

# ZONISAMIDA

## Antiepiléptico

**CAS:** 68291-97-4

**Nome químico:** 1,2-benzisoxazole-3-methanesulfonamide

**Fórmula molecular:** C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

**Peso molecular:** 212, 23 g/mol.

**Classe:** Antiepiléticos e anticonvulsivantes

Derivado benzisoxazólico (sulfonamida).

**Dosagem:** 25 / 50 / 100mg.

### Vantagens

Monoterapia eficaz na redução das crises epiléticas.

Administração em associação de Zonisamida com selênio e com topiramato apresenta efeitos protetores sobre o estresse oxidativo em pacientes epiléticos.

Previne crises máximas induzidas por eletrochoque e restringe o alastramento das crises, incluindo a propagação das crises desde o córtex até às estruturas sub-corticais para além de suprimir a atividade do foco epileptogênico. No entanto, **ao contrário da fenitoína e da carbamazepina, a Zonisamida atua preferencialmente nas crises que têm origem no córtex.**

Auxiliar na compulsão alimentar em obesos e pode contribuir para a perda de peso associado ao tratamento de transtornos mentais.

Uso veterinário para crises epiléticas em cães e gatos.

Risco baixo de interação medicamentosa e tolerabilidade e segurança satisfatórias.


### Propriedades

É um antiepiléptico que possui uma ação inibitória modesta sobre a anidrase carbônica in vitro. A atividade farmacológica deste derivado benzisoxazólico foi avaliada em numerosos modelos experimentais com crises convulsivas induzidas ou inatas, tendo sido comprovado seu efeito antiepiléptico de amplo espectro. A Zonisamida evita as crises e limita sua extensão e propagação, desde o córtex até as zonas subcorticais, inibindo a atividade do foco epileptogênico. Além disso, tem um efeito modulador sobre a inibição neuronal mediada por GABA. Após sua administração oral a absorção é completa, calculando-se que sua biodisponibilidade é da ordem de 100%. Apresenta uma moderada taxa de ligação a proteínas plasmáticas (40- 50%), é metabolizada através da decomposição redutora do anel benzisoxazólico pela ação da isoenzima CYP3A4, e sua principal via de eliminação é a urinária.

Alcântara - Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130

Centro / Zé Garoto - Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-1349

 vendas@farmacam.com.br

 whatsapp (21) 98493-7033

 Facebook.com.br/farmacam

 Instagram.com.br/farmacam

# ZONISAMIDA

## Antiepiléptico

### Indicações

- Epilepsia com crises parciais, com ou sem generalização secundária.
- Ação promissora no gerenciamento de peso

### Mecanismo de ação

Não está ainda completamente elucidado, no entanto parece atuar sobre os canais de sódio e de cálcio sensíveis à voltagem, interrompendo, desta forma, o disparo neuronal sincronizado reduzindo assim o alastramento das descargas das crises e impedindo a atividade epilética subsequente. A Zonisamida exerce também um efeito modulatório na inibição neuronal mediada pelo GABA.

A atividade anticonvulsivante da Zonisamida foi avaliada numa variedade de modelos, em diversas espécies com crises epiléticas induzidas ou inatas, parecendo a Zonisamida agir como um antiepilético de largo espectro nestes modelos. A Zonisamida previne crises máximas induzidas por eletrochoque e restringe o alastramento das crises, incluindo a propagação das crises desde o córtex até às estruturas sub-corticais para além de suprimir a atividade do foco epileptogénico. No entanto, ao contrário da fenitoína e da carbamazepina, a Zonisamida atua preferencialmente nas crises que têm origem no córtex.

### Posologia

O fármaco deverá ser adicionado a uma terapia existente e a dose deverá ser ajustada individualmente. Recomenda-se iniciar com 25 mg e 2 vezes ao dia; dentro de uma semana a dose poderá ser aumentada para 100 mg/dia.

As doses de 300-500 mg/dia mostraram-se eficazes na maioria dos pacientes.

### Administração isolada de Zonisamida:

A dose inicial é de 25mg tomados 2 vezes ao dia. Pode ser aumentada em até 100 mg em intervalos de duas semanas.


### Administração Zonisamida com outros medicamentos antiepiléticos:

A dose inicial habitual é de 50 mg por dia divididos em duas doses iguais de 25 mg. Esta poderá ser aumentada em até 100 mg em intervalos de uma ou duas semanas. Algumas pessoas respondem a doses mais baixas. A dose pode ser aumentada de forma mais lenta caso venha a experimentar efeitos secundários, se for idoso ou sofrer de problemas nos rins ou no fígado.

Alcântara - Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130

Centro / Zé Garoto - Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-1349

 vendas@farmacam.com.br

 whatsapp (21) 98493-7033

 Facebook.com.br/farmacam

 Instagram.com.br/farmacam

# ZONISAMIDA

## Antiepiléptico

**Utilização em crianças (com 6 a 11 anos de idade) e adolescentes (com 12 a 17 anos de idade) com pelo menos 20 kg de peso.**

A dose inicial é de 1 mg por kg de peso corporal tomada uma vez por dia. Esta pode ser aumentada em 1 mg por kg de peso corporal em intervalos de uma a duas semanas. A dose diária habitual é de 6 a 8 mg por kg de peso corporal ou 300 a 500 mg (a que for mais baixa) tomada uma vez por dia. Exemplo: uma criança que pesa 25 kg deve tomar 25 mg uma vez por dia durante a primeira semana e depois aumentar a dose diária em 25 mg no início de cada semana até se atingir uma dose diária entre 150 e 200 mg.

### Ajuste de dosagem

Quando for necessário suspender o tratamento com Zonisamida, este deve ser retirado de forma gradual. Em estudos clínicos, com doentes adultos, foram utilizadas reduções na dose de 100 mg em intervalos semanais com o concomitante ajuste nas doses dos outros medicamentos antiepiléticos (quando necessário).

**Idosos:** deve se usar-se de precaução no início do tratamento em doentes idosos uma vez que a informação existente sobre a utilização de zonisamida neste público é limitada.

**Doentes com compromisso renal:** É necessário usar de precaução no tratamento de doentes com comprometimento renal, uma vez que a informação existente relativamente à sua utilização neste público é limitada podendo ser necessária uma titulação mais lenta. Uma vez que a zonisamida e os seus metabolitos são excretados por via renal, o fármaco deve ser interrompido em doentes que desenvolvam falência renal aguda ou naqueles em que se observe um aumento continuado e clinicamente significativo na creatinina sérica. Em indivíduos com compromisso renal, a depuração renal de doses únicas de Zonisamida demonstrou estar positivamente correlacionada com a depuração da creatinina. A AUC plasmática da Zonisamida estava aumentada em 35% em indivíduos com depuração de creatinina < 20 ml/min. Doentes com compromisso hepático A utilização em doentes com compromisso hepático não foi ainda estudada. Deste modo, a utilização em doentes com compromisso hepático significativo não é recomendada. Deve usar-se de precaução no tratamento de doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, podendo ser necessária uma titulação mais lenta de Zonisamida.


### Reações adversas

Sonolência, enjoos, anorexia, ataxia, irritabilidade, confusão, diplopia, transtornos da memória, náuseas, diarreia, dores abdominais, exantema, pirexia e perda de peso.

Alcântara - Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130

Centro / Zé Garoto - Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-1349

 vendas@farmacam.com.br

 whatsapp (21) 98493-7033

 Facebook.com.br/farmacam

 Instagram.com.br/farmacam

# ZONISAMIDA

## Antiepiléptico

As reações adversas mais frequentes num ensaio aleatorizado, controlado, em monoterapia, comparando Zonisamida com carbamazepina de liberação prolongada foram: diminuição do bicarbonato, diminuição do apetite e diminuição do peso. A incidência de níveis anormalmente muito baixos de bicarbonato sérico (uma diminuição para menos de 17 mEq/l e de mais de 5 mEq/l) foi de 3,8%. A incidência de diminuições pronunciadas no peso de 20% ou mais foi de 0,7%.

### Precauções

Caso o emprego de Zonisamida seja suspenso, a retirada do fármaco deverá ser realizada de forma gradual, da mesma maneira que para outros anticonvulsivantes. Deve-se empregar com precaução em pacientes que estejam sob tratamento com inibidores da anidrase carbônica (como o topiramato) e com anticolinérgicos, visto que houve observações de aumento da temperatura corporal, quadros de insolação e diminuição da sudoração. Recomenda-se realizar controles periódicos da atividade hematopoiética, hepática, pancreática (lipase, amilase) e os marcadores de dano muscular (aldolase, CPK). Deve-se recomendar precaução para pacientes que utilizam máquinas perigosas ou conduzem veículos.

### Interações medicamentosas

A associação com rifampicina (indutor de CYP3A4) impõe necessidade de monitoramento da dose do antiepiléptico.

### Contra-indicações

Alérgicos a compostos derivados de sulfonamidas.  
Grávidas.  
Lactantes.


### Terapia combinada -Bupropiona/Zonisamida

A combinação de bupropiona/Zonisamida parece promissora como droga antiobesidade. A Zonisamida é usada como droga antiepiléptica no Japão desde 1989, sendo liberada para esse fim nos Estados Unidos e em alguns países europeus no início dos anos 2000. Em alguns estudos de curta duração de tratamento de pacientes epiléticos com Zonisamida, observou-se perda de peso como efeito colateral. O mecanismo de ação para a atividade anticonvulsivante da medicação não é totalmente esclarecido, mas acredita-se que esteja associado ao bloqueio de canais de sódio e cálcio. Evidências in vitro também demonstram que essa droga leva a aumento de atividade serotoninérgica e dopaminérgica. Postula-se que esse mecanismo explique, pelo menos em parte, seus efeitos como agente redutor do peso.

Alcântara - Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130

Centro / Zé Garoto - Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-1349

 vendas@farmacam.com.br

 whatsapp (21) 98493-7033

 Facebook.com.br/farmacam

 Instagram.com.br/farmacam

# ZONISAMIDA

## Antiepiléptico

Um estudo-piloto duplo-cego, randomizado, com 60 pacientes, mostrou após 16 semanas perda de 6,0% vs. 1,0% do peso inicial para zonisamida em monoterapia (dose habitual 400 mg/dia) e placebo, respectivamente, em associação à dieta hipocalórica com déficit de 500 kcal/dia. Uma extensão aberta do estudo por mais 16 semanas com 37 pacientes mostrou continuação dos achados, com um resultado final de 9,4% vs. 1,8% de redução do peso inicial. A droga foi bem tolerada nesse estudo, sendo fadiga o único efeito colateral relatado com maior incidência no grupo ativo que no placebo. Conforme observado em outros estudos de pacientes epiléticos, houve aumento significativo da creatinina sérica de 0,13 mg/dL no grupo tratado contra 0,03 mg/dL no grupo placebo. Em um estudo subsequente com pacientes obesos com transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP), a zonisamida (em doses até 600 mg/dia) também se mostrou eficaz tanto na redução do peso como no controle dos episódios compulsivos. Entretanto, colocou-se em questão a sua tolerabilidade, já que 8/30 pacientes usando a droga abandonaram o estudo por efeitos adversos que incluíam queixas psicológicas (dois), alterações cognitivas (dois) e até mesmo lesão acidental com fratura óssea (dois).

Nos estudos fase 2 realizados até agora, optou-se por testar doses mais baixas da zonisamida (120 a 360 mg/dia) com as doses de bupropiona iguais às do referência Contrave™ (360 mg/dia), em duas tomadas diárias (22). Um estudo de 24 semanas de duração com 320 pacientes mostrou perda de 7,5%; 6,1% e 1,4% do peso inicial para a associação de bupropiona com zonisamida 360 mg (ZB360), zonisamida 120 mg (ZB120) e placebo, respectivamente (PPSP de 6,1% para ZB360 e 4,7% para ZB 120) (22). Os efeitos colaterais mais comumente apresentados foram cefaleia (13%-15%), insônia (12%-15%) e náuseas (8%-12%). Nenhum evento adverso sério relacionado à droga ou efeito sobre a função cognitiva, depressão, ideação suicida ou ansiedade foi relatado. Atualmente, essa combinação aguarda completar os estudos de fase 3.

### Referências bibliográficas


Oommen KJ, Mathews S. Zonisamide: a new antiepileptic drug. Clin Neuropharmacol. 1999;22(4):192-200.

Gadde KM, Franciscy DM, Wagner HR 2nd, Krishnan KR. Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. JAMA. 2003;289(14):1820-5.

McElroy SL, Kotwal R, Guerdjikova AI, Welge JA, Nelson EB, Lake KA, et al. Zonisamide in the treatment of binge eating disorder with obesity: a randomized controlled trial. J Clin Psychiatry. 2006;67(12):1897-906.

Alcântara - Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130  
Centro / Zé Garoto - Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-1349

 vendas@farmacam.com.br

 whatsapp (21) 98493-7033

 Facebook.com.br/farmacam

 Instagram.com.br/farmacam