

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zonegran 25 mg/50 mg/100 mg Hartkapseln.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Hartkapsel enthält 25 mg, 50 mg, 100 mg Zonisamid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Weißes, opakes Kapselunterteil und weißes, opakes Kapseloberteil bedruckt mit einem Logo und „ZONEGRAN 25“ in schwarz.

Weißes, opakes Kapselunterteil und graues, opakes Kapseloberteil bedruckt mit einem Logo und „ZONEGRAN 50“ in schwarz.

Weißes, opakes Kapselunterteil und rotes, opakes Kapseloberteil bedruckt mit einem Logo und „ZONEGRAN 100“ in schwarz.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zonegran ist indiziert als Zusatztherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der AnwendungDosierungErwachsene

Zonegran muss der bestehenden Therapie hinzugefügt werden. Die Dosis sollte auf der Basis der klinischen Wirkung auftitriert werden. Dosierungen von 300 mg bis 500 mg täglich haben sich als wirksam erwiesen, aber einige Patienten, insbesondere diejenigen, die keine CYP3A4-Induktoren einnehmen, können bereits auf geringere Dosierungen ansprechen.

Die empfohlene anfängliche Tagesdosis beträgt 50 mg, aufgeteilt in zwei Einzeldosen. Nach einer Woche kann die Dosis auf 100 mg täglich erhöht werden, danach kann die Dosis in wöchentlichen Abständen in Schritten von bis zu 100 mg erhöht werden.

Eine Erhöhung in zweiwöchentlichen Abständen sollte bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung und Patienten, die keine CYP3A4-Induktoren erhalten, erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Zonegran kann nach der Titrationsphase ein- oder zweimal täglich angewendet werden.

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Zonegran bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht nachgewiesen. Zur Zeit vorliegende Daten sind in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Patienten mit eingeschränkter 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 Zonegran 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.

Patienten mit eingeschränkter 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 Zonegran kann erforderlich sein.

Absetzen von Zonegran

Muss eine Behandlung mit Zonegran beendet werden, sollte dieses schrittweise abgesetzt werden. In klinischen Studien wurden Dosisreduktionen von 100 mg in wöchentlichen Abständen bei gleichzeitiger Anpassung der Dosierungen anderer Antiepileptika vorgenommen.

Hinweise zur Anwendung

Zonegran Hartkapseln sind zum Einnehmen bestimmt.

Auswirkung von Nahrungsmitteln

Zonegran kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Sulfonamide.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Im Zusammenhang mit einer Zonegran-Therapie treten schwerwiegende Hautausschläge auf, einschließlich Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom.

Bei Patienten, die einen anderweitig nicht erklärten Hautausschlag entwickeln, muss das Absetzen von Zonegran erwogen werden. Alle Patienten, die unter Einnahme von Zonegran einen Hautausschlag entwickeln, müssen engmaschig überwacht werden. Zusätzliche Vorsicht ist bei Patienten geboten, die gleichzeitig andere Antiepileptika erhalten, die unabhängig davon Hautausschläge verursachen können.

In Übereinstimmung mit der gegenwärtigen klinischen Praxis muss ein Absetzen von Zonegran 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 Zonegran, sobald mit Zonegran in der Zusatztherapie eine Anfallskontrolle erreicht wurde. Daher muss ein Absetzen gleichzeitig verabreichter Antiepileptika mit Vorsicht erfolgen.

Zonegran 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.

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 Zonegran nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuer) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Bei Patienten, die mit Zonisamid behandelt wurden, sind Nierensteine aufgetreten. Zonegran ist bei Patienten mit Risikofaktoren für Nephrolithiasis wie vorausgegangene Steinbildung, Nephrolithiasis in der Familienanamnese und Hyperkalzurie mit Vorsicht anzuwenden. Diese Patienten können ein erhöhtes Risiko zur Nierensteinbildung sowie begleitender Symptome wie Nierenkolik, Nierenschmerzen oder Flankenschmerzen haben. 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.

Hyperchloridämie und Metabolische Azidose (verringertes Serum-Bicarbonat Spiegel unterhalb des Referenzbereiches ohne gleichzeitige chronisch respiratorische Alkalose) können im Zusammenhang mit einer Zonegran-Behandlung auftreten. Metabolische Azidose kann durch vermehrte Ausscheidung von Bicarbonationen über die Niere infolge der leichten Hemmung der Carboanhydrase durch Zonisamid verursacht werden. Ein solches Ungleichgewicht im Elektrolythaushalt wurde in Placebo-kontrollierten Studien mit Zonegran sowie nach der Markteinführung beobachtet. In der Regel tritt eine Metabolische Azidose frühzeitig während der Zonegran-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 (Nierenerkrankungen, schwerwiegende respiratorische Erkrankungen, Status epilepticus, Diarrhoe, Operationen, ketogene Diät oder Medikamente) können zusätzlich zu der bestehenden leichten bis moderaten Absenkung des Bicarbonatspiegels beitragen.

Es besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten Metabolischer Azidose bei jüngeren Patienten. Eine angemessene Untersuchung und Überwachung des Serum-Bicarbonatspiegels sollte in Erwägung gezogen werden, wenn neben der Zonegran-Therapie 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 Zonegran zu erwägen, da sich eine Osteopenie entwickeln kann. Insofern die Zonegran-Behandlung trotz bestehender Azidose fortgesetzt werden soll, sollte eine alkalisierende Behandlung in Betracht gezogen werden.

Zonegran ist bei Patienten, die gleichzeitig Carboanhydraseinhibitoren wie Topiramate erhalten, mit Vorsicht anzuwenden, da die verfügbaren Daten nicht ausreichen, um eine pharmakodynamische Wechselwirkung auszuschließen (siehe Abschnitt 4.5).

Fälle verminderten Schwitzens und einer erhöhten Körpertemperatur wurden hauptsächlich bei Kindern gemeldet. Ein Hitzschlag, der eine stationäre Behandlung erforderlich machte, wurde in einigen Fällen diagnostiziert. Die meisten Fälle traten in Zeiträumen warmen Wetters auf. Patienten oder deren Betreuungspersonen müssen gewarnt werden, sorgfältig auf eine ausreichende Hydratierung zu achten und sehr hohe Außentemperaturen zu meiden. Vorsicht ist geboten, wenn Zonegran in Kombination mit anderen Arzneimitteln verordnet wird, die die Patienten für hitzebedingte Erkrankungen prädisponieren; hierunter fallen Carboanhydraseinhibitoren und Arzneimittel mit anticholinergischer Wirkung.

Es wird empfohlen, bei Patienten, die Zonegran einnehmen und die klinischen 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 Zonegran zu erwägen und eine geeignete Therapie einzuleiten.

Für Patienten, die Zonegran 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 Zonegran zu erwägen und eine geeignete Therapie einzuleiten.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während einer Therapie mit Zonegran und bis einen Monat nach deren Beendigung geeignete kontra-

zeptive Maßnahmen anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Ärzte, die Patientinnen mit Zonegran 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.

Für Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg liegen nur eingeschränkte Daten aus klinischen Studien vor. Daher ist bei der Therapie dieser Patienten Vorsicht geboten.

Zonegran 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 Zonegran erwogen werden.

Zonegran 100 mg Hartkapseln enthalten einen gelben Farbstoff, der als Gelborange S (E 110) bezeichnet wird, und einen roten Farbstoff, der als Allurarot (E 129) bezeichnet wird. Diese können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen von Zonegran 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, 2E 1 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 Zonegran 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 Zonegran

Antiepileptika

Bei Patienten mit Epilepsie führte eine Steady-state-Dosierung von Zonegran 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 Zonegran Serumkonzentrationen von Ethinylestradiol oder Norethisteron in einem Kombinationspräparat nicht.

Carboanhydraseinhibitoren

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

P-gp-Substrat

In einer *in-vitro*-Studie zeigt sich, dass Zonisamid ein schwacher Inhibitor von P-gp (MDR1) mit einer IC_{50} von 267 μ Mol/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 Zonegran durch andere Arzneimittel

In klinischen Studien hatte eine gleichzeitige Anwendung von Lamotrigin keine offensichtlichen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Zonisamid. Eine Kombination von Zonegran 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 Zonegran 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 Zonegran-Dosis erforderlich sein. Rifampicin ist ein potenter CYP3A4-Induktor. Ist eine gleichzeitige Anwendung erforderlich, sind die Patienten engmaschig zu überwachen und die Dosierungen von Zonegran und anderen CYP-3A4-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 Zonegran-Dosis nicht erforderlich sein, wenn gleichzeitig bekannte CYP3A4-Inhibitoren angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während einer Zonegran-Behandlung und bis einen Monat nach deren Beendigung adäquate empfängnisverhütende Maßnahmen anwenden.

Schwangerschaft

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

Zonegran 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 Zonegran 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 Zonegran 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 Zonegran abgesetzt/unterbrochen werden. Aufgrund der langen Retentionszeit von Zonisamid im Körper darf das Stillen erst einen Monat nach Beendigung der Therapie mit Zonegran wieder aufgenommen werden.

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

Zonegran wurde in klinischen Studien bei über 1200 Patienten angewendet, über 400 dieser Patienten erhielten Zonegran 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 Zonegran 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 Zonegran als Zusatztherapie waren Schläfrigkeit, Schwindelgefühl und Anorexie. Mit Zonegran 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 <1/10
gelegentlich	≥ 1/1000 <1/100
selten	≥ 1/10000 <1/1000
sehr selten	<1/10000
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Siehe Tabelle auf Seite 4

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

Weitere Informationen bezüglich spezieller Patientengruppen:

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

4.9 Überdosierung

Es gab Fälle von versehentlichen 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 Zonegran 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 Zonegran 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 Nierenfunktion 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.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Zonegran wurde 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 partieller Anfälle mit der Dosierung von Zonegran im Zusammenhang steht, mit einer anhaltenden Wirksamkeit bei Dosierungen von 300 bis 500 mg/Tag.

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.

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.

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 C_{max} -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,

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, Pancytopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit		
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, Grandmal-Anfall, Myasthenisches Syndrom, Malignes neuroleptisches Syndrom, Status epilepticus
Augenerkrankungen	Diplopie			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Dyspnoe, Aspirationspneumonie, Respirationsstörungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen, Obstipation, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit	Erbrechen	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholezystitis, Cholelithiasis	Leberzellschädigung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag		Anhidrose, Erythema multiforme, Pruritus, Stevens-Johnson Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nephrolithiasis	Harnsteine	Hydronephrose, Nierenversagen, Abnormer Urin
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Grippeähnliche Erkrankung, Fieber		
Untersuchungen	Erniedrigte Bikarbonatspiegel	Gewichtsabnahme		Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Blut, Erhöhte Kreatininspiegel im Blut, Erhöhung des Blutharnstoffs, Leberfunktionstest abnorm
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				Hitzschlag

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-Sulfamoylacetilphenol (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 CYP-3A4-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.

Spezielle Patientengruppen

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).

Patienten mit eingeschränkter 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.

Weitere Charakteristika

Es wurde kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Dosis, Konzentration und Wirkung von Zonegran definiert. 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 körperrgewichtbezogener Dosierungseinstellung haben Alter (≥ 12 Jahre) und Geschlecht keinen erkennbaren Effekt auf die Zonisamid-Exposition bei Patienten mit Epilepsie bei Steady-state-Dosierung.

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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose
Hydriertes pflanzliches Öl
Natriumdodecylsulfat

Kapselhüllen

Gelatine
Titandioxid (E 171)
Schellack
Propylenglykol
Kaliumhydroxid
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Zonegran 100 mg zusätzlich:
Allurarot (E 129)
Gelborange S (E 110)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Zonegran 25 mg

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen, Packungen mit 14, 28, 56 und 84 Hartkapseln.

Zonegran 50 mg

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen, Packungen mit 14, 28, 56 und 84 Hartkapseln.

Zonegran 100 mg

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen, Packungen mit 28, 56, 84, 98 und 196 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eisai Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire AL10 9SN
Vereinigtes Königreich

7a. Parallel vertrieben und umgepackt:

kohlpharma GmbH
Im Holzau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/307/001
EU/1/04/307/002
EU/1/04/307/003
EU/1/04/307/004
EU/1/04/307/005
EU/1/04/307/006
EU/1/04/307/007
EU/1/04/307/008
EU/1/04/307/009
EU/1/04/307/010
EU/1/04/307/011
EU/1/04/307/012
EU/1/04/307/013

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
10.03.2005

Datum der letzten Verlängerung:
10.03.2010

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2011

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.