis parciales</p>	<p>ZNS: 28,9% (p&lt;0,0009) Placebo: -4,7% (aumento)</p>	<p>Estudio que no cumple los criterios de duración mínima exigida por la EMEA para ensayos con FAE (12 semanas).</p>

	parciales refractarias.		refractarias a otros FAE; media $\geq 4$ crisis parciales complejas/ mes y $\leq 8$ crisis tónicas generalizadas, clónicas o tónicas-clónicas/ mes; en tratamiento con 1-2 FAE (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, o primidona); buen estado de salud general.	<p>Aleatorización a</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Placebo</li> <li>- ZNS ~ 7 mg/kg/día, dosis de 400-600 mg según peso. Dosis de ZNS ajustadas para obtener niveles plasmáticos de 20-30 mcg/ml. Se administra en pauta de dos veces al día</li> </ul> <p>Si necesario reducir efectos adversos se permite alteración protocolo para inicio dosis bajas según esquema:</p> <p>dosis inicial ZNS 100: 1,5mg/kg/día  dosis ZNS 200 día 8: 3,0mg/kg/día  dosis ZNS 400 día 15: 6,0mg/kg/día  dosis "mantenimiento" ZNS día 28: cambios según juicio clínico.</p>	<p>% de reducción en la frecuencia de crisis parciales complejas</p> <p>% de reducción en la frecuencia de todas las crisis</p> <p><b>Variable secundaria:</b> % respondedores (porcentaje de pacientes con reducción de <math>\geq 50\%</math> en la frecuencia de cualquier tipo de convulsión)</p> <p><b>Seguridad:</b> Efectos adversos observados durante fase de tratamiento activo que no se presentaron en fase preinclusión o que se presentaron en dicha fase pero se agravaron en la fase tratamiento activo. .</p> <p>Efectos adversos graves (cualquier evento que alterase el "buen estado" del paciente)</p>	<p>ZNS: 27,4% (p&lt;0,05) Placebo: 0,5%</p> <p>ZNS: 25,5% (p&lt;0,05) Placebo: -6,6% (aumento)</p> <p>ZNS: 28,2% NS Placebo: 16,2%</p> <p>Mayor incidencia de EA en grupo ZNS (p&lt;0,05). En general de carácter leve-moderado. Los más frecuentes: somnolencia, irritabilidad, mareos, náuseas y fatiga.</p> <p>11 pacientes en grupo ZNS experimentaron reacciones adversas graves: depresión, coléctasis hepática, accidente cerebrovascular comportamiento esquizofrénico, insomnio, ansiedad, taquicardia, colecistitis, comportamiento suicida (posiblemente relacionado con fármaco) y sobredosis.</p>	<p>Titulación lenta de dosis se asocia con aparición menos efectos adversos.</p> <p>Porcentaje de abandonos por EA: 1,4% placebo y 15,4% ZNS.</p>
--	-------------------------	--	---	--	---	--	---

ZNS= Zonisamida; FAE= Fármacos antiepilépticos; NS: no significativo; EA: efectos adversos

## COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Juan Salgado Sáez. Médico de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.