CM Comité de Medicamentos

Antiepiléptico derivado benzisoxazólico. Presenta una inhibición débil de la anhidrasa carbónica *in vitro* y parece actuar sobre los canales de calcio y de sodio sensibles al voltaje. Asimismo, tiene un efecto modulador en la inhibición neuronal mediada por GABA. Considerado de amplio espectro, utilizado en monoterapia o asociado a otros FAE para el tratamiento de crisis focales, generalizadas y espasmos infantiles. No aprobado su uso en <18 años.

USO CLÍNICO

- Tratamiento concomitante en el tratamiento de las crisis parciales, con o sin generalización secundaria, en niños ≥6 años (**A**).
- Espasmos infantiles (**E**: *off-label*).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Si hay tratamiento concomitante con inductores del CYP3A4:

- Fase inicial de ajuste de dosis: 1 mg/kg/día (1 vez al día) en la semana 1, aumentando en intervalos semanales (semanas 2 a 8) 1 mg/kg; dosis máxima: 1-2 mg/kg/día o 500 mg/día.
- Fase de mantenimiento: pacientes con peso 20-55 kg: 6-8 mg/kg/día (1 vez al día); pacientes con peso >55 kg: 300-500 mg/día (1 vez al día).

En espasmos infantiles existen pocos datos. En monoterapia se han tratado niños con dosis de 2-5 mg/kg/día, divididos en 2 dosis, y se aumentaba la dosis al 4 día hasta el control, con una máxima dosis de 10 mg/kg/día.

No indicado en pacientes con aclaramiento renal <50 ml/min; en pacientes con FG<20 ml/min aumenta el área bajo la curva hasta en un 35%.

Administrar independiente de las comidas; tragar, no masticar.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a sulfonamidas o alguno de sus excipientes.

PRECAUCIONES

- Precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No usar en pacientes con FGR <50 ml/minuto, ya que puede favorecer la formación de cálculos renales (asegurar adecuada ingesta hídrica), puede disminuir FGR e incrementar la creatinina sérica y BUN. Suspender terapia en pacientes con fallo renal agudo o incrementos significativos persistentes de la creatinina en suero o BUN.
- Precaución con fármacos inhibidores de anhidrasa carbónica (topiramato).
- La interrupción en pacientes epilépticos debe realizarse mediante una reducción gradual de la dosis.

- La acidosis metabólica hiperclorémica sin desequilibrio está asociada al tratamiento con zonisamida. En general, la acidosis metabólica inducida por la zonisamida se produce al principio del tratamiento, aunque en algunas ocasiones puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. La magnitud de descenso del bicarbonato es normalmente de leve a moderada (disminución media de 3,5 mEq/l aproximadamente, con dosis diarias de 300 mg en adultos); rara vez los pacientes presentan descensos más graves. El riesgo de acidosis metabólica inducida por zonisamida parece ser más frecuente y grave en pacientes más jóvenes. Se recomienda considerar la encefalopatía hiperamonémica y medir los niveles de amonio en los pacientes que desarrollen una letargia sin causa aparente o cambios en el estado mental durante el tratamiento con zonisamida.
- En pacientes que toman zonisamida y desarrollan dolor o debilidad muscular graves, tanto en presencia como en ausencia de fiebre, se recomienda valorar los marcadores de daño muscular, incluyendo los niveles de creatina-fosfocinasa y aldolasa en suero.
- Puede producir pérdida de peso. Si se produce una pérdida sustancial de peso no deseada, deberá considerarse la interrupción del tratamiento.
- Se han descrito exantemas graves, incluso síndrome de Stevens-Johnson. En caso de exantema, suspender el tratamiento con zonisamida.
- En caso de sobredosis, no se dispone de ningún antídoto específico. Tras sospechar una sobredosis reciente, podría estar indicado el vaciado de estómago mediante lavado gástrico o la inducción de la emesis. La zonisamida presenta una semivida de eliminación larga así que sus efectos podrán ser persistentes. Aunque no se haya estudiado formalmente para el tratamiento de la sobredosis, la hemodiálisis podría reducir la concentración plasmática de zonisamida, y podría considerarse como tratamiento para una sobredosis en caso de estar clínicamente indicada.

EFECTOS SECUNDARIOS

No hay datos específicos en niños. Sus frecuencias no están establecidas.

Se describen solo (en adultos) las frecuentes (1-10%), muy frecuentes (>10%) o de relevancia clínica. Para el resto, consultar ficha técnica.

- Anorexia, agitación, irritabilidad, confusión, depresión, ataxia, mareo, trastorno de la memoria, somnolencia, diplopía, disminución de bicarbonato, equimosis, hipersensiblidad, inestabilidad afectiva, ansiedad, insomnio, trastorno psicótico, bradifrenia, trastorno de la atención, nistagmo, parestesia, trastorno del habla, temblor dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, náuseas, exantema, prurito, nefrolitiasis, fatiga, enfermedad seudogripal, pirexia, edema periférico, pérdida de peso.
- Se han observado casos aislados de muerte súbita en pacientes que presentan epilepsia y tomaban zonisamida.
- Acidosis metabólica; hiperamonemia.
- Se ha notificado un síndrome consistente en miopía aguda asociada a glaucoma secundario de ángulo cerrado en pacientes adultos y pediátricos tratados con zonisamida.
- El aumento de la temperatura corporal y la disminución de la sudoración han sido observados principalmente en población pediátrica.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Inhibidores de la anhidrasa carbónica. Utilizar con precaución en pacientes tratados concomitantemente con topiramato, ya que no existen datos suficientes para descartar una posible interacción farmacodinámica.
- Se recomienda precaución al iniciar o terminar el tratamiento con zonisamida o al cambiar la dosis de zonisamida en pacientes que también reciban medicamentos que son sustratos de la P-gp (por ejemplo, digoxina o quinidina).
- Inducción enzimática: zonisamida en un substrato mayor de la enzima P450 CYP3A4. La exposición a la zonisamida es inferior en los pacientes epilépticos que reciben agentes inductores de CYP3A4 tales como la fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital. No es probable que estos efectos tengan significado clínico cuando se añada zonisamida a la terapia existente; sin embargo, podrán producirse cambios en las concentraciones de zonisamida si se retiran, se ajustan las dosis o se introducen otros medicamentos o antiepilépticos concomitantes que inducen CYP3A4, y podrá ser necesario ajustar la dosis de zonisamida. La rifampicina es un potente inductor de CYP3A4. Si es necesaria la coadministración, se deberá monitorizar estrechamente al paciente y ajustar la dosis de zonisamida y de los otros sustratos de CYP3A4 según sea necesario.
- Inhibición de CYP3A4: en función de los datos clínicos, los inhibidores de CYP3A4 específicos y no específicos conocidos no parecen tener ningún efecto clínicamente relevante en los parámetros de exposición farmacocinética de la zonisamida.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: celulosa microcristalina, aceite vegetal hidrogenado, laurilsulfato sódico. gelatina, dióxido de titanio, goma laca, propilenglicol, hidróxido de potasio, óxido de hierro negro.

Estabilidad: 3 años. Conservar a temperatura ambiente. No almacenar a más de 25 °C. La preparación oral 10 mg/ml tienen una duración de 90 días.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), http://www.aemps.gob.es/cima, y en https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 07/03/2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80996/FT_80996.html
- AEMPS. Boletín mensual del mes noviembre de 2016. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletinMensual/2016/noviembre/boletin-noviembre/
- Boletín mensual de seguridad de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano del mes de noviembre de 2020. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2020-5/boletin-mensual-de-seguridad-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-noviembre-de-2020/
- Coppola G, Grosso S, Verotti A, *et al*. Zonisamide in children and young adults with refractory epilepsy: An open-label, multicenter Italian study. Epilepsy Research. 2009;83:112-116.
- Cuvellier JC. Antiepileptic drugs for the prevention of pediatric migraine. Rev Neurol (París). 2009;165(12):1002-1009.
- Epilepsia y síndromes epilépticos del preescolar y del escolar. Protocolos de Neurología Pediátrica SENEP y AEP. Disponible en: https://www.aeped.es/documentos/protocolos-neurologia-en-revision
- Eun SH, Kim HD, Eun BL, *et al*. Comparative trial of low- and high-dose zonisamide as monotherapy for childhood epilepsy. Seizure. 2011;20(7):558-556.
- Lee YJ, Kang HC, Seo JH, *et al*. Efficacy and tolerability of adjunctive therapy with zonisamide in childhood intractable epilepsy. Brain Dev. 2010;32:208-212.
- Oguni H, Hirano Y, Katoh I. [Treatment of childhood epilepsies: Japanese Expert Consensus study and a comparison of the results with those of the USA and EU]. No To Hattatsu. 2010;42(4):262-266.
- Pakalnis A, Kring D. Zonisamide prophylaxis in refractory pediatric headache. Headache. 2006;46(5):804-807.
- Pascual-Gómez J, Gracia-Naya M, Leira R, *et al*. Zonisamida en el tratamiento preventivo de la migraña refractaria. Rev Neurol. 2010;50:129-132.
- Pediatrics Lexi-Drugs Online [base de datos de internet]. Hudson (OH): Lexi-Comp [consultado el 07/03/2021]. Disponible en: https://online.lexi.com/lco/action/home
- Tratamiento antiepiléptico. Vigilancia y controles. Protocolos de Neurología Pediátrica SENEP y AEP. Disponible en: https://www.aeped.es/documentos/protocolos-neurologia-en-revision
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 [consultado el 07/03/2021]. Disponible en: www.uptodate.com
- Verdú Pérez A, García Pérez A, Martínez Menéndez B. Manual de Neurología Infantil. Madrid: Publimed; 2008.
- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 16.ª edición. España: Adis; 2011.
- Zonisamida (Zonegran™). Drugs@FDA, FDA approved drug products. Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos. Disponible en: https://www.fda.gov/

Fecha de actualización: marzo de 2021.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).