Zonisamid Mylan 100 mg Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Zonisamid.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel

Zonisamid Mylan 25 mg Hartkapseln

Opak weiße Hartkapsel mit schwarzem Aufdruck „Z 25", gefüllt mit weißem bis fast weißem Pulver.
Jede Hartkapsel ist etwa 14,4 mm lang.

Zonisamid Mylan 50 mg Hartkapseln

Opak weiße Hartkapsel mit rotem Aufdruck „Z 50", gefüllt mit weißem bis fast weißem Pulver.
Jede Hartkapsel ist etwa 15,8 mm lang.

Zonisamid Mylan 100 mg Hartkapseln

Opak weiße Hartkapsel mit schwarzem Aufdruck „Z 100", gefüllt mit weißem bis fast weißem Pulver.
Jede Hartkapsel ist etwa 19,3 mm lang.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zonisamid Mylan ist indiziert als:

- Monotherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie (siehe Abschnitt 5.1);
- Zusatztherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung - Erwachsene

Dosissteigerung und Erhaltungsdosis

Bei Erwachsenen kann Zonisamid Mylan als Monotherapie eingesetzt oder zu einer bestehenden Therapie hinzugefügt werden. Die Dosis sollte auf der Basis der klinischen Wirkung auftitriert werden. Die empfohlenen Dosissteigerungen und Erhaltungsdosen sind in Tabelle 1 aufgelistet. Einige Patienten, insbesondere diejenigen, die keine CYP3A4-Induktoren einnehmen, können bereits auf geringere Dosierungen ansprechen.

Absetzen von Zonisamid Mylan

Muss die Behandlung mit Zonisamid Mylan beendet werden, sollte dies schrittweise geschehen (siehe Abschnitt 4.4). In klinischen Studien an erwachsenen Patienten wurden Dosisreduktionen von 100 mg in wöchentlichen Abständen bei gleichzeitiger Anpassung der Dosierungen anderer Antiepileptika vorgenommen (sofern dies erforderlich war).

Tabelle 1. Erwachsene – empfohlenes Dosissteigerungs- und Erhaltungsregime

Behandlungsregime	***Titrationsphase***			***Übliche Erhaltungsdosis***
Monotherapie - neu diagnostiziert, Erwachsene	***Woche 1 + 2***	***Woche 3 + 4***	***Woche 5 + 6***	300 mg pro Tag (einmal täglich) Wenn eine höhere Dosis erforderlich ist: in zweiwöchigen Abständen mit Dosissteigerungsschritten von 100 mg auf bis zu maximal 500 mg erhöhen.
	100 mg/Tag (einmal täglich)	200 mg /Tag (einmal täglich)	300 mg / Tag (einmal täglich)	
Zusatztherapie	***Woche 1***	***Woche 2***	***Woche 3 bis 5***	300 bis 500 mg pro Tag (einmal täglich oder aufgeteilt auf zwei Dosen).
- mit CYP3A4- Induktoren (siehe Abschnitt 4.5)	50 mg/Tag (aufgeteilt auf zwei Dosen)	100 mg / Tag (aufgeteilt auf zwei Dosen)	Steigerung in wöchentlichen Abständen in Schritten von 100 mg	
- ohne CYP3A4- Induktoren; oder mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion	***Woche 1 + 2***	***Woche 3 + 4***	***Woche 5 bis 10***	300 bis 500 mg pro Tag (einmal täglich oder aufgeteilt auf zwei Dosen). Einige Patienten sprechen auf niedrigere Dosen an.
	50 mg/Tag (aufgeteilt auf zwei Dosen)	100 mg /Tag (aufgeteilt auf zwei Dosen)	Steigerung in zweiwöchigen Abständen in Schritten bis zu 100 mg	

Allgemeine Dosierungsempfehlungen für Zonisamid Mylan bei speziellen Patientengruppen

Jugendliche und Kinder (ab 6 Jahren)

Dosissteigerung und Erhaltungsdosis

Zonisamid Mylan muss zu einer bestehenden Therapie für Kinder ab 6 Jahren hinzugefügt werden. Die Do-

sis sollte auf der Basis der klinischen Wirkung auftitriert werden. Die empfohlenen Dosissteigerungen und Erhaltungsdosen sind in Tabelle 2 aufgelistet. Einige Patienten, insbesondere diejenigen, die keine CYP3A4-Induktoren einnehmen, können bereits auf geringere Dosierungen ansprechen.
Behandelnde Ärzte sollen Kinder und deren Eltern / Betreuer auf die speziell hervorgehobenen Hinweise für Patienten zur Hitzschlagvermeidung in der Gebrauchsinformation aufmerksam machen (siehe Abschnitt 4.4, Kinder und Jugendliche).

Tabelle 2. Jugendliche und Kinder (ab 6 Jahren) – empfohlenes Dosissteigerungs- und Erhaltungsregime

Behandlungsregime	***Titrationsphase***		***Übliche Erhaltungsdosis***	
Zusatztherapie	***Woche 1***	***Woche 2- 8***	***Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis 55 kg[a]***	***Patienten mit einem Körpergewicht > 55 kg***
- mit CYP3A4- Induktoren (siehe Abschnitt 4.5)	1 mg/kg/Tag (einmal täglich)	Steigerung in ***wöchentlichen Abständen*** in Schritten von 1 mg/kg	6 bis 8 mg/kg/Tag (einmal täglich)	300 – 500 mg/Tag (einmal täglich)
- ohne CYP3A4-Induktoren	***Woche 1 + 2***	***Woche ≥ 3***	6 bis 8 mg/kg/Tag (einmal täglich)	300 – 500 mg/Tag (einmal täglich)
	1 mg/kg/Tag (einmal täglich)	Steigerung in ***zweiwöchigen Abständen*** in Schritten von 1 mg/kg		

Hinweis:

a. Damit eine Aufrechterhaltung der therapeutischen Dosis gewährleistet ist, sollte das Gewicht des Kindes regelmäßig kontrolliert und die Dosis an etwaige Gewichtsveränderungen bis zu einem Körpergewicht von 55 kg angepasst werden. Das Dosisschema beträgt 6 – 8 mg/kg/Tag bis zu einer Höchstdosis von 500 mg/Tag.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zonisamid bei Kindern unter 6 Jahren oder einem Körpergewicht unter 20 kg ist bisher noch nicht erwiesen.
Für Patienten mit einem Körpergewicht unter 20 kg liegen nur eingeschränkte Daten aus klinischen Studien vor. Daher ist bei der Behandlung von Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht unter 20 kg Vorsicht geboten.

Absetzen

Muss die Behandlung mit Zonisamid beendet werden, sollte dies schrittweise geschehen (siehe Abschnitt 4.4). In klinischen Studien an Kindern wurden Dosisreduktionen in Schritten von ca. 2 mg/kg (in Übereinstimmung mit dem in Tabelle 3 angegebenen Behandlungsplan) in wöchentlichen Abständen vorgenommen.

Tabelle 3. Jugendliche und Kinder (ab 6 Jahren) – empfohlenes Dosisreduktionsschema

Körpergewicht	***Dosisreduktion in wöchentlichen Abständen in Schritten von:***
20 – 28 kg	25 bis 50 mg / Tag*
29 – 41 kg	50 bis 75 mg / Tag*
42 – 55 kg	100 mg / Tag*
> 55 kg	100 mg / Tag*

Hinweis:

* Alle Dosen sind einmal täglich einzunehmen.

Ältere Patienten

Vorsicht ist geboten bei Therapieeinleitung bei älteren Patienten, da zur Anwendung von Zonisamid bei diesen Patienten nur begrenzte Informationen verfügbar sind. Verordnende Ärzte sollten auch das Sicherheitsprofil von Zonisamid bedenken (siehe Abschnitt 4.8).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte mit Vorsicht erfolgen, da zur Anwendung bei diesen Patienten nur eingeschränkte Informationen verfügbar sind und eine langsamere Auftitrierung von Zonisamid Mylan erforderlich sein kann. Da Zonisamid und seine Metaboliten über die Nieren ausgeschieden werden, muss das Arzneimittel bei Patienten abgesetzt werden, die ein akutes Nierenversagen entwickeln oder bei denen eine klinisch signifikante, anhaltende Erhöhung des Serumkreatinins beobachtet wird.
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion korrelierte die renale Clearance nach einer Einzeldosis von Zonisamid positiv mit der Kreatinin-Clearance. Die Plasma-AUC von Zonisamid war bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 20 ml/min um 35% erhöht.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurde nicht untersucht. Daher wird eine Anwendung bei Patienten mit schwerwiegender Leberfunktionsstörung nicht empfohlen. Vorsicht ist geboten bei der Therapie von Patienten mit geringfügiger bis mäßiger Leberfunktionsstörung. Eine langsamere Aufdosierung von Zonisamid Mylan kann erforderlich sein.

Art der Anwendung
Zonisamid Mylan Hartkapseln sind zum Einnehmen bestimmt.
Auswirkung von Nahrungsmitteln
Zonisamid Mylan kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Sulfonamide.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hautausschläge unbekannter Ursache
Im Zusammenhang mit einer Zonisamid-Therapie treten schwerwiegende Hautausschläge auf, einschließlich Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom.
Bei Patienten, die einen anderweitig nicht erklärbaren Hautausschlag entwickeln, muss das Absetzen von Zonisamid erwogen werden. Alle Patienten, die unter Einnahme von Zonisamid einen Hautausschlag entwickeln, müssen engmaschig überwacht werden. Zusätzliche Vorsicht ist bei Patienten geboten, die gleichzeitig andere Antiepileptika erhalten, die unabhängig davon Hautausschläge verursachen können.
Anfallsaktivität bei Absetzen von Zonisamid
In Übereinstimmung mit der gegenwärtigen klinischen Praxis muss ein Absetzen von Zonisamid bei Patienten mit Epilepsie mit einer schrittweisen Reduktion der Dosis erfolgen, um die Wahrscheinlichkeit vermehrter Anfallsaktivität zu verringern. Es existieren nur unzureichende Daten zum Absetzen gleichzeitig verabreichter Antiepileptika mit dem Ziel einer Monotherapie mit Zonisamid, sobald mit Zonisamid in der Zusatztherapie eine Anfallskontrolle erreicht wurde. Daher muss ein Absetzen gleichzeitig verabreichter Antiepileptika mit Vorsicht erfolgen.
Sulfonamid-Reaktionen
Zonisamid ist ein Benzisoxazol-Derivat, das eine Sulfonamidgruppe enthält. Schwerwiegende über das Immunsystem vermittelte Nebenwirkungen, die mit Arzneimitteln, welche eine Sulfonamidgruppe enthalten, im Zusammenhang stehen, umfassen: Hautausschlag, allergische Reaktion und schwerwiegende hämatologische Störungen einschließlich aplastischer Anämie, die in äußerst seltenen Fällen tödlich sein kann. Über Fälle von Agranulozytose, Thrombozytopenie, Leukopenie, aplastischer Anämie, Panzytopenie und Leukozytose wurde berichtet. Die verfügbaren Informationen reichen nicht aus, um einen etwaigen Zusammenhang zwischen Dosis und Therapiedauer und diesen Ereignissen herzustellen.
Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten
Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebo- kontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Zonisamid nicht aus.
Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.
Nierensteine
Bei manchen Patienten, insbesondere denjenigen mit einer Prädisposition für Nephrolithiasis, kann ein erhöhtes Risiko für Nierensteinbildung und begleitende Anzeichen und Symptome wie Nierenkolik, Nierenschmerzen oder Flankenschmerzen bestehen.
Nephrolithiasis kann zu einem chronischen Nierenschaden führen. Risikofaktoren für Nephrolithiasis sind eine vorausgegangene Nierensteinbildung, eine Familienanamnese mit Nephrolithiasis und Hyperkalziurie. Keiner dieser Risikofaktoren erlaubt eine zuverlässige Vorhersage einer Nierensteinbildung während der Zonisamid-Therapie. Außerdem können Patienten, die andere potenziell eine Nephrolithiasis begünstigende Arzneimittel einnehmen, ein erhöhtes Risiko aufweisen. Eine vermehrte Flüssigkeitsaufnahme und Urinausscheidung können insbesondere bei Patienten mit prädisponierenden Risikofaktoren dazu beitragen, das Risiko einer Steinbildung zu mindern.
Metabolische Azidose
Metabolische Azidose mit Hyperchloridämie und non-Anionenlücke (verringerter Serum- Bicarbonatspiegel unterhalb des Referenzbereiches ohne gleichzeitige chronisch respiratorische Alkalose) können im Zusammenhang mit einer Zonisamidbehandlung auftreten. Metabolische Azidose kann durch vermehrte Ausscheidung von Bicarbonationen über die Niere infolge der Hemmung der Carboanhydrase durch Zonisamid verursacht werden. Ein solches Ungleichgewicht im Elektrolythaushalt wurde in Placebo-kontrollierten Studien mit Zonisamid sowie nach der Markteinführung beobachtet. In der Regel tritt eine Metabolische Azidose frühzeitig während der Zonisamid Behandlung auf, wenngleich auch ein späteres Auftreten nicht ausgeschlossen ist. Der Umfang der Absenkung des Bicarbonatspiegels ist zumeist leicht bis moderat (durchschnittlich ~3,5 mEq/l bei einer Dosierung von 300 mg täglich für Erwachsene); seltener treten stärkere Absenkungen auf. Begleiterkrankungen oder Behandlungen, die das Auftreten einer Azidose begünstigen (Nierenerkran-

kungen, schwerwiegende respiratorische Erkrankungen, Status epilepticus, Diarrhoe, Operationen, ketogene Diät oder Arzneimittel) können zusätzlich zu der bestehenden leichten bis moderaten Absenkung des Bicarbonatspiegels beitragen.
Das Risiko für das Auftreten einer durch Zonisamid induzierten Metabolischen Azidose scheint bei jüngeren Patienten höher und ihr Verlauf kann schwerer sein. Eine angemessene Untersuchung und Überwachung des Serum-Bicarbonatspiegels sollte in Erwägung gezogen werden, wenn neben der Zonisamidtherapie das Azidoserisiko durch Begleiterkrankungen erhöht ist, bei Patienten mit einem gesteigerten Risiko für das Auftreten von nachteiligen Folgen einer Metabolischen Azidose sowie bei Patienten mit Symptomen, die auf eine Azidose hindeuten. Beim Auftreten und Fortbestehen einer Metabolischen Azidose ist eine Dosisreduktion oder ein schrittweises Absetzen von Zonisamid zu erwägen, da sich eine Osteopenie entwickeln kann.
Insofern die Zonisamidbehandlung trotz bestehender Azidose fortgesetzt werden soll, sollte eine alkalisierende Behandlung in Betracht gezogen werden.
Zonisamid ist bei erwachsenen Patienten, die gleichzeitig Carboanhydraseinhibitoren wie Topiramat oder Acetazolamid erhalten, mit Vorsicht anzuwenden, da die verfügbaren Daten nicht ausreichen, um eine pharmakodynamische Wechselwirkung auszuschließen (siehe auch Abschnitt 4.4, Kinder und Jugendliche, und Abschnitt 4.5).

Hitzschlag

Fälle verminderten Schwitzens und einer erhöhten Körpertemperatur wurden hauptsächlich bei Kindern gemeldet (ausführliche Warnhinweise siehe Abschnitt 4.4, Kinder und Jugendliche). Vorsicht ist bei Erwachsenen geboten, wenn Zonisamid in Kombination mit anderen Arzneimitteln verordnet wird, die die Patienten für hitzebedingte Erkrankungen prädisponieren; hierunter fallen Carboanhydraseinhibitoren und Arzneimittel mit anticholinerger Wirkung (siehe auch Abschnitt 4.4, Kinder und Jugendliche).

Pankreatitis

Es wird empfohlen, bei Patienten, die Zonisamid einnehmen und die klinischen Anzeichen und Symptome einer Pankreatitis entwickeln, die Spiegel von Pankreaslipase und –amylase zu überwachen. Liegt eine Pankreatitis vor, für die keine anderen Ursachen erkennbar sind, wird empfohlen, ein Absetzen von Zonisamid zu erwägen und eine geeignete Therapie einzuleiten.

Rhabdomyolyse

Für Patienten, die Zonisamid einnehmen und bei denen sich starke Muskelschmerzen und/oder eine Muskelschwäche entweder mit oder ohne Fieber entwickeln, wird empfohlen, die Marker für eine Muskelschädigung wie Kreatinphosphokinase und Aldolase im Serum zu untersuchen. Sind diese erhöht und gibt es hierfür keine anderen ersichtlichen Ursachen wie Trauma oder Grand-mal-Anfall, wird empfohlen, ein Absetzen von Zonisamid zu erwägen und eine geeignete Therapie einzuleiten.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während einer Therapie mit Zonisamid und bis einen Monat nach deren Beendigung geeignete kontrazeptive Maßnahmen anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Ärzte, die Patientinnen mit Zonisamid behandeln, sollten nach Möglichkeit sicherstellen, dass geeignete kontrazeptive Maßnahmen verwendet werden, und sollten auf der Basis der individuellen klinischen Situation der Patientin beurteilen, ob orale Kontrazeptiva beziehungsweise die Dosierung der Bestandteile oraler Kontrazeptiva geeignet sind.

Körpergewicht

Zonisamid kann zu Gewichtsverlust führen. Eine Nahrungsergänzung oder eine vermehrte Nahrungsaufnahme können erwogen werden, wenn der Patient unter der Therapie an Gewicht verliert oder untergewichtig ist. Tritt ein erheblicher unerwünschter Gewichtsverlust auf, sollte ein Absetzen von Zonisamid erwogen werden. Ein Gewichtsverlust ist bei Kindern potenziell schwerwiegender (siehe Abschnitt 4.4, Kinder und Jugendliche).

Kinder und Jugendliche

Die oben genannten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten auch für Jugendliche und Kinder. Die nachfolgend genannten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen treffen speziell auf Kinder und Jugendliche zu.

Hitzschlag und Dehydratation

Vorbeugung vor Überhitzung und Austrocknung bei Kindern

Zonisamid kann bei Kindern zu verminderter Schweißbildung und damit zur Überhitzung des Körpers führen. Wird das Kind nicht behandelt, kann es zu Hirnschäden mit tödlichem Verlauf kommen. Die größte Gefahr für Kinder besteht bei heißem Wetter.
Während der Behandlung des Kindes mit Zonisamid sind folgende Vorsichtsmaßnahmen zu beachten:

- Dem Kind darf es nicht zu warm werden, vor allem wenn es heiß ist.
- Das Kind soll körperliche Anstrengung meiden, vor allem wenn es heiß ist.
- Das Kind soll viel kaltes Wasser trinken.
- Das Kind darf keines dieser Arzneimittel einnehmen:

Carboanhydrasehemmer (wie Topiramat und Acetazolamid) und anticholinerge Arzneimittel (wie Clomipramin, Hydroxyzin, Diphenhydramin, Haloperidol, Imipramin, Oxybutynin).

Wenn einer der nachfolgend genannten Zustände auftritt, muss sich das Kind dringend in ärztliche

Behandlung begeben:
Wenn sich die Haut sehr heiß anfühlt und nur eine geringe oder gar keine Schweißabsonderung auftritt oder wenn das Kind Verwirrtheitszustände zeigt, Muskelkrämpfe oder einen beschleunigten Puls oder eine beschleunigte Atmung hat.

- Bringen Sie das Kind an einen kühlen, schattigen Platz.
- Kühlen Sie die Haut des Kindes mit Wasser.
- Geben Sie dem Kind kaltes Wasser zum Trinken.

Überwiegend bei Kindern wurde über Fälle von vermindertem Schwitzen und erhöhter Körpertemperatur berichtet. Es wurden einige Fälle von Hitzschlag mit Bedarf für eine stationäre Behandlung diagnostiziert. Es liegen Berichte über Fälle von Hitzschlag vor, die eine stationäre Behandlung erforderten und tödlich verliefen. Die meisten Meldungen erfolgten in Phasen warmen Wetters. Die Ärzte sollten mit den Patienten und deren Betreuern über die möglichen schwerwiegenden Folgen eines Hitzschlags, über die Situationen, in denen ein Hitzschlag auftreten kann und über die zu ergreifenden Maßnahmen im Fall von Anzeichen und Symptomen eines Hitzschlags sprechen. Die Patienten und deren Betreuer müssen gewarnt werden, damit sie auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten und die Exposition gegenüber extremen Temperaturen sowie anstrengende körperliche Aktivitäten je nach Zustand des Patienten vermeiden. Behandelnde Ärzte sollen Kinder und deren Eltern / Betreuer auf die Hinweise zur Vorbeugung vor Hitzschlag und Überwärmung bei Kindern in der Gebrauchsinformation aufmerksam machen. Bei Anzeichen oder Symptomen von Dehydratation, Oligohydrose oder erhöhter Körpertemperatur sollte ein Absetzen von Zonisamid in Erwägung gezogen werden.
Zonisamid sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht als Begleitmedikation zu anderen Arzneimitteln angewendet werden, die zu einer Anfälligkeit für hitzebedingte Erkrankungen führen können. Dazu gehören Carboanhydrasehemmer und Arzneimittel mit anticholinerger Wirkung.
Körpergewicht
Eine Gewichtsabnahme mit daraus resultierender Verschlechterung des Allgemeinzustandes und die versäumte Einnahme der Antiepileptika-Medikation waren mit einem tödlichen Verlauf assoziiert (siehe Abschnitt 4.8). Zonisamid wird bei Kindern und Jugendlichen mit Untergewicht (gemäß den altersangepassten BMI-Kategorien der WHO) oder Appetitlosigkeit nicht empfohlen.
Die Inzidenz von zu niedrigem Körpergewicht ist quer durch alle Altersgruppen einheitlich (siehe Abschnitt 4.8). Angesichts der potenziell schwerwiegenden Auswirkungen eines Gewichtsverlusts bei Kindern sollte das Körpergewicht bei dieser Patientengruppe regelmäßig kontrolliert werden. Bei Patienten, deren Gewichtszunahme nicht der in Wachstumstabellen angegebenen entspricht, sollte eine Nahrungsergänzung oder eine Steigerung der Nahrungsaufnahme in Erwägung gezogen werden, andernfalls sollte Zonisamid abgesetzt werden.
Für Patienten mit einem Körpergewicht unter 20 kg liegen nur eingeschränkte Daten aus klinischen Studien vor. Daher ist bei der Behandlung von Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht unter 20 kg Vorsicht geboten. Die Langzeitauswirkungen eines Gewichtsverlusts auf das Wachstum und die Entwicklung von Kindern und Jugendlichen sind nicht bekannt.
Metabolische Azidose
Das Risiko für das Auftreten einer Zonisamid-induzierten Metabolischen Azidose scheint bei Kindern und Jugendlichen höher und ihr Verlauf kann schwerer sein. Bei dieser Patientengruppe sollte daher eine angemessene Untersuchung und Überwachung des Serum-Bicarbonatspiegels erfolgen (vollständige Warnhinweise siehe Abschnitt 4.4 – Metabolische Azidose; zur Inzidenz von erniedrigten Bicarbonatspiegeln siehe Abschnitt 4.8). Die Langzeitfolgen von erniedrigten Bicarbonatspiegeln auf Wachstum und Entwicklung ist nicht bekannt.
Zonisamid sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht als Begleitmedikation zu anderen Carboanhydrase-Hemmern wie Topiramat und Acetazolamid angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).
Nierensteine
Bei Kindern und Jugendlichen sind Nierensteine aufgetreten (vollständige Warnhinweise siehe Abschnitt 4.4, Nierensteine). Bei manchen Patienten, insbesondere denjenigen mit einer Prädisposition für Nephrolithiasis, kann ein erhöhtes Risiko für Nierensteinbildung und begleitende Anzeichen und Symptome wie Nierenkolik, Nierenschmerzen oder Flankenschmerzen bestehen. Nephrolithiasis kann zu einem chronischen Nierenschaden führen. Risikofaktoren für Nephrolithiasis sind eine vorausgegangene Nierensteinbildung, eine Familienanamnese mit Nephrolithiasis und Hyperkalziurie. Keiner dieser Risikofaktoren erlaubt eine zuverlässige Vorhersage einer Nierensteinbildung während der Zonisamid-Therapie.
Eine vermehrte Flüssigkeitsaufnahme und Urinausscheidung können insbesondere bei Patienten mit prädisponierenden Risikofaktoren dazu beitragen, das Risiko einer Steinbildung zu mindern. Wenn der Arzt es befürwortet, sollten Nierenkontrollen mittels Ultraschall durchgeführt werden. Falls Nierensteine entdeckt werden, sollte Zonisamid abgesetzt werden.
Leberfunktionsstörungen
Bei Kindern und Jugendlichen wurden erhöhte Werte bei hepatobiliären Parametern wie Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST), Gamma-Glutamyltransferase (GGT) und Bilirubin festgestellt, wobei für die über dem oberen Normalwert liegenden Werte kein einheitliches Muster beobachtet werden

konnte. Besteht allerdings Verdacht auf ein Lebereignis, sollte die Leberfunktion untersucht und das Absetzen von Zonisamid in Erwägung gezogen werden.

Kognition

Eine bei Epileptikern aufgetretene Beeinträchtigung der Kognition war mit der Grunderkrankung und/oder der Verabreichung von Antiepileptika assoziiert. In einer an Kindern und Jugendlichen durchgeführten placebokontrollierten Studie mit Zonisamid war der Anteil von Patienten mit beeinträchtigter Kognition in der Zonisamid-Gruppe zahlenmäßig höher als in der Placebo-Gruppe.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen von Zonisamid auf Cytochrom-P450-Enzyme

In-vitro-Studien mit humanen Lebermikrosomen zeigen keine oder nur eine geringfügige (< 25%) Inhibition der Cytochrom-P450-Isoenzyme 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A4 bei Zonisamid-Spiegeln, die die klinisch relevanten Konzentrationen ungebundenen Zonisamids im Serum etwa um das Doppelte oder mehr übersteigen. Daher ist nicht zu erwarten, dass Zonisamid die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel über Mechanismen beeinflusst, die über Cytochrom P450 vermittelt werden. In vivo wurde dies für Carbamazepin, Phenytoin, Ethinylestradiol und Desipramin gezeigt.

Potenzielle Beeinflussung anderer Arzneimittel durch Zonisamid

Antiepileptika

Bei Patienten mit Epilepsie führte eine Steady-state-Dosierung von Zonisamid zu keinen klinisch relevanten pharmakokinetischen Auswirkungen auf Carbamazepin, Lamotrigin, Phenytoin und Natriumvalproat.

Orale Kontrazeptiva

In klinischen Studien mit gesunden Probandinnen beeinflusste eine Steady-state-Dosierung von Zonisamid Serumkonzentrationen von Ethinylestradiol oder Norethisteron in einem Kombinationspräparat nicht.

Carboanhydraseinhibitoren

Zonisamid darf bei erwachsenen Patienten, die gleichzeitig mit Carboanhydraseinhibitoren wie Topiramat und Acetazolamid behandelt werden, nur mit Vorsicht angewendet werden, da die verfügbaren Daten nicht ausreichen, um eine mögliche pharmakodynamische Wechselwirkung auszuschließen (siehe Abschnitt 4.4).

Zonisamid darf nicht als Begleitmedikation bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden, die andere Carboanhydrasehemmer wie Topiramat und Acetazolamid erhalten (siehe Abschnitt 4.4, Kinder und Jugendliche).

P-gp-Substrat

In einer in-vitro-Studie zeigt sich, dass Zonisamid ein schwacher Inhibitor von P-gp (MDR1) mit einer IC50 von 267 µMol/l ist und dass Zonisamid theoretisch die Pharmakokinetik von Substanzen, die P- gp-Substrate sind, beeinflussen könnte. Bei Beginn oder Absetzen einer Zonisamid-Therapie oder einer Änderung der Zonisamid-Dosis ist bei Patienten Vorsicht geboten, die auch Arzneimittel erhalten, die P-gp-Substrate sind (z.B. Digoxin, Chinidin).

Potenzielle Beeinflussung von Zonisamid durch andere Arzneimittel

In klinischen Studien hatte eine gleichzeitige Anwendung von Lamotrigin keine offensichtlichen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Zonisamid. Eine Kombination von Zonisamid mit anderen Arzneimitteln, die eine Urolithiasis verursachen können, kann das Risiko der Entwicklung von Nierensteinen erhöhen. Daher sollte die gleichzeitige Gabe derartiger Arzneimittel vermieden werden.

Zonisamid wird teilweise über CYP3A4 (reduktive Spaltung) sowie über N-Acetyl-Transferase und Konjugation mit Glukuronsäure metabolisiert. Daher können Substanzen, die diese Enzyme induzieren oder inhibieren können, die Pharmakokinetik von Zonisamid beeinflussen:

– Enzyminduktion: Bei Patienten mit Epilepsie, die CYP3A4-Induktoren wie Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital erhalten, ist die Exposition mit Zonisamid geringer. Diese Effekte sind aller Wahrscheinlichkeit nach nicht von klinischer Bedeutung, wenn Zonisamid zu einer vorbestehenden Therapie hinzugefügt wird. Veränderungen der Zonisamid-Konzentration können jedoch auftreten, wenn gleichzeitig CYP3A4-induzierende Antiepileptika oder andere Arzneimittel abgesetzt, neu eingesetzt oder in ihrer Dosierung verändert werden. In derartigen Fällen kann eine Anpassung der Zonisamid-Dosis erforderlich sein. Rifampicin ist ein potenter CYP3A4-Induktor. Ist eine gleichzeitige Anwendung erforderlich, sind die Patienten engmaschig zu überwachen und die Dosierungen von Zonisamid und anderen CYP3A4-Substraten sind nach Bedarf anzupassen.
– CYP3A4-Inhibition: Auf der Basis klinischer Daten scheinen bekannte spezifische und unspezifische CYP3A4-Inhibitoren keine klinisch relevante Auswirkung auf die pharmakokinetischen Expositionsparameter von Zonisamid auszuüben. Steady-state-Dosierungen von Ketoconazol (400 mg/Tag) oder von Cimetidin (1200 mg/Tag) hatten keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Zonisamid nach Gabe einer Einzeldosis an gesunde Probanden. Daher sollte eine Veränderung der Zonisamid-Dosis nicht erforderlich sein, wenn gleichzeitig bekannte CYP3A4-Inhibitoren angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während einer Zonisamid-Behandlung und bis einen Monat nach de-

ren Beendigung adäquate empfängnisverhütende Maßnahmen anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Zonisamid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Zonisamid darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist nach Meinung des Arztes eindeutig erforderlich, und nur, wenn davon ausgegangen wird, dass der potenzielle Nutzen das Risiko für den Fötus rechtfertigt. Der Bedarf einer antiepileptischen Therapie muss bei Patientinnen, die planen schwanger zu werden, erneut überdacht werden. Wird Zonisamid verordnet, wird eine sorgfältige Überwachung empfohlen.

Frauen, bei denen eine Schwangerschaft wahrscheinlich ist, sollten sich bezüglich der optimalen Behandlung während der Schwangerschaft ärztlichen Rat einholen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten speziell hinsichtlich der möglichen Auswirkungen von Zonisamid auf den Fötus beraten werden, und die Risiken sollten im Gespräch mit der Patientin gegen die Vorteile abgewogen werden, bevor eine Behandlung begonnen wird. Das Risiko für angeborene Fehlbildungen ist bei Kindern von Müttern, die mit Antiepileptika behandelt wurden, um den Faktor 2 - 3 erhöht. Die am häufigsten gemeldeten Fehlbildungen sind Hasenscharte, kardiovaskuläre Fehlbildungen und ein Neuralrohrdefekt. Eine Kombinationsbehandlung mit mehreren Antiepileptika kann mit einem höheren Risiko für angeborene Fehlbildungen verbunden sein als eine Monotherapie.

Eine Therapie mit Antiepileptika sollte nicht plötzlich abgesetzt werden, da dies zu Anfällen führen kann, die ernsthafte Folgen für Mutter und Kind haben könnten.

Stillzeit

Zonisamid geht in die Muttermilch über. Die Konzentration in der Muttermilch ist mit der im mütterlichen Plasma vergleichbar. Es muss entschieden werden, ob das Stillen oder die Therapie mit Zonisamid abgesetzt/unterbrochen werden. Aufgrund der langen Retentionszeit von Zonisamid im Körper darf das Stillen erst einen Monat nach Beendigung der Therapie mit Zonisamid wieder aufgenommen werden.

Fertilität

Über die Wirkungen von Zonisamid auf die menschliche Fertilität liegen keine klinischen Daten vor. Studien an Tieren haben Veränderungen der Fertilitätsparameter gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Da es aber bei einigen Patienten insbesondere zu Therapiebeginn oder nach einer Dosissteigerung zu Benommenheit oder Konzentrationsstörungen kommen kann, muss den Patienten geraten werden, bei Tätigkeiten, die ein hohes Maß an Aufmerksamkeit erfordern, wie beim Fahren und Bedienen von Maschinen, vorsichtig zu sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zonisamid wurde in klinischen Studien bei über 1200 Patienten angewendet, über 400 dieser Patienten erhielten Zonisamid mindestens ein Jahr lang. Außerdem liegen in Japan seit 1989 und in den USA seit dem Jahr 2000 weit reichende Post-Marketing-Erfahrungen mit Zonisamid vor.

Es sollte bedacht werden, dass Zonisamid ein Benzisoxazol-Derivat ist, das eine Sulfonamidgruppe enthält. Schwerwiegende über das Immunsystem vermittelte Nebenwirkungen, die mit Arzneimitteln, welche eine Sulfonamidgruppe enthalten, im Zusammenhang stehen, umfassen: Hautausschlag, allergische Reaktion und schwerwiegende hämatologische Störungen einschließlich aplastischer Anämie, die in äußerst seltenen Fällen tödlich sein kann (siehe Abschnitt 4.4).

Die häufigsten Nebenwirkungen in kontrollierten Studien mit Zonisamid als Zusatztherapie waren Schläfrigkeit, Schwindelgefühl und Anorexie. In einer randomisierten, kontrollierten Studie zur Monotherapie, in der Zonisamid mit einer Carbamazepin retard-Formulierung verglichen wurde, waren die häufigsten Nebenwirkungen Absinken der Bicarbonatserumspiegel, Appetitverlust und Gewichtsabnahme. Die Inzidenz von stark erniedrigten Bicarbonatspiegeln im Serum (mit Abnahmen auf unter 17 mEq/l und um mehr als 5 mEq/l) lag bei 3,8%. Die Inzidenz von deutlichen Gewichtsabnahmen von 20% oder mehr lag bei 0,7%.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Mit Zonisamid im Zusammenhang stehende Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und in der Post-Marketing-Überwachung aufgetreten sind, sind unten tabellarisch aufgeführt. Die Häufigkeiten sind gemäß folgendem Schema angegeben:

sehr häufig	≥ 1/10
häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
sehr selten	< 1/10.000
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Tabelle 4. Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Zonisamid aus klinischen Studien als Zusatztherapie und aus der Post-Marketing-Überwachung

Systemorganklasse (MedDRA- Terminologie)	***Sehr häufig***	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Sehr selten***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Pneumonie, Harnwegsinfektion	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		kleinflächige Hautblutungen		Agranulozytose, aplastische Anämie, Leukozytose, Leukopenie, Lymphadenopathie, Panzytopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit		Arzneimittelinduziertes Überempfindlichkeitssyndrom, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie		Hypokaliämie	metabolische Azidose, renaltubuläre Azidose
Psychiatrische Erkrankungen	Agitiertheit, Reizbarkeit, Verwirrungszustand, Depression	Affektlabilität, Angst, Schlaflosigkeit, psychotische Störung	Wut, Aggression, Suizidgedanken, Suizidversuch	Halluzination
Erkrankungen des Nervensystems	Ataxie, Schwindel, Gedächtnisbeeinträchtigung, Schläfrigkeit	Bradyphrenie, Aufmerksamkeitsstörung, Nystagmus, Parästhesie, Sprachstörung, Tremor	Anfälle	Amnesie, Koma, Grand-mal- Anfall, myasthenisches Syndrom, malignes neuroleptisches Syndrom, Status epilepticus
Augenerkrankungen	Diplopie			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Dyspnoe, Aspirationspneumonie, Respirationsstörungen, allergische Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen, Obstipation, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit	Erbrechen	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholezystitis, Cholelithiasis	Leberzellschädigung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Pruritus, Alopezie		Anhidrose, Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nephrolithiasis	Harnsteine	Hydronephrose, Nierenversagen,

				abnormer Urin
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Grippeähnliche Erkrankung, Fieber, peripheres Ödem		
Untersuchungen	Erniedrigte Bicarbonatspiegel	Gewichtsabnahme		Erhöhung der Kreatin- phosphokinase im Blut, erhöhte Kreatininspiegel im Blut, Erhöhung des Blutharnstoffs, Leberfunktionstest abnorm
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				Hitzschlag

Außerdem gab es Einzelfälle eines plötzlichen unerwarteten Todes bei Patienten mit Epilepsie (Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients [SUDEP]), die Zonisamid erhielten.

Tabelle 5 Nebenwirkungen aus einer randomisierten kontrollierten Studie zur Monotherapie, in der Zonisamid mit einer Carbamazepin retard-Formulierung verglichen wurde

Systemorganklasse (MedDRA-Terminologie†)	***Sehr häufig***	***Häufig***	***Gelegentlich***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Harnwegsinfektion, Pneumonie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Thrombozytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitverlust	Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen		Agitiertheit, Depression, Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen, Angst	Verwirrungszustand, akute Psychose, Aggression, Suizidgedanken, Halluzination
Erkrankungen des Nervensystems		Ataxie, Schwindel, Gedächtnisbeeinträchtigung, Schläfrigkeit, Bradyphrenie, Aufmerksamkeitsstörungen, Parästhesie	Nystagmus, Sprachstörung, Tremor, Krampfanfall
Augenerkrankungen		Diplopie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Respirationsstörungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Verstopfung, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen	Bauchschmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen			akute Cholezystitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag	Juckreiz, Ekchymose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am		Müdigkeit, Fieber,	

Verabreichungsort		Reizbarkeit	
Untersuchungen	Erniedrigte Bicarbonat-spiegel	Gewichtsabnahme, Erhöhung der Kreatin-phosphokinase im Blut, Erhöhung der Alaninami-no- transferase, Erhöhung der Aspartat-aminotransferase	abnormale Urinwerte

† MedDRA Version 13.1

Zusätzliche Informationen zu speziellen Patientengruppen:

Ältere Patienten

Eine gepoolte Auswertung von Sicherheitsdaten bei 95 älteren Patienten hat eine im Vergleich zur Erwachsenenpopulation relativ höhere Meldehäufigkeit von peripheren Ödemen und Pruritus ergeben.

Eine Überprüfung der Post-Marketing-Daten lässt vermuten, dass Patienten ab 65 Jahren folgende Ereignisse häufiger zeigen als die Allgemeinbevölkerung: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und arzneimittelinduziertes Überempfindlichkeitssyndrom (drug induced hypersensitivity syndrome, DIHS).

Kinder und Jugendliche

In placebo-kontrollierten klinischen Studien entsprach das Nebenwirkungsprofil von Jugendlichen und Kindern von 6 bis 17 Jahren dem von Erwachsenen. Unter den 465 Patienten in der pädiatrischen Sicherheitsdatenbank (einschließlich weiterer 67 Patienten aus der Verlängerungsphase der kontrollierten klinischen Studie) waren 7 Todesfälle (1,5%; 14,6/1.000 Patientenjahre); 2 Fälle von Status epilepticus, von denen einer mit einem schweren Gewichtsverlust (10% innerhalb von 3 Monaten) bei einem untergewichtigen Patienten verbunden war, der die Medikation danach nicht mehr einnahm; 1 Fall mit Kopfverletzung/Hämatom und 4 Todesfälle bei Patienten mit vorbestehenden funktionellen neurologischen Defiziten unterschiedlicher Ursache (2 Fälle von Pneunomie-induzierter Sepsis / Organversagen, 1 plötzlicher unerwarteter Todesfall bei einem Epilepsie-Patienten und 1 Kopfverletzung). Bei insgesamt 70,4% der Kinder und Jugendlichen, die ZNS in der kontrollierten Studie oder in der offenen Verlängerungsphase dieser Studie erhielten, wurde während der Behandlung mindestens ein Bicarbonatwert unter 22 mmol/l gemessen. Die erniedrigten Bicarbonatwerte waren über einen langen Zeitraum messbar (Median 188 Tage).

Eine gepoolte Analyse der Sicherheitsdaten von 420 pädiatrischen Patienten (183 Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren und 237 Patienten im Alter von 12 bis 16 Jahren mit einer mittleren Expositionsdauer von ungefähr 12 Monaten) zeigten eine relativ höhere Meldehäufigkeit von Pneumonie, Dehydratation, reduziertem Schwitzen, abnormalen Leberfunktionswerten, Otitis media, Pharyngitis, Sinusitis und Infektionen der oberen Atemwege, Husten, Epistaxis und Rhinitis, Bauchschmerzen, Erbrechen, Hautausschlag und Ekzem sowie Fieber als die Erwachsenenpopulation (dies gilt insbesondere für Patienten unter 12 Jahren) sowie eine niedrige Inzidenz von Amnesie, Kreatininanstiegen, Lymphadenopathie und Thrombozytopenie. Die Inzidenz einer Körpergewichtsabnahme von 10% oder mehr lag bei 10,7% (siehe Abschnitt 4.4). In manchen Fällen von Gewichtsabnahme kam es zu einer Verzögerung beim Übergang in das nächste Tanner-Stadium und bei der Knochenreife.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es gab Fälle von versehentlicher und absichtlicher Überdosierung bei Erwachsenen und Kindern. In einigen Fällen blieb die Überdosierung asymptomatisch, insbesondere, wenn sofort ein Erbrechen induziert oder eine Lavage vorgenommen wurde. In anderen Fällen ging die Überdosierung mit Symptomen wie Schläfrigkeit, Übelkeit, Gastritis, Nystagmus, Myoklonien, Koma, Bradykardien, reduzierter Nierenfunktion, Hypotonie und Atemdepression einher. Eine sehr hohe Plasmakonzentration von Zonisamid von 100,1 µg/ml wurde etwa 31 Std. nach Einnahme einer Überdosis von Zonisamid und Clonazepam bei einem Patienten festgestellt. Der Patient wurde komatös und hatte eine Atemdepression, kam jedoch fünf Tage später wieder zu Bewusstsein und hatte keine Folgeerscheinungen.

Therapie

Es stehen keine spezifischen Antidote für eine Überdosierung mit Zonisamid zur Verfügung. Bei Verdacht auf eine kürzliche Überdosierung können eine Magenspülung oder die Induktion von Erbrechen indiziert sein, die üblichen Vorsichtsmaßnahmen zur Sicherung der Atemwege müssen hierbei vorgenommen werden. Allgemeine unterstützende Maßnahmen sowie häufige Kontrolle der Vitalzeichen und engmaschige Überwachung sind indiziert. Zonisamid hat eine lange Eliminations- Halbwertszeit, daher können seine Wirkungen anhalten. Durch Hämodialyse wurde, obgleich dies nicht formell zur Therapie einer Überdosierung untersucht wurde, die Plasmakonzentration von Zonisamid bei einem Patienten mit verminderter Nierenfunk-

tion verringert, sie kann daher bei klinischer Indikation als Therapie einer Überdosierung erwogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika,
ATC-Code: N03AX15
Zonisamid ist ein Benzisoxazol-Derivat. Es ist ein Antiepileptikum mit schwacher Carboanhydraseaktivität in vitro. Es ist chemisch nicht mit anderen Antiepileptika verwandt.

Wirkmechanismus

Der Wirkungsmechanismus von Zonisamid ist nicht vollständig geklärt. Es scheint jedoch auf spannungsabhängige Natrium- und Kalziumkanäle zu wirken und unterbricht so die synchronisierte neuronale Entladung, wodurch die Ausbreitung von epileptiformen Entladungen reduziert und eine daraus folgende epileptische Aktivität unterbunden wird. Zonisamid übt zusätzlich eine modulatorische Wirkung auf die GABA-vermittelte neuronale Inhibition aus.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die antikonvulsive Wirkung von Zonisamid wurde in mehreren Modellen bei verschiedenen Spezies mit induzierten oder spontanen Anfällen untersucht. Zonisamid scheint in diesen Modellen als Breitspektrum-Antiepileptikum wirksam zu sein. Zonisamid verhindert Anfälle nach maximalem Elektroschock und hemmt die Anfallsausbreitung, einschließlich der Verbreitung von Anfällen vom Kortex auf subkortikale Strukturen, und unterdrückt die Aktivität eines epileptischen Fokus. Im Gegensatz zu Phenytoin und Carbamazepin ist Zonisamid jedoch vorwiegend bei Anfällen wirksam, die ihren Ursprung im Kortex haben.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Monotherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung

Die Wirksamkeit von Zonisamid als Monotherapie wurde in einem doppelblinden Parallelgruppen- Vergleich zur Nichtunterlegenheit mit einer Carbamazepin retard-Formulierung an 583 erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierten fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre generalisierte tonisch- klonische Anfälle nachgewiesen. Die Patienten wurden auf eine Behandlung mit Carbamazepin und Zonisamid randomisiert und erhielten je nach Ansprechen die Behandlung für eine Dauer von bis zu 24 Monaten. Die Patienten wurden auf eine anfängliche Zieldosis von 600 mg Carbamazepin oder 300 mg Zonisamid titriert. Patienten, bei denen ein epileptischer Anfall auftrat, wurden auf die nächste Zieldosis, d. h. 800 mg Carbamazepin oder 400 mg Zonisamid, titriert. Patienten, die einen weiteren epileptischen Anfall erlitten, wurden auf die maximale Zieldosis von 1200 mg Carbamazepin oder 500 mg Zonisamid titriert. Patienten, die unter der Behandlung mit einer Zieldosis 26 Wochen lang keinen epileptischen Anfall erlitten, wurden weitere 26 Wochen lang mit dieser Dosis weiterbehandelt. Die Hauptergebnisse in dieser Studie sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 6. Wirksamkeitsendpunkte für Monotherapie-Studie 310

	Zonisamid	***Carbamazepin***		
n (ITT-Population)	281	300		
Anfallsfreiheit für sechs Monate			Unterschied	$KI_{95\%}$
PP-Population*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% ; 3,1%
ITT-Population	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% ; 1,4%
≤ 4 Anfälle während der 3-monatigen Baseline-Phase	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% ; 3,7%
> 4 Anfälle während der 3-monatigen Baseline-Phase	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% ; 5,6%
Anfallsfreiheit für zwölf Monate				
PP-Population	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2% ; 1,5%
ITT-Population	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1% ; 0,7%
≤ 4 Anfälle während der 3-monatigen Baseline-Phase	57,4%	64,7%	-7,2%	-15,7% ; 1,3%
> 4 Anfälle während der 3-monatigen Baseline-Phase	44,1%	48.9%	-4,8%	-26,9% ; 17,4%
Anfalls-Subtyp (6 Monate Anfallsfreiheit – PP- Population)				
Alle fokalen Anfälle	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% ; 0,0%
Einfache fokale Anfälle	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% ;14,7%
Komplexe fokale Anfälle	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% ; -5,9%
Alle generalisierten tonisch-klonischen Anfälle	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% ; 6,0%
Sekundäre tonisch- klonische Anfälle	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% ; 7,1%

Generalisierte tonisch- klonische Anfälle	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% ; 10,5%

PP = Per-Protocol-Population; ITT = Intent-To-Treat-Population
* Primärer Endpunkt

Zusatztherapie zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen

Bei Erwachsenen wurde die Wirksamkeit von Zonisamid in 4 Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien von bis zu 24 Wochen Dauer mit ein- oder zweimal täglicher Gabe belegt. Diese Studien zeigen, dass die mediane Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle mit der Dosierung von Zonisamid im Zusammenhang steht, mit einer anhaltenden Wirksamkeit bei Dosierungen von 300 bis 500 mg/Tag.

Kinder und Jugendliche

Zusatztherapie zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Jugendlichen und Kindern (ab 6 Jahren)

Bei Jugendlichen und Kindern (ab 6 Jahren) wurde die Wirksamkeit von Zonisamid in einer Placebo- kontrollierten Doppelblindstudie an 207 Patienten bei einer Behandlungsdauer von bis zu 24 Wochen nachgewiesen. Bei 50% der mit Zonisamid behandelten Patienten und 31% der Patienten unter Placebo wurde eine Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber der Ausgangssituation von mindestens 50% während der 12-wöchigen stabilen Dosisphase beobachtet.

Spezielle Sicherheitsprobleme, die in den Studien an Kindern und Jugendlichen angetroffen wurden, waren: Appetitverlust und Gewichtsverlust, erniedrigte Bicarbonatspiegel, erhöhtes Risiko für Nierensteinbildung und Dehydratation. Alle diese Wirkungen und speziell der Gewichtsverlust können nachteilige Auswirkungen auf Wachstum und Entwicklung haben und zu einer allgemeinen Verschlechterung des Gesundheitszustandes führen. Die Daten über die langfristigen Auswirkungen auf Wachstum und Entwicklung sind insgesamt begrenzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Zonisamid wird nach Einnahme nahezu vollständig resorbiert. Maximale Konzentrationen in Plasma oder Serum werden im Allgemeinen innerhalb von 2 bis 5 Stunden nach der Einnahme erreicht. Der First-pass-Metabolismus ist vermutlich vernachlässigbar. Die absolute Bioverfügbarkeit wird auf etwa 100% geschätzt. Die orale Bioverfügbarkeit wird durch Nahrung nicht beeinflusst, maximale Konzentrationen in Plasma oder Serum können jedoch verzögert eintreten.

AUC- und Cmax–Werte von Zonisamid erhöhten sich nach einmaliger Anwendung im Dosisbereich von 100-800 mg und nach mehreren Anwendungen im Dosisbereich von einmal täglich 100-400 mg nahezu linear. Der Anstieg im Steady-state war geringfügig höher als auf der Basis der Dosis zu erwarten, möglicherweise aufgrund der sättigbaren Bindung von Zonisamid an Erythrozyten. Der Steady-state wurde innerhalb von 13 Tagen erreicht. Die Akkumulation erscheint leicht höher als Einzeldosierungen erwarten ließen.

Verteilung

Zonisamid wird zu 40 - 50% an humane Plasmaproteine gebunden. In-vitro-Studien zeigen, dass dies durch die Anwesenheit verschiedener Antiepileptika nicht beeinflusst wird (z.B. Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin und Natriumvalproat). Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt bei Erwachsenen etwa 1,1 – 1,7 l/kg, was darauf hinweist, dass Zonisamid ausgiebig in die Gewebe verteilt wird. Das Verhältnis von Erythrozyten zu Plasma beträgt bei geringen Konzentrationen etwa 15, bei höheren Konzentrationen etwa 3.

Metabolismus

Zonisamid wird primär durch reduktive Spaltung des Benzisoxazolrings der Muttersubstanz durch CYP3A4 zu 2-Sulfamoylacetylphenol (SMAP), aber auch über N-Acetylierung abgebaut. Die Muttersubstanz und SMAP können zusätzlich glukuronidiert werden. Die Metaboliten, die im Plasma nicht nachgewiesen werden konnten, haben keine antikonvulsive Aktivität. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Zonisamid seinen eigenen Metabolismus induziert.

Elimination

Die ersichtliche Clearance von Zonisamid im Steady-state nach oraler Gabe beträgt etwa 0,70 l/Std., die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt bei Abwesenheit von CYP3A4-Induktoren etwa 60 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit war unabhängig von der Dosierung und wurde durch wiederholte Gabe nicht beeinflusst. Die Fluktuation der Konzentrationen in Plasma oder Serum über ein Dosierungsintervall ist gering (< 30%). Der Hauptausscheidungsweg von Zonisamid-Metaboliten und unveränderter Substanz läuft über den Urin. Die renale Clearance unveränderten Zonisamids ist relativ gering (etwa 3,5 ml/min); etwa 15 - 30% der Dosis werden unverändert ausgeschieden.

Linearität / Nicht-Linearität

Die Zonisamid-Exposition steigt mit der Zeit an, bis nach etwa 8 Wochen ein Steady-state erreicht ist. Bei einem Vergleich gleicher Dosisbereiche scheinen Patienten mit einem höheren Körpergesamtgewicht geringere Serumkonzentrationen im Steady-state zu haben. Dieser Effekt scheint jedoch relativ moderat zu sein. Bei körpergewichtsbezogener Dosierungseinstellung haben Alter (≥ 12 Jahre) und Geschlecht keinen erkennbaren Effekt auf die Zonisamid-Exposition bei Patienten mit Epilepsie bei Steady-state-Dosierung. Es ist keine Dosisanpassung bei Antiepileptika, einschließlich CYP3A4-Induktoren, erforderlich.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge
Zonisamid senkt die durchschnittliche Anfallshäufigkeit im Zeitraum von 28 Tagen und die Abnahme ist proportional (log-linear) zur Durchschnittskonzentration von Zonisamid.
Spezielle Patientengruppen
Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion korrelierte die renale Clearance von Zonisamid- Einzeldosen positiv mit der Kreatinin-Clearance. Die Plasma-AUC von Zonisamid war bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 20 ml/min um 35% erhöht (siehe auch Abschnitt 4.2).
Eingeschränkte Leberfunktion:
Die Pharmakokinetik von Zonisamid bei Patienten mit gestörter Leberfunktion wurde nicht hinreichend untersucht.
Ältere Patienten:
Zwischen jungen (21-40 Jahre) und älteren Patienten (65-75 Jahre) wurden keine klinisch signifikanten Abweichungen der Pharmakokinetik beobachtet.
Kinder und Jugendliche (5-18 Jahre):
Limitierte Daten geben Hinweise darauf, dass die Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen, die mit 1, 7 oder 12 mg/kg täglich in mehreren Gaben bis zum Steady-state aufdosiert wurden, nach Angleichung bezüglich des Körpergewichts gleich der bei Erwachsenen ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Befunde, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, jedoch beim Hund unter ähnlichen Expositionsspiegeln wie in der klinischen Anwendung, waren: Leberveränderungen (Vergrößerung, dunkelbraune Verfärbung, leichte Vergrößerung der Hepatozyten mit konzentrischen lamellären Körpern im Zytoplasma und zytoplasmatischer Vakuolisierung). Diese standen im Zusammenhang mit einem erhöhten Metabolismus.
Zonisamid war nicht gentoxisch und hat kein karzinogenes Potenzial.
Zonisamid verursachte Entwicklungsanomalien bei Mäusen, Ratten und Hunden und war für Affenembryos tödlich, wenn es während der Organogenese in Dosierungen verabreicht wurde, die zu mütterlichen Plasmaspiegeln führten, welche vergleichbar oder niedriger als humantherapeutische Spiegel waren.
In einer Studie zur oralen Toxizität nach wiederholter Gabe bei juvenilen Ratten mit ähnlichen Expositionsniveaus wie sie bei pädiatrischen Patienten unter der empfohlenen Höchstdosis beobachtet wurden, waren eine Gewichtsabnahme, histopathologische Veränderungen der Nieren sowie Veränderungen der klinisch-pathologischen Parameter und Verhaltensveränderungen festzustellen.
Die histopathologischen Nierenveränderungen und die Veränderungen der klinisch-pathologischen Parameter wurden auf die Carboanhydrase-Hemmung durch Zonisamid zurückgeführt. Die Wirkungen auf dieser Dosisebene waren während des Erholungszeitraums reversibel. Auf einer höheren Dosisebene (der 2- bis 3-fachen systemischen Exposition im Vergleich zur therapeutischen Exposition) waren die histopathologischen Wirkungen in der Niere schwerwiegender und nur teilweise reversibel. Die meisten bei juvenilen Ratten beobachteten unerwünschten Wirkungen waren mit denen vergleichbar, die in Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe von Zonisamid bei erwachsenen Ratten festgestellt wurden, doch Hyalintropfen in den Nierentubuli und eine transitorische Hyperplasie wurden nur in der Studie an juvenilen Ratten beobachtet. Auf dieser höheren Dosisebene zeigten die juvenilen Ratten eine Abnahme des Wachstums, der Lernfähigkeit und der Entwicklungsparameter. Es wurde als wahrscheinlich betrachtet, dass diese Wirkungen mit der Körpergewichtsabnahme und den übersteigerten pharmakologischen Wirkungen von Zonisamid in der verträglichen Höchstdosis zusammenhingen.
Bei Ratten wurden nach Expositionsniveaus, die der höchsten therapeutischen Dosis beim Menschen entsprechen, eine geringere Zahl von Corpora lutea und Implantationsstellen beobachtet. Bei Expositionsniveaus, die um das Dreifache höher waren, wurden unregelmäßige Östruszyklen und eine Abnahme der Zahl von lebenden Feten festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zonisamid Mylan 25 mg und 100 mg Hartkapseln
Kapselinhalt
Mikrokristalline Cellulose
Natriumdodecylsulfat
Hydriertes Pflanzenöl
Kapselhülle
Titandioxid (E171)
Gelatine
Drucktinte
Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Kaliumhydroxid
Zonisamid Mylan 50 mg Hartkapseln

Kapselinhalt
Mikrokristalline Cellulose
Natriumdodecylsulfat
Hydriertes Pflanzenöl
Kapselhülle
Titandioxid (E171)
Gelatine
Drucktinte
Schellack
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Zonisamid Mylan 25 mg und 50 mg Hartkapseln
PVC-PVdC/Aluminium Blisterpackungen in Faltschachteln mit 14, 28 und 56 Hartkapseln.
PVC-PVdC/Aluminium-perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen in Faltschachteln mit 14 x 1 Hartkapsel.
Zonisamid Mylan 100 mg Hartkapseln
PVC-PVdC/Aluminium Blisterpackungen in Faltschachteln mit 28, 56, 98 und 196 Hartkapseln.
PVC-PVdC/Aluminium-perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen in Faltschachteln mit 56 x 1 Hartkapsel.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung
Mylan S.A.S
117 allee des Parcs,
69 800 Saint Priest,
Frankreich

8. Zulassungsnummer
EU/1/16/1093/009-013

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
31. März 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig