

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zonegran 25 mg Hartkapseln

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Hartkapsel enthält 25 mg Zonisamid.

Sonstige Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Hartkapsel enthält 0,75 mg hydriertes pflanzliches Öl (aus Sojabohnen).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel

Weißes, opakes Kapselunterteil und weißes, opakes Kapseloberteil mit dem Aufdruck „ZONEGRAN 25“ in Schwarz.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Zonegran wird angewendet 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 Zonegran 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 Zonegran*

Muss die Behandlung mit Zonegran 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 Erhaltungs-dosis
	Woche 1 + 2	Woche 3 + 4	Woche 5 + 6	
Monotherapie- Neu diagnostizierte erwachsene Patienten	100 mg/Tag (einmal täglich)	200 mg /Tag (einmal täglich)	300 mg / Tag (einmal täglich)	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.
Zusatztherapie - mit CYP3A4-Induktoren (siehe Abschnitt 4.5)	Woche 1	Woche 2	Woche 3 bis 5	300 bis 500 mg pro Tag (einmal täglich oder aufgeteilt auf zwei Dosen).
	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 eventuell 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 Zonegran bei speziellen Patientengruppen

Jugendliche und Kinder (ab 6 Jahren)

*Dosissteigerung und Erhaltungs-dosis*

Zonegran muss zu einer bestehenden Therapie für Kinder ab 6 Jahren hinzugefügt werden. Die Dosis 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 in einem Kasten 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	
	Woche 1	Woche 2- 8	Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis 55 kg <sup>a</sup>	Patienten mit einem Körpergewicht > 55 kg
Zusatztherapie - mit CYP3A4- Induktoren (siehe Abschnitt 4.5)	1 mg/kg/Tag (einmal täglich)	Steigerung in <b>wöchentlichen Abständen</b> in Schritten von 1 mg/kg	6 bis 8 mg/kg/Tag (einmal täglich)	300 – 500 mg/Tag (einmal täglich)
- ohne CYP3A4- Induktoren	<b>Woche 1 + 2</b> 1 mg/kg/Tag (einmal täglich)	<b>Woche ≥ 3</b> Steigerung in <b>zweiwöchigen Abständen</b> in Schritten von 1 mg/kg	6 bis 8 mg/kg/Tag (einmal täglich)	300 – 500 mg/Tag (einmal täglich)

**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 Zonegran 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.

Mit den handelsüblichen Dosisstärken von Zonegran-Kapseln ist es nicht immer möglich, die genaue berechnete Dosis zu erzielen. In diesen Fällen wird deshalb empfohlen, die Gesamtdosis Zonegran auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken von Zonegran-Kapseln (25 mg, 50 mg und 100 mg) erzielt werden kann, auf- oder abzurunden.

*Absetzen von Zonegran*

Muss die Behandlung mit Zonegran beendet werden, sollte dies schrittweise geschehen (siehe Abschnitt 4.4). In klinischen Studien an Kindern und Jugendlichen 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 Zonegran bei diesen Patienten nur begrenzte Informationen verfügbar sind. Verordnende Ärzte sollten auch das Sicherheitsprofil von Zonegran bedenken (siehe Abschnitt 4.8).

### 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 Aufitrierung 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 Aufitrierung von Zonegran kann erforderlich sein.

### Art der 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 oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Sulfonamide.

Zonegran enthält hydriertes pflanzliches Öl (aus Sojabohnen). Patienten, die gegenüber Erdnuss oder Soja allergisch sind, dürfen dieses Arzneimittel nicht anwenden.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Hautausschläge unbekannter Ursache

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

Bei Patienten, die einen anderweitig nicht erklärbaren 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.

### Anfallsaktivität bei Absetzen von Zonegran

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.

### Sulfonamid-Reaktionen

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.

### Akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom

Unter der Behandlung mit Zonisamid wurde über das Auftreten eines aus akuter Myopie und sekundärem Engwinkelglaukom bestehenden Syndroms bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten berichtet. Die Symptome sind eine plötzlich einsetzende Abnahme der Sehschärfe und/oder Augenschmerzen. Als ophthalmologische Befunde können Myopie, eine Abflachung der vorderen Augenkammer und okuläre Hyperämie (Rötung) sowie angestiegener intraokulärer Druck festgestellt werden. Dieses Syndrom kann mit einem supraziliären Ödem und Vorverlagerung von Linse und Iris einhergehen und zu einem sekundären Engwinkelglaukom führen. Die Symptome können innerhalb von wenigen Stunden bis einigen Wochen nach Einleitung der Therapie auftreten. Die Behandlung besteht im schnellstmöglichen Absetzen von Zonisamid entsprechend dem Urteil des behandelnden Arztes und geeigneten Maßnahmen zur Senkung des Augeninnendrucks. Ein erhöhter Augeninnendruck jeder Ätiologie kann, wenn er unbehandelt bleibt, schwerwiegende Folgen, einschließlich des endgültigen Verlusts des Sehvermögens haben. Bei der Anwendung von Zonisamid bei Patienten mit anamnestisch bekannten Augenerkrankungen ist daher Vorsicht geboten.

### 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 Nebenwirkungen 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.

### 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 Zonegran-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 (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 Bicarbonat-Ionen über die Niere infolge der Hemmung der Carboanhydrase durch Zonisamid verursacht werden. Ein solches Ungleichgewicht im Elektrolythaushalt wurde in Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Zonegran sowie nach der Markteinführung beobachtet. In der Regel tritt eine durch Zonisamid induzierte metabolische Azidose frühzeitig während der Zonegran-Behandlung auf, wenngleich auch ein späteres Auftreten nicht ausgeschlossen ist. Der Umfang der Absenkung des Bicarbonat Spiegels 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 die durch Zonisamid hervorgerufene Absenkung des Bicarbonat Spiegels noch weiter verstärken.

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-Bicarbonat Spiegels 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 Absetzen von Zonegran (durch Ausschleichen oder Reduktion einer therapeutischen Dosis) zu erwägen, da sich eine Osteopenie entwickeln kann. Insofern die Zonegranbehandlung trotz bestehender Azidose fortgesetzt werden soll, sollte eine alkalisierende Behandlung in Betracht gezogen werden.

Die metabolische Azidose hat das Potenzial, zu einer Hyperammonämie zu führen. Hyperammonämie mit oder ohne Enzephalopathie wurde während der Zonisamid-Behandlung berichtet. Das Risiko für eine Hyperammonämie kann bei Patienten erhöht sein, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die eine Hyperammonämie verursachen können (z. B. Valproat), oder die eine zugrunde liegende Störung des Harnstoffzyklus oder eine reduzierte mitochondriale Aktivität der Leber aufweisen. Bei Patienten, die während der Behandlung mit Zonisamid eine ungeklärte Lethargie oder mentale Veränderungen entwickeln, wird empfohlen, eine hyperammonämische Enzephalopathie in Betracht zu ziehen und den Ammoniakspiegel zu messen.

Zonegran ist bei erwachsenen Patienten, die gleichzeitig Carboanhydraseinhibitoren wie Topiramid 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 und Jugendlichen gemeldet (ausführliche Warnhinweise siehe Abschnitt 4.4, Kinder und Jugendliche). Vorsicht ist bei Erwachsenen geboten, wenn Zonegran 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 Zonegran 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 Zonegran zu erwägen und eine geeignete Therapie einzuleiten.

### Rhabdomyolyse

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

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Zonegran-Behandlung und bis zu einem Monat nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Zonegran darf bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden nicht angewendet werden, es sei denn, es ist eindeutig erforderlich, und nur dann, wenn davon ausgegangen wird, dass der potenzielle Nutzen das Risiko für den Fötus rechtfertigt. Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Zonisamid behandelt werden, sollten fachärztlichen Rat einholen. Vor Beginn der Behandlung sollten Frauen über die möglichen Auswirkungen von Zonegran auf den Fötus umfassend informiert werden und diese verstehen. Die Risiken sollten im Gespräch mit der Patientin gegen den Nutzen abgewogen werden. Vor Beginn einer Behandlung mit Zonegran sollte bei einer Frau im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest in Betracht gezogen werden. Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten ihren Facharzt aufsuchen, um die Behandlung mit Zonegran erneut beurteilen zu lassen und andere therapeutische Optionen in Erwägung zu ziehen, bevor sie schwanger werden und bevor die Empfängnisverhütung abgesetzt wird. Frauen im gebärfähigen Alter, die Zonegran einnehmen, sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sich unverzüglich an ihren Arzt wenden sollten, wenn sie schwanger werden oder glauben, schwanger zu sein. Ärzte, die Patientinnen mit Zonegran behandeln, sollten sicherstellen, dass die Patientinnen ausführlich über die Notwendigkeit der Anwendung geeigneter wirksamer kontrazeptiver Maßnahmen informiert sind, 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

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. 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

<u>Vorbeugung vor Überhitzung und Austrocknung bei Kindern</u>
--



Zonegran 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 Zonegran 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 Medikamente einnehmen:  
Carboanhydrasehemmer (wie Topiramid 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 Verwirrheitszustände 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 und Jugendlichen 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, Jugendliche 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 Zonegran in Erwägung gezogen werden.

Zonegran 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 anticholinergem 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). Zonegran 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 Zonegran 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 sind nicht bekannt.

Zonegran sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht als Begleitmedikation zu anderen Carboanhydrase-Hemmern wie Topiramaten 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 Zonegran-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 Zonegran 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 Zonegran in Erwägung gezogen werden.

#### *Kognition*

Eine bei Epileptikern aufgetretene Beeinträchtigung der Kognition war mit der Grunderkrankung und/oder der Gabe 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 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, 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 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 oder 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 erwachsenen Patienten, die gleichzeitig mit Carboanhydraseinhibitoren wie Topiramaten 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).

ZONEGRAN darf nicht als Begleitmedikation bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden, die andere Carboanhydrasehemmer wie Topiramaten 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  $IC_{50}$  von 267  $\mu\text{mol/l}$  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-Transferasen 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 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 Zonegran-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 der Zonegran-Behandlung und bis zu einem Monat nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Zonegran darf bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden nicht angewendet werden, es sei denn, es ist eindeutig erforderlich, und nur dann, wenn davon ausgegangen wird, dass der potenzielle Nutzen das Risiko für den Fötus rechtfertigt. Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Zonisamid behandelt werden, sollten fachärztlich beraten werden. Vor Beginn der Behandlung sollten Frauen umfassend über die möglichen Auswirkungen von Zonegran auf den Fötus informiert werden und diese verstehen. Die Risiken sollten im Gespräch mit der Patientin gegen den Nutzen abgewogen werden. Vor Beginn einer Behandlung mit Zonisamid sollte bei einer Frau im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest in Betracht gezogen werden. Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten ihren Facharzt aufsuchen, um die Behandlung mit Zonisamid erneut beurteilen zu lassen und andere therapeutische Optionen in Erwägung zu ziehen, bevor sie schwanger werden und bevor die Empfängnisverhütung abgesetzt wird.

Wie bei allen Antiepileptika sollte ein plötzliches Absetzen von Zonisamid vermieden werden, da dies zu Durchbrüchanfällen führen kann, die ernsthafte Folgen für die Frau und das ungeborene Kind haben können. Das Risiko für angeborene Fehlbildungen ist bei Kindern von Müttern, die mit Antiepileptika behandelt wurden, um den Faktor 2 bis 3 erhöht. Die am häufigsten gemeldeten Fehlbildungen sind Lippenspalte, kardiovaskuläre Fehlbildungen und Neuralrohrdefekte. Eine Kombinationsbehandlung mit mehreren Antiepileptika kann mit einem höheren Risiko für angeborene Fehlbildungen verbunden sein als eine Monotherapie.

### Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Zonegran bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Beim Menschen ist das potenzielle Risiko schwerer angeborener Fehlbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen nicht bekannt.

Daten aus einer Register-Studie weisen auf einen Anstieg des Anteils an Säuglingen hin, die mit niedrigem Geburtsgewicht (engl. *low birth weight*; kurz LBW), zu früh oder zu klein für das Gestationsalter (engl. *small for gestational age*; kurz SGA) geboren wurden. Diese Anstiege liegen zwischen ca. 5 % und 8 % für LBW, zwischen ca. 8 % und 10 % für Frühgeborene und zwischen ca. 7 % und 12 % für SGA, jeweils verglichen mit Müttern, die mit einer Lamotrigin-Monotherapie behandelt wurden.

Zonegran darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich, und nur dann, wenn davon ausgegangen wird, dass der potenzielle Nutzen das Risiko für den Fötus rechtfertigt. Wird Zonegran während der Schwangerschaft verordnet, sollten die Patientinnen ausführlich über den potenziellen Schaden für den Fötus informiert werden, und es wird die Anwendung der minimalen wirksamen Dosis zusammen mit einer sorgfältigen Überwachung empfohlen.

## Stillzeit

Zonisamid wird in die Muttermilch ausgeschieden; die Konzentration in der Muttermilch ist mit der im mütterlichen Plasma vergleichbar. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Zonegran verzichtet werden soll / die Behandlung mit Zonegran zu unterbrechen ist. Aufgrund der langen Retentionszeit von Zonisamid im Körper darf das Stillen erst einen Monat nach Beendigung der Therapie mit Zonegran 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

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

sehr häufig	$\geq 1/10$
häufig	$\geq 1/100, < 1/10$
gelegentlich	$\geq 1/1.000, < 1/100$
selten	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
sehr selten	$< 1/10.000$
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

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

Systemorganklasse (MedDRA- Terminologie)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			Pneumonie Harnwegs- infektion	
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		kleinflächige Hautblutungen		Agranulozytose Aplastische Anämie Leukozytose Leukopenie Lymphadenopathie Panztytopenie Thrombozytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		Überempfind- lichkeit		Arzneimittelinduziertes Überempfindlichkeits- syndrom Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Anorexie		Hypokaliämie	Metabolische Azidose Renaltubuläre Azidose
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Agitiertheit Reizbarkeit Verwirrungs- zustand Depression	Affektlabilität Angst Schlaflosigkeit Psychotische Störung	Wut Aggression Suizidgedan- ken Suizidversuch	Halluzination
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Ataxie Schwindel Gedächtnis- beein- trächtigung Schläfrigkeit	Bradyphrenie Aufmerksam- keitsstörung Nystagmus Parästhesie Sprachstörung Tremor	Anfälle	Amnesie Koma Grand-mal-Anfall Myasthenisches Syndrom Malignes neuroleptisches Syndrom Status epilepticus
<b>Augen- erkrankungen</b>	Diplopie			Engwinkelglaukom Augenschmerzen Myopie Verschwommenes Sehen Verminderte Sehschärfe
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>				Dyspnoe Aspirationspneumonie Respirationsstörungen allergische Pneumonitis
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		Bauchschmerzen Obstipation Diarrhoe Dyspepsie Übelkeit	Erbrechen	Pankreatitis

<b>Systemorganklasse</b> (MedDRA-Terminologie)	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Sehr selten</b>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			Cholezystitis Cholelithiasis	Leberzellschädigung
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Hautausschlag Pruritus Alopezie		Anhidrose Erythema multiforme Stevens-Johnson Syndrom Toxische epidermale Nekrolyse
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen</b>				Rhabdomyolyse
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Nephrolithiasis	Harnsteine	Hydronephrose Nierenversagen Abnormer Urin
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Müdigkeit Grippeähnliche Erkrankung Fieber Peripheres Ödem		
<b>Untersuchungen</b>	Erniedrigte Bikarbonat- spiegel	Gewichtsabnahme		Erhöhung der Kreatin- phosphokinase im Blut Erhöhte Kreatininspiegel im Blut Erhöhung des Blutharnstoffs Leberfunktionstest abnorm
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>				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**

<b>Systemorganklasse</b> (MedDRA-Terminologie†)	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			Harnwegsinfektion Pneumonie
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			Leukopenie Thrombozytopenie
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Appetitverlust	Hypokaliämie

<b>Systemorganklasse</b> (MedDRA-Terminologie†)	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Agitiertheit Depression Schlaflosigkeit Stimmungsschwankungen Angst	Verwirrungszustand Akute Psychose Aggression Suizidgedanken Halluzination
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		Ataxie Schwindel Gedächtnisbeeinträchtigung Schläfrigkeit Bradyphrenie Aufmerksamkeitsstörungen Parästhesie	Nystagmus Sprachstörung Tremor Krampfanfall
<b>Augenerkrankungen</b>		Diplopie	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			Respirationsstörungen
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		Verstopfung Diarrhoe Dyspepsie Übelkeit Erbrechen	Bauchschmerzen
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			Akute Cholezystitis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Hautausschlag	Juckreiz Ekchymose
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Müdigkeit Fieber Reizbarkeit	
<b>Untersuchungen</b>	Erniedrigte Bicarbonat-spiegel	Gewichtsabnahme Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Blut Erhöhung der Alaninaminotransferase Erhöhung der Aspartataminotransferase	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 häufiger als die Allgemeinbevölkerung folgende Ereignisse melden: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und arzneimittelinduziertes Überempfindlichkeitssyndrom (drug induced hypersensitivity syndrome, DIHS).



### *Kinder und Jugendliche*

In placebo-kontrollierten klinischen Studien entsprach das Nebenwirkungsprofil von Zonisamid bei Kindern und Jugendlichen 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 Pneumonie-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**

Es gab Fälle von versehentlicher und absichtlicher Überdosierung bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen. 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 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.

#### 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		
<b>Anfallsfreiheit für sechs Monate</b>			Unterschied	KI <sub>95 %</sub>
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 %
<b>Anfallsfreiheit für zwölf Monate</b>				
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 %
<b>Anfalls-Subtyp (6 Monate Anfallsfreiheit – PP-Population)</b>				
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 Zonegran 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 Zonegran 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  $C_{\max}$ -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, 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.

### Biotransformation

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 Körpergesamtwert geringere Serumkonzentrationen im Steady-state zu haben. Dieser Effekt scheint jedoch relativ moderat zu sein. Nach Korrektur hinsichtlich der Einflussgröße Körpergewicht 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*

*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.

### **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 festgestellt wurden, 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 kanzerogenes 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 Dosisstufe waren während des Erholungszeitraums reversibel. Auf einer höheren Dosisstufe (der 2- bis 3-fachen systemischen Exposition im Vergleich zur therapeutischen Exposition) waren die histopathologischen Wirkungen in der Niere stärker ausgeprägt 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 Dosisstufe 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 zusammenhängen.

Bei Ratten wurden nach Expositionsstufen, die der höchsten therapeutischen Dosis beim Menschen entsprechen, eine geringere Zahl von Corpora lutea und Implantationsstellen beobachtet. Bei Expositionsstufen, die um das Dreifache höher waren, wurden unregelmäßige Östruszzyklen und eine Abnahme der Zahl von lebenden Feten festgestellt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose  
Hydriertes pflanzliches Öl (aus Sojabohnen)  
Natriumdodecylsulfat

#### Kapselhüllen

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

### **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**

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Amdipharm Limited  
3 Burlington Road,  
Dublin 4, D04 RD68,  
Irland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/307/001  
EU/1/04/307/005  
EU/1/04/307/002  
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 der Zulassung: 21/12/2009

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zonegran 50 mg Hartkapseln

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Hartkapsel enthält 50 mg Zonisamid.

Sonstige Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Hartkapsel enthält 1,5 mg hydriertes pflanzliches Öl (aus Sojabohnen).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel

Weißes, opakes Kapselunterteil und graues, opakes Kapseloberteil mit dem Aufdruck „ZONEGRAN 50“ in Schwarz.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Zonegran wird angewendet 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 Zonegran 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 Zonegran*

Muss die Behandlung mit Zonegran 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
	Woche 1 + 2	Woche 3 + 4	Woche 5 + 6	
<b>Monotherapie-</b> Neu diagnostizierte erwachsene Patienten	100 mg/Tag (einmal täglich)	200 mg /Tag (einmal täglich)	300 mg / Tag (einmal täglich)	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.
<b>Zusatztherapie</b> - mit CYP3A4- Induktoren (siehe Abschnitt 4.5)	<b>Woche 1</b>	<b>Woche 2</b>	<b>Woche 3 bis 5</b>	300 bis 500 mg pro Tag (einmal täglich oder aufgeteilt auf zwei Dosen).
	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	<b>Woche 1 + 2</b>	<b>Woche 3 + 4</b>	<b>Woche 5 bis 10</b>	300 bis 500 mg pro Tag (einmal täglich oder aufgeteilt auf zwei Dosen). Einige Patienten sprechen eventuell 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 ZONEGRAN bei speziellen PatientengruppenJugendliche und Kinder (ab 6 Jahren)*Dosissteigerung und Erhaltungsdosis*

Zonegran muss zu einer bestehenden Therapie für Kinder ab 6 Jahren hinzugefügt werden. Die Dosis 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 in einem Kasten 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	
	Woche 1	Woche 2- 8	Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis 55 kg <sup>a</sup>	Patienten mit einem Körpergewicht > 55 kg
Zusatztherapie - mit CYP3A4- Induktoren (siehe Abschnitt 4.5)	1 mg/kg/Tag (einmal täglich)	Steigerung in <b>wöchentlichen Abständen</b> in Schritten von 1 mg/kg	6 bis 8 mg/kg/Tag (einmal täglich)	300 – 500 mg/Tag (einmal täglich)
- ohne CYP3A4- Induktoren	<b>Woche 1 + 2</b>	<b>Woche ≥ 3</b>	6 bis 8 mg/kg/Tag (einmal täglich)	300 – 500 mg/Tag (einmal täglich)
	1 mg/kg/Tag (einmal täglich)	Steigerung in <b>zweiwöchigen Abständen</b> 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 Zonegran 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.

Mit den handelsüblichen Dosisstärken von Zonegran-Kapseln ist es nicht immer möglich, die genaue berechnete Dosis zu erzielen. In diesen Fällen wird deshalb empfohlen, die Gesamtdosis Zonegran auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken von Zonegran-Kapseln (25 mg, 50 mg und 100 mg) erzielt werden kann, auf- oder abzurunden.

*Absetzen von Zonegran*

Muss die Behandlung mit Zonegran beendet werden, sollte dies schrittweise geschehen (siehe Abschnitt 4.4). In klinischen Studien an Kindern und Jugendlichen 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 Zonegran bei diesen Patienten nur begrenzte Informationen verfügbar sind. Verordnende Ärzte sollten auch das Sicherheitsprofil von Zonegran bedenken (siehe Abschnitt 4.8).

### 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 Aufitrierung 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 Aufitrierung von Zonegran kann erforderlich sein.

### Art der 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 oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Sulfonamide.

Zonegran enthält hydriertes pflanzliches Öl (aus Sojabohnen). Patienten, die gegenüber Erdnuss oder Soja allergisch sind, dürfen dieses Arzneimittel nicht anwenden.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Hautausschläge unbekannter Ursache

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

Bei Patienten, die einen anderweitig nicht erklärbaren 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.

### Anfallsaktivität bei Absetzen von Zonegran

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.

### Sulfonamid-Reaktionen

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.

### Akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom

Unter der Behandlung mit Zonisamid wurde über das Auftreten eines aus akuter Myopie und sekundärem Engwinkelglaukom bestehenden Syndroms bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten berichtet. Die Symptome sind eine plötzlich einsetzende Abnahme der Sehschärfe und/oder Augenschmerzen. Als ophthalmologische Befunde können Myopie, eine Abflachung der vorderen Augenkammer und okuläre Hyperämie (Rötung) sowie angestiegener intraokulärer Druck festgestellt werden. Dieses Syndrom kann mit einem supraziliären Ödem und Vorverlagerung von Linse und Iris einhergehen und zu einem sekundären Engwinkelglaukom führen. Die Symptome können innerhalb von wenigen Stunden bis einigen Wochen nach Einleitung der Therapie auftreten. Die Behandlung besteht im schnellstmöglichen Absetzen von Zonisamid entsprechend dem Urteil des behandelnden Arztes und geeigneten Maßnahmen zur Senkung des Augeninnendrucks. Ein erhöhter Augeninnendruck jeder Ätiologie kann, wenn er unbehandelt bleibt, schwerwiegende Folgen, einschließlich des endgültigen Verlusts des Sehvermögens haben. Bei der Anwendung von Zonisamid bei Patienten mit anamnestisch bekannten Augenerkrankungen ist daher Vorsicht geboten.

### 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 Nebenwirkungen 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.

### 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 Zonegran-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 (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 Bicarbonat-Ionen über die Niere infolge der Hemmung der Carboanhydrase durch Zonisamid verursacht werden. Ein solches Ungleichgewicht im Elektrolythaushalt wurde in Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Zonegran sowie nach der Markteinführung beobachtet. In der Regel tritt eine durch Zonisamid induzierte metabolische Azidose frühzeitig während der Zonegran-Behandlung auf, wenngleich auch ein späteres Auftreten nicht ausgeschlossen ist. Der Umfang der Absenkung des Bicarbonat Spiegels 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 die durch Zonisamid hervorgerufene Absenkung des Bicarbonat Spiegels noch weiter verstärken.

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-Bicarbonat Spiegels 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 Absetzen von Zonegran (durch Ausschleichen oder Reduktion einer therapeutischen Dosis) zu erwägen, da sich eine Osteopenie entwickeln kann. Insofern die Zonegranbehandlung trotz bestehender Azidose fortgesetzt werden soll, sollte eine alkalisierende Behandlung in Betracht gezogen werden.

Die metabolische Azidose hat das Potenzial, zu einer Hyperammonämie zu führen. Hyperammonämie mit oder ohne Enzephalopathie wurde während der Zonisamid-Behandlung berichtet. Das Risiko für eine Hyperammonämie kann bei Patienten erhöht sein, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die eine Hyperammonämie verursachen können (z. B. Valproat), oder die eine zugrunde liegende Störung des Harnstoffzyklus oder eine reduzierte mitochondriale Aktivität der Leber aufweisen. Bei Patienten, die während der Behandlung mit Zonisamid eine ungeklärte Lethargie oder mentale Veränderungen entwickeln, wird empfohlen, eine hyperammonämische Enzephalopathie in Betracht zu ziehen und den Ammoniakspiegel zu messen.

Zonegran ist bei erwachsenen Patienten, die gleichzeitig Carboanhydraseinhibitoren wie Topiramid 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 und Jugendlichen gemeldet (ausführliche Warnhinweise siehe Abschnitt 4.4, Kinder und Jugendliche). Vorsicht ist bei Erwachsenen 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 (siehe auch Abschnitt 4.4, Kinder und Jugendliche).

### Pankreatitis

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

### Rhabdomyolyse

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

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Zonegran-Behandlung und bis zu einem Monat nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Zonegran darf bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden nicht angewendet werden, es sei denn, es ist eindeutig erforderlich, und nur dann, wenn davon ausgegangen wird, dass der potenzielle Nutzen das Risiko für den Fötus rechtfertigt. Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Zonisamid behandelt werden, sollten fachärztlichen Rat einholen. Vor Beginn der Behandlung sollten Frauen im gebärfähigen Alter über die möglichen Auswirkungen von Zonegran auf den Fötus umfassend informiert werden und diese verstehen. Die Risiken sollten im Gespräch mit der Patientin gegen den Nutzen abgewogen werden. Vor Beginn einer Behandlung mit Zonegran sollte bei einer Frau im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest in Betracht gezogen werden. Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten ihren Facharzt aufsuchen, um die Behandlung mit Zonegran erneut beurteilen zu lassen und andere therapeutische Optionen in Erwägung zu ziehen, bevor sie schwanger werden und bevor die Empfängnisverhütung abgesetzt wird. Frauen im gebärfähigen Alter, die Zonegran einnehmen, sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sich unverzüglich an ihren Arzt wenden sollten, wenn sie schwanger werden oder glauben, schwanger zu sein. Ärzte, die Patientinnen mit Zonegran behandeln, sollten sicherstellen, dass die Patientinnen ausführlich über die Notwendigkeit der Anwendung geeigneter wirksamer kontrazeptiver Maßnahmen informiert sind, 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

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. 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

Zonegran 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 Zonegran 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 Medikamente einnehmen:  
Carboanhydrasehemmer (wie Topiramid 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 Verwirrheitszustände 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 und Jugendlichen 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, Jugendliche 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 Zonegran in Erwägung gezogen werden.

Zonegran 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 anticholinergem 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). Zonegran 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 Zonegran 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 sind nicht bekannt.

Zonegran sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht als Begleitmedikation zu anderen Carboanhydrase-Hemmern wie Topiramaten 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 Zonegran-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 Zonegran 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 Zonegran in Erwägung gezogen werden.

#### *Kognition*

Eine bei Epileptikern aufgetretene Beeinträchtigung der Kognition war mit der Grunderkrankung und/oder der Gabe 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 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, 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 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 oder 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 erwachsenen Patienten, die gleichzeitig mit Carboanhydraseinhibitoren wie Topiramaten 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).

Zonegran darf nicht als Begleitmedikation bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden, die andere Carboanhydrasehemmer wie Topiramaten 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  $IC_{50}$  von 267  $\mu\text{Mol/l}$  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-Transferasen 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 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 Zonegran-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 der Zonegran-Behandlung und bis zu einem Monat nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Zonegran darf bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden, nicht angewendet werden, es sei denn, es ist eindeutig erforderlich, und nur dann, wenn davon ausgegangen wird, dass der potenzielle Nutzen das Risiko für den Fötus rechtfertigt. Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Zonisamid behandelt werden, sollten fachärztlich beraten werden. Vor Beginn der Behandlung sollten Frauen umfassend über die möglichen Auswirkungen von Zonegran auf den Fötus informiert werden und diese verstehen. Die Risiken sollten im Verhältnis zum Nutzen abgewogen und mit der Patientin besprochen werden. Vor Beginn einer Behandlung mit Zonisamid sollte bei einer Frau im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest in Betracht gezogen werden. Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten ihren Facharzt aufsuchen, um die Behandlung mit Zonisamid erneut beurteilen zu lassen und andere therapeutische Optionen in Erwägung zu ziehen, bevor sie schwanger werden und bevor die Empfängnisverhütung abgesetzt wird.

Wie bei allen Antiepileptika sollte ein plötzliches Absetzen von Zonisamid vermieden werden, da dies zu Durchbrüchanfällen führen kann, die ernsthafte Folgen für die Frau und das ungeborene Kind haben können. Das Risiko für angeborene Fehlbildungen ist bei Kindern von Müttern, die mit Antiepileptika behandelt wurden, um den Faktor 2 bis 3 erhöht. Die am häufigsten gemeldeten Fehlbildungen sind Lippenspalte, kardiovaskuläre Fehlbildungen und Neuralrohrdefekte. Eine Kombinationsbehandlung mit mehreren Antiepileptika kann mit einem höheren Risiko für angeborene Fehlbildungen verbunden sein als eine Monotherapie.

### Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Zonegran bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Beim Menschen ist das potenzielle Risiko schwerer angeborener Fehlbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen nicht bekannt.

Daten aus einer Register-Studie weisen auf einen Anstieg des Anteils an Säuglingen hin, die mit niedrigem Geburtsgewicht (engl. *low birth weight*; kurz LBW), zu früh oder zu klein für das Gestationsalter (engl. *small for gestational age*; kurz SGA) geboren wurden. Diese Anstiege liegen zwischen ca. 5 % und 8 % für LBW, zwischen ca. 8 % und 10 % für Frühgeborene und zwischen ca. 7 % und 12 % für SGA, jeweils verglichen mit Müttern, die mit einer Lamotrigin-Monotherapie behandelt wurden.

Zonegran darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich, und nur dann, wenn davon ausgegangen wird, dass der potenzielle Nutzen das Risiko für den Fötus rechtfertigt. Wird Zonegran während der Schwangerschaft verordnet, sollten die Patientinnen ausführlich über den potenziellen Schaden für den Fötus informiert werden, und es wird die Anwendung der minimalen wirksamen Dosis zusammen mit einer sorgfältigen Überwachung empfohlen.

## Stillzeit

Zonisamid wird in die Muttermilch ausgeschieden; die Konzentration in der Muttermilch ist mit der im mütterlichen Plasma vergleichbar. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Zonegran verzichtet werden soll / die Behandlung mit Zonegran zu unterbrechen ist. Aufgrund der langen Retentionszeit von Zonisamid im Körper darf das Stillen erst einen Monat nach Beendigung der Therapie mit Zonegran 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

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

sehr häufig	$\geq 1/10$
häufig	$\geq 1/100, < 1/10$
gelegentlich	$\geq 1/1.000, < 1/100$
selten	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
sehr selten	$< 1/10.000$
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

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

Systemorganklasse (MedDRA-Terminologie)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			Pneumonie Harnwegsinfektion	
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		kleinflächige Hautblutungen		Agranulozytose Aplastische Anämie Leukozytose Leukopenie Lymphadenopathie Panzytopenie Thrombozytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		Überempfindlichkeit		Arzneimittelinduziertes Überempfindlichkeits-syndrom Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Anorexie		Hypokaliämie	Metabolische Azidose Renaltubuläre Azidose
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Agitiertheit Reizbarkeit Verwirrungs-zustand Depression	Affektlabilität Angst Schlaflosigkeit Psychotische Störung	Wut Aggression Suizidgedan-ken Suizidversuch	Halluzination
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Ataxie Schwindel Gedächtnis-beein-trächtigung Schläfrigkeit	Bradyphrenie Aufmerksam-keitsstörung Nystagmus Parästhesie Sprachstörung Tremor	Anfälle	Amnesie Koma Grand-mal-Anfall Myasthenisches Syndrom Malignes neuroleptisches Syndrom Status epilepticus
<b>Augen-erkrankungen</b>	Diplopie			Engwinkelglaukom Augenschmerzen Myopie Verschwommenes Sehen Verminderte Sehschärfe
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>				Dyspnoe Aspirationspneumonie Respirationsstörungen allergische Pneumonitis

Systemorganklasse (MedDRA- Terminologie)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		Bauchschmerzen Obstipation Diarrhoe Dyspepsie Übelkeit	Erbrechen	Pankreatitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			Cholezystitis Cholelithiasis	Leberzellschädigung
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Hautausschlag Pruritus Alopezie		Anhidrose Erythema multiforme Stevens-Johnson Syndrom Toxische epidermale Nekrolyse
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen</b>				Rhabdomyolyse
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Nephrolithiasis	Harnsteine	Hydronephrose Nierenversagen Abnormer Urin
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Müdigkeit Grippeähnliche Erkrankung Fieber Peripheres Ödem		
<b>Untersuchungen</b>	Erniedrigte Bikarbonat- spiegel	Gewichtsabnahme		Erhöhung der Kreatin- phosphokinase im Blut Erhöhte Kreatininspiegel im Blut Erhöhung des Blutharnstoffs Leberfunktionstest abnorm
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>				Hitzschlag

Außerdem gab es Einzelfälle eines plötzlichen unerwarteten Todes bei Patienten mit Epilepsie (Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients [SUDEP]), die Zonegran 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
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			Harnwegsinfektion Pneumonie

<b>Systemorganklasse</b> (MedDRA-Terminologie†)	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			Leukopenie Thrombozytopenie
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Appetitverlust	Hypokaliämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Agitiertheit Depression Schlaflosigkeit Stimmungsschwankungen Angst	Verwirrungszustand Akute Psychose Aggression Suizidgedanken Halluzination
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		Ataxie Schwindel Gedächtnisbeeinträchtigung Schläfrigkeit Bradyphrenie Aufmerksamkeitsstörungen Parästhesie	Nystagmus Sprachstörung Tremor Krampfanfall
<b>Augenerkrankungen</b>		Diplopie	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			Respirationsstörungen
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		Verstopfung Diarrhoe Dyspepsie Übelkeit Erbrechen	Bauchschmerzen
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			Akute Cholezystitis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Hautausschlag	Juckreiz Ekchymose
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Müdigkeit Fieber Reizbarkeit	
<b>Untersuchungen</b>	Erniedrigte Bicarbonat-spiegel	Gewichtsabnahme Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Blut Erhöhung der Alaninaminotransferase Erhöhung der Aspartataminotransferase	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 häufiger als die Allgemeinbevölkerung folgende Ereignisse melden: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und arzneimittelinduziertes Überempfindlichkeitssyndrom (drug induced hypersensitivity syndrome, DIHS).

### *Kinder und Jugendliche*

In placebo-kontrollierten klinischen Studien entsprach das Nebenwirkungsprofil von Zonisamid bei Kindern und Jugendlichen 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 Pneumonie-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**

Es gab Fälle von versehentlicher und absichtlicher Überdosierung bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen. 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.

#### 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		
<b>Anfallsfreiheit für sechs Monate</b>			Unterschied	KI <sub>95 %</sub>
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 %
<b>Anfallsfreiheit für zwölf Monate</b>				
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 %
<b>Anfalls-Subtyp (6 Monate Anfallsfreiheit – PP-Population)</b>				
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 Zonisgran 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 Zonisgran 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  $C_{\max}$ -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, 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.

### Biotransformation

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 Körpergesamtwegicht geringere Serumkonzentrationen im Steady-state zu haben. Dieser Effekt scheint jedoch relativ moderat zu sein. Nach Korrektur hinsichtlich der Einflussgröße Körpergewicht 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*

*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.

### **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 festgestellt wurden, 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 kanzerogenes 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 Dosisenebene waren während des Erholungszeitraums reversibel. Auf einer höheren Dosisenebene (der 2- bis 3-fachen systemischen Exposition im Vergleich zur therapeutischen Exposition) waren die histopathologischen Wirkungen in der Niere stärker ausgeprägt 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 Dosisenebene 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 zusammenhängen.

Bei Ratten wurden nach Expositionsstufen, die der höchsten therapeutischen Dosis beim Menschen entsprechen, eine geringere Zahl von Corpora lutea und Implantationsstellen beobachtet. Bei Expositionsstufen, 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**

#### Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose  
Hydriertes pflanzliches Öl (aus Sojabohnen)  
Natriumdodecylsulfat

#### Kapselhüllen

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

### **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**

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Amdipharm Limited  
3 Burlington Road,  
Dublin 4, D04 RD68,  
Irland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/307/010  
EU/1/04/307/009  
EU/1/04/307/003  
EU/1/04/307/012

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 10.03.2005  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21/12/2009

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zonegran 100 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Hartkapsel enthält 100 mg Zonisamid.

Sonstige Bestandteile: 0,002 mg Gelborange S (E 110) und 0,147 mg Allurarot AC (E 129).

Sonstige Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Hartkapsel enthält 3 mg hydriertes pflanzliches Öl (aus Sojabohnen).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Weißes, opakes Kapselunterteil und rotes, opakes Kapseloberteil mit dem Aufdruck „ZONEGRAN 100“ in Schwarz.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zonegran wird angewendet 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 Zonegran 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 Zonegran*

Muss die Behandlung mit Zonegran 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 Erhaltungs-dosis
	Woche 1 + 2	Woche 3 + 4	Woche 5 + 6	
Monotherapie- Neu diagnostizierte erwachsene Patienten	100 mg/Tag (einmal täglich)	200 mg /Tag (einmal täglich)	300 mg / Tag (einmal täglich)	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.
Zusatztherapie - mit CYP3A4-Induktoren (siehe Abschnitt 4.5)	Woche 1	Woche 2	Woche 3 bis 5	300 bis 500 mg pro Tag (einmal täglich oder aufgeteilt auf zwei Dosen).
	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 eventuell 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 Zonegran bei speziellen Patientengruppen

Jugendliche und Kinder (ab 6 Jahren)

*Dosissteigerung und Erhaltungs-dosis*

Zonegran muss zu einer bestehenden Therapie für Kinder ab 6 Jahren hinzugefügt werden. Die Dosis 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 in einem Kasten 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	
	Woche 1	Woche 2- 8	Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis 55 kg <sup>a</sup>	Patienten mit einem Körpergewicht > 55 kg
Zusatztherapie - mit CYP3A4- Induktoren (siehe Abschnitt 4.5)	1 mg/kg/Tag (einmal täglich)	Steigerung in <b>wöchentlichen Abständen</b> in Schritten von 1 mg/kg	6 bis 8 mg/kg/Tag (einmal täglich)	300 – 500 mg/Tag (einmal täglich)
- ohne CYP3A4- Induktoren	<b>Woche 1 + 2</b>	<b>Woche ≥ 3</b>	6 bis 8 mg/kg/Tag (einmal täglich)	300 – 500 mg/Tag (einmal täglich)
	1 mg/kg/Tag (einmal täglich)	Steigerung in <b>zweiwöchigen Abständen</b> 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 Zonegran 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.

Mit den handelsüblichen Dosisstärken von Zonegran-Kapseln ist es nicht immer möglich, die genaue berechnete Dosis zu erzielen. In diesen Fällen wird deshalb empfohlen, die Gesamtdosis Zonegran auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken von Zonegran-Kapseln (25 mg, 50 mg und 100 mg) erzielt werden kann, auf- oder abzurunden.

*Absetzen von Zonegran*

Muss die Behandlung mit Zonegran beendet werden, sollte dies schrittweise geschehen (siehe Abschnitt 4.4). In klinischen Studien an Kindern und Jugendlichen 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 Zonegran bei diesen Patienten nur begrenzte Informationen verfügbar sind. Verordnende Ärzte sollten auch das Sicherheitsprofil von Zonegran bedenken (siehe Abschnitt 4.8).

### 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 Aufitrierung 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 Aufitrierung von Zonegran kann erforderlich sein.

### Art der 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 oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Sulfonamide.

Zonegran enthält hydriertes pflanzliches Öl (aus Sojabohnen). Patienten, die gegenüber Erdnuss oder Soja allergisch sind, dürfen dieses Arzneimittel nicht anwenden.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Hautausschläge unbekannter Ursache

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

Bei Patienten, die einen anderweitig nicht erklärbaren 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.

### Anfallsaktivität bei Absetzen von Zonegran

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.

### Sulfonamid-Reaktionen

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.

### Akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom

Unter der Behandlung mit Zonisamid wurde über das Auftreten eines aus akuter Myopie und sekundärem Engwinkelglaukom bestehenden Syndroms bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten berichtet. Die Symptome sind eine plötzlich einsetzende Abnahme der Sehschärfe und/oder Augenschmerzen. Als ophthalmologische Befunde können Myopie, eine Abflachung der vorderen Augenkammer und okuläre Hyperämie (Rötung) sowie angestiegener intraokulärer Druck festgestellt werden. Dieses Syndrom kann mit einem supraziliären Ödem und Vorverlagerung von Linse und Iris einhergehen und zu einem sekundären Engwinkelglaukom führen. Die Symptome können innerhalb von wenigen Stunden bis einigen Wochen nach Einleitung der Therapie auftreten. Die Behandlung besteht im schnellstmöglichen Absetzen von Zonisamid entsprechend dem Urteil des behandelnden Arztes und geeigneten Maßnahmen zur Senkung des Augeninnendrucks. Ein erhöhter Augeninnendruck jeder Ätiologie kann, wenn er unbehandelt bleibt, schwerwiegende Folgen, einschließlich des endgültigen Verlusts des Sehvermögens haben. Bei der Anwendung von Zonisamid bei Patienten mit anamnestisch bekannten Augenerkrankungen ist daher Vorsicht geboten.

### 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 Nebenwirkungen 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.

### 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 Zonegran-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 (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 Bicarbonat-Ionen über die Niere infolge der Hemmung der Carboanhydrase durch Zonisamid verursacht werden. Ein solches Ungleichgewicht im Elektrolythaushalt wurde in Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Zonegran sowie nach der Markteinführung beobachtet. In der Regel tritt eine durch Zonisamid induzierte metabolische Azidose frühzeitig während der Zonegran-Behandlung auf, wenngleich auch ein späteres Auftreten nicht ausgeschlossen ist. Der Umfang der Absenkung des Bicarbonat Spiegels 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 die durch Zonisamid hervorgerufene Absenkung des Bicarbonat Spiegels noch weiter verstärken.

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-Bicarbonat Spiegels 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 Absetzen von Zonegran (durch Ausschleichen oder Reduktion einer therapeutischen Dosis) zu erwägen, da sich eine Osteopenie entwickeln kann. Insofern die Zonegranbehandlung trotz bestehender Azidose fortgesetzt werden soll, sollte eine alkalisierende Behandlung in Betracht gezogen werden.

Die metabolische Azidose hat das Potenzial, zu einer Hyperammonämie zu führen. Hyperammonämie mit oder ohne Enzephalopathie wurde während der Zonisamid-Behandlung berichtet. Das Risiko für eine Hyperammonämie kann bei Patienten erhöht sein, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die eine Hyperammonämie verursachen können (z. B. Valproat), oder die eine zugrunde liegende Störung des Harnstoffzyklus oder eine reduzierte mitochondriale Aktivität der Leber aufweisen. Bei Patienten, die während der Behandlung mit Zonisamid eine ungeklärte Lethargie oder mentale Veränderungen entwickeln, wird empfohlen, eine hyperammonämische Enzephalopathie in Betracht zu ziehen und den Ammoniakspiegel zu messen.

Zonegran ist bei erwachsenen Patienten, die gleichzeitig Carboanhydraseinhibitoren wie Topiramid 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 und Jugendlichen gemeldet (ausführliche Warnhinweise siehe Abschnitt 4.4, Kinder und Jugendliche). Vorsicht ist bei Erwachsenen 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 (siehe auch Abschnitt 4.4, Kinder und Jugendliche).

### Pankreatitis

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

### Rhabdomyolyse

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

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Zonegran-Behandlung und bis zu einem Monat nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Zonegran darf bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden nicht angewendet werden, es sei denn, es ist eindeutig erforderlich, und nur dann, wenn davon ausgegangen wird, dass der potenzielle Nutzen das Risiko für den Fötus rechtfertigt. Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Zonisamid behandelt werden, sollten fachärztlichen Rat einholen. Vor Beginn der Behandlung sollten Frauen über die möglichen Auswirkungen von Zonegran auf den Fötus umfassend informiert werden und diese verstehen. Die Risiken sollten im Gespräch mit der Patientin gegen den Nutzen abgewogen werden. Vor Beginn einer Behandlung mit Zonegran sollte bei einer Frau im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest in Betracht gezogen werden. Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten ihren Facharzt aufsuchen, um die Behandlung mit Zonegran erneut beurteilen zu lassen und andere therapeutische Optionen in Erwägung zu ziehen, bevor sie schwanger werden und bevor die Empfängnisverhütung abgesetzt wird. Frauen im gebärfähigen Alter, die Zonegran einnehmen, sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sich unverzüglich an ihren Arzt wenden sollten, wenn sie schwanger werden oder glauben, schwanger zu sein. Ärzte, die Patientinnen mit Zonegran behandeln, sollten sicherstellen, dass die Patientinnen ausführlich über die Notwendigkeit der Anwendung geeigneter wirksamer kontrazeptiver Maßnahmen informiert sind, 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

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. 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

Zonegran 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 Zonegran 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 Medikamente einnehmen:  
Carboanhydrasehemmer (wie Topiramid 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 Verwirrheitszustände 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 und Jugendlichen 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, Jugendliche 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 Zonegran in Erwägung gezogen werden.

Zonegran 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 anticholinergischer 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). Zonegran 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 Zonegran 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 sind nicht bekannt.

Zonegran 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 Zonegran-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 Zonegran 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 Zonegran in Erwägung gezogen werden.

#### *Kognition*

Eine bei Epileptikern aufgetretene Beeinträchtigung der Kognition war mit der Grunderkrankung und/oder der Gabe 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.

#### Sonstige Bestandteile

Zonegran 100 mg Hartkapseln enthalten einen gelben Farbstoff mit der Bezeichnung Gelborange S (E 110) sowie einen roten Farbstoff mit der Bezeichnung Allurarot AC (E 129), die allergische Reaktionen hervorrufen können.

### **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, 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 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 oder 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 erwachsenen Patienten, die gleichzeitig mit Carboanhydraseinhibitoren wie Topiramaten 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).

Zonegran darf nicht als Begleitmedikation bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden, die andere Carboanhydrasehemmer wie Topiramaten 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  $IC_{50}$  von 267  $\mu\text{Mol/l}$  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-Transferasen 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 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 Zonegran-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 der Zonegran-Behandlung und bis zu einem Monat nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Zonegran darf bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden, nicht angewendet werden, es sei denn, es ist eindeutig erforderlich, und nur dann, wenn davon ausgegangen wird, dass der potenzielle Nutzen das Risiko für den Fötus rechtfertigt. Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Zonisamid behandelt werden, sollten fachärztlich beraten werden. Vor Beginn der Behandlung sollten Frauen umfassend über die möglichen Auswirkungen von Zonegran auf den Fötus informiert werden und diese verstehen. Die Risiken sollten im Verhältnis zum Nutzen abgewogen und mit der Patientin besprochen werden. Vor Beginn einer Behandlung mit Zonisamid sollte bei einer Frau im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest in Betracht gezogen werden. Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten ihren Facharzt aufsuchen, um die Behandlung mit Zonisamid erneut beurteilen zu lassen und andere therapeutische Optionen in Erwägung zu ziehen, bevor sie schwanger werden und bevor die Empfängnisverhütung abgesetzt wird.

Wie bei allen Antiepileptika sollte ein plötzliches Absetzen von Zonisamid vermieden werden, da dies zu Durchbruchanfällen führen kann, die ernsthafte Folgen für die Frau und das ungeborene Kind haben können. Das Risiko für angeborene Fehlbildungen ist bei Kindern von Müttern, die mit Antiepileptika behandelt wurden, um den Faktor 2 bis 3 erhöht. Die am häufigsten gemeldeten Fehlbildungen sind Lippenpalte, kardiovaskuläre Fehlbildungen und Neuralrohrdefekte. Eine Kombinationsbehandlung mit mehreren Antiepileptika kann mit einem höheren Risiko für angeborene Fehlbildungen verbunden sein als eine Monotherapie.

#### Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Zonegran bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Beim Menschen ist das potenzielle Risiko schwerer angeborener Fehlbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen nicht bekannt.

Daten aus einer Register-Studie weisen auf einen Anstieg des Anteils an Säuglingen hin, die mit niedrigem Geburtsgewicht (engl. *low birth weight*; kurz LBW), zu früh oder zu klein für das Gestationsalter (engl. *small for gestational age*; kurz SGA) geboren wurden. Diese Anstiege liegen zwischen ca. 5 % und 8 % für LBW, zwischen ca. 8 % und 10 % für Frühgeborene und zwischen ca. 7 % und 12 % für SGA, jeweils verglichen mit Müttern, die mit einer Lamotrigin-Monotherapie behandelt wurden.

Zonegran darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich, und nur dann, wenn davon ausgegangen wird, dass der potenzielle Nutzen das Risiko für den Fötus rechtfertigt. Wird Zonegran während der Schwangerschaft verordnet, sollten die Patientinnen ausführlich über den potenziellen Schaden für den Fötus informiert werden, und es wird die Anwendung der minimalen wirksamen Dosis zusammen mit einer sorgfältigen Überwachung empfohlen.



## Stillzeit

Zonisamid wird in die Muttermilch ausgeschieden; die Konzentration in der Muttermilch ist mit der im mütterlichen Plasma vergleichbar. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Zonegran verzichtet werden soll / die Behandlung mit Zonegran zu unterbrechen ist. Aufgrund der langen Retentionszeit von Zonisamid im Körper darf das Stillen erst einen Monat nach Beendigung der Therapie mit Zonegran 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

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

sehr häufig	$\geq 1/10$
häufig	$\geq 1/100, < 1/10$
gelegentlich	$\geq 1/1.000, < 1/100$
selten	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
sehr selten	$< 1/10.000$
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

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

Systemorganklasse (MedDRA-Terminologie)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			Pneumonie Harnwegsinfektion	
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		kleinflächige Hautblutungen		Agranulozytose Aplastische Anämie Leukozytose Leukopenie Lymphadenopathie Panzytopenie Thrombozytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		Überempfindlichkeit		Arzneimittelinduziertes Überempfindlichkeits- syndrom Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Anorexie		Hypokaliämie	Metabolische Azidose Renaltubuläre Azidose
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Agitiertheit Reizbarkeit Verwirrungs- zustand Depression	Affektlabilität Angst Schlaflosigkeit Psychotische Störung	Wut Aggression Suizidgedan- ken Suizidversuch	Halluzination
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Ataxie Schwindel Gedächtnis- beein- trächtigung Schläfrigkeit	Bradyphrenie Aufmerksam- keitsstörung Nystagmus Parästhesie Sprachstörung Tremor	Anfälle	Amnesie Koma Grand-mal-Anfall Myasthenisches Syndrom Malignes neuroleptisches Syndrom Status epilepticus
<b>Augen- erkrankungen</b>	Diplopie			Engwinkelglaukom Augenschmerzen Myopie Verschwommenes Sehen Verminderte Sehschärfe
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>				Dyspnoe Aspirationspneumonie Respirationsstörungen allergische Pneumonitis

<b>Systemorganklasse</b> (MedDRA- Terminologie)	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Sehr selten</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		Bauchschmerzen Obstipation Diarrhoe Dyspepsie Übelkeit	Erbrechen	Pankreatitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			Cholezystitis Cholelithiasis	Leberzellschädigung
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Hautausschlag Pruritus Alopezie		Anhidrose Erythema multiforme Stevens-Johnson Syndrom Toxische epidermale Nekrolyse
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen</b>				Rhabdomyolyse
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Nephrolithiasis	Harnsteine	Hydronephrose Nierenversagen Abnormer Urin
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Müdigkeit Grippeähnliche Erkrankung Fieber Peripheres Ödem		
<b>Untersuchungen</b>	Erniedrigte Bikarbonat- spiegel	Gewichtsabnahme		Erhöhung der Kreatin- phosphokinase im Blut Erhöhte Kreatininspiegel im Blut Erhöhung des Blutharnstoffs Leberfunktionstest abnorm
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>				Hitzschlag

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

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

<b>Systemorganklasse</b> (MedDRA- Terminologie†)	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			Harnwegsinfektion Pneumonie

<b>Systemorganklasse</b> (MedDRA-Terminologie†)	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			Leukopenie Thrombozytopenie
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Appetitverlust	Hypokaliämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Agitiertheit Depression Schlaflosigkeit Stimmungsschwankungen Angst	Verwirrungszustand Akute Psychose Aggression Suizidgedanken Halluzination
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		Ataxie Schwindel Gedächtnisbeeinträchtigung Schläfrigkeit Bradyphrenie Aufmerksamkeitsstörungen Parästhesie	Nystagmus Sprachstörung Tremor Krampfanfall
<b>Augenerkrankungen</b>		Diplopie	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			Respirationsstörungen
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		Verstopfung Diarrhoe Dyspepsie Übelkeit Erbrechen	Bauchschmerzen
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			Akute Cholezystitis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Hautausschlag	Juckreiz Ekchymose
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Müdigkeit Fieber Reizbarkeit	
<b>Untersuchungen</b>	Erniedrigte Bicarbonat-spiegel	Gewichtsabnahme Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Blut Erhöhung der Alaninaminotransferase Erhöhung der Aspartataminotransferase	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 häufiger als die Allgemeinbevölkerung folgende Ereignisse melden: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und arzneimittelinduziertes Überempfindlichkeitssyndrom (drug induced hypersensitivity syndrome, DIHS).

### *Kinder und Jugendliche*

In placebo-kontrollierten klinischen Studien entsprach das Nebenwirkungsprofil von Zonisamid bei Kindern und Jugendlichen 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 Pneumonie-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**

Es gab Fälle von versehentlicher und absichtlicher Überdosierung bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen. 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.

#### 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**

	<b>Zonisamid</b>	<b>Carbamazepin</b>		
n (ITT-Population)	281	300		
<b>Anfallsfreiheit für sechs Monate</b>			Unterschied	KI <sub>95 %</sub>
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 %
<b>Anfallsfreiheit für zwölf Monate</b>				
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 %
<b>Anfalls-Subtyp (6 Monate Anfallsfreiheit – PP-Population)</b>				
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 Zonegran 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 Zonegran 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  $C_{max}$ -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, 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.

### Biotransformation

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 Körpergesamtwert geringere Serumkonzentrationen im Steady-state zu haben. Dieser Effekt scheint jedoch relativ moderat zu sein. Nach Korrektur hinsichtlich der Einflussgröße Körpergewicht 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*

*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.

### **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 festgestellt wurden, 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 kanzerogenes 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 Dosisstufe waren während des Erholungszeitraums reversibel. Auf einer höheren Dosisstufe (der 2- bis 3-fachen systemischen Exposition im Vergleich zur therapeutischen Exposition) waren die histopathologischen Wirkungen in der Niere stärker ausgeprägt 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 Dosisstufe 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 zusammenhängen.

Bei Ratten wurden nach Expositionsstufen, die der höchsten therapeutischen Dosis beim Menschen entsprechen, eine geringere Zahl von Corpora lutea und Implantationsstellen beobachtet. Bei Expositionsstufen, 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**

#### Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose  
Hydriertes pflanzliches Öl (aus Sojabohnen)  
Natriumdodecylsulfat

#### Kapselhüllen

Gelatine  
Titandioxid (E 171)  
Allurarot AC (E 129)  
Gelborange S (E 110)  
Schellack  
Propylenglykol  
Kaliumhydroxid  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

### **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**

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**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Amdipharm Limited  
3 Burlington Road,  
Dublin 4 , D04 RD68,  
Irland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/307/006  
EU/1/04/307/004  
EU/1/04/307/011  
EU/1/04/307/007  
EU/1/04/307/008

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 10.03.2005  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21/12/2009

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

SKYEPHARMA PRODUCTION S.A.S.  
Zone Industrielle Chesnes Ouest,  
55 rue du Montmurier,  
SAINT QUENTIN FALLAVIER,  
38070, Frankreich

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Deutschland

Die gedruckte Packungsbeilage des Arzneimittels muss den Namen und die Anschrift des Herstellers enthalten, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

### **• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

### **• Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zonegran 25 mg Hartkapseln  
Zonisamid

**2. WIRKSTOFF**

Eine Hartkapsel enthält 25 mg Zonisamid.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Hydriertes pflanzliches Öl (aus Sojabohnen)

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

14 Hartkapseln  
28 Hartkapseln  
56 Hartkapseln  
84 Hartkapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.



**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Amdipharm Limited  
3 Burlington Road,  
Dublin 4, D04 RD68,  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/307/001 14 Kapseln  
EU/1/04/307/005 28 Kapseln  
EU/1/04/307/002 56 Kapseln  
EU/1/04/307/013 84 Kapseln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Zonegran 25 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**Blisterpackung**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zonegran 25 mg Hartkapseln  
Zonisamid

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Amdipharm

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zonegran 50 mg Hartkapseln  
Zonisamid

**2. WIRKSTOFF**

Eine Hartkapsel enthält 50 mg Zonisamid.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Hydriertes pflanzliches Öl (aus Sojabohnen)

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

14 Hartkapseln  
28 Hartkapseln  
56 Hartkapseln  
84 Hartkapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Amdipharm Limited  
3 Burlington Road,  
Dublin 4, D04 RD68,  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/307/010 14 Kapseln  
EU/1/04/307/009 28 Kapseln  
EU/1/04/307/003 56 Kapseln  
EU/1/04/307/012 84 Kapseln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Zonegran 50 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**Blisterpackung**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zonegran 50 mg Hartkapseln  
Zonisamid

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Amdipharm

**3. VERFALLDATUM**

EXP:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zonegran 100 mg Hartkapseln  
Zonisamid

#### 2. WIRKSTOFF

Eine Hartkapsel enthält 100 mg Zonisamid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem hydriertes pflanzliches Öl (aus Sojabohnen), Gelborange S (E 110) und Allurarot AC (E 129). Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Hartkapseln  
56 Hartkapseln  
84 Hartkapseln  
98 Hartkapseln  
196 Hartkapseln

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Amdipharm Limited  
3 Burlington Road,  
Dublin 4 , D04 RD68,  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/307/006 28 Kapseln  
EU/1/04/307/004 56 Kapseln  
EU/1/04/307/011 84 Kapseln  
EU/1/04/307/007 98 Kapseln  
EU/1/04/307/008 196 Kapseln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Zonegran 100 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**Blisterpackung**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zonegran 100 mg Hartkapseln  
Zonisamid

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Amdipharm

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**



## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Zonegran 25 mg, 50 mg und 100 mg Hartkapseln Zonisamid

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zonegran und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zonegran beachten?
3. Wie ist Zonegran einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zonegran aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Zonegran und wofür wird es angewendet?

Zonegran enthält den Wirkstoff Zonisamid und wird als Antiepileptikum eingesetzt.

Zonegran wird zur Behandlung von epileptischen Anfällen angewendet, die einen Teil des Gehirns betreffen (fokale Anfälle) und denen unter Umständen auch noch ein Anfall folgt, der das gesamte Gehirn betrifft (sekundäre Generalisierung).

Zonegran kann angewendet werden:

- als alleinige Therapie zur Behandlung von epileptischen Anfällen bei Erwachsenen,
- in Kombination mit anderen Antiepileptika zur Behandlung von epileptischen Anfällen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zonegran beachten?

**Zonegran darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Zonisamid oder einen der in Abschnitt 6. Genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen andere Arzneimittel aus der Gruppe der Sulfonamide sind. Beispiele: Sulfonamid-Antibiotika, Thiazid-Diuretika und zur Behandlung der Zuckerkrankheit (Diabetes) eingesetzte Sulfonylharnstoffe.
- wenn Sie allergisch gegenüber Erdnuss oder Soja sind, wenden Sie dieses Arzneimittel nicht an.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Zonegran gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln (Sulfonamide), die zu schwerwiegenden allergischen Reaktionen, schwerwiegenden Hautausschlägen und Erkrankungen des Blutes führen können, die in sehr seltenen Fällen tödlich sein können (siehe Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?).

**In Verbindung mit der Zonegran-Behandlung sind schwere Hautausschläge und auch Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom aufgetreten.**

Die Anwendung von Zonegran kann zu hohen Konzentrationen von Ammoniak im Blut führen, die eine Veränderung der Hirnfunktion hervorrufen können, insbesondere, wenn Sie zusätzlich andere Arzneimittel einnehmen, die den Ammoniakspiegel erhöhen können (zum Beispiel Valproat), an einer genetischen Störung leiden, die eine übermäßige Ansammlung von Ammoniak im Körper verursacht (Störung des Harnstoffzyklus), oder Leberprobleme haben. Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn Sie unter Einnahme von Zonegran ungewöhnlich schläfrig oder verwirrt werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Zonegran anwenden, wenn Sie:

- Zonegran einem Kind geben, das jünger als 12 Jahre ist, da für Ihr Kind ein erhöhtes Risiko für *verminderte Schweißbildung, Hitzschlag, Lungenentzündung und Leberprobleme* bestehen kann. Wenn Ihr Kind jünger als 6 Jahre ist, wird eine Behandlung mit Zonegran nicht empfohlen.
- ein älterer Patient sind, da Ihre Zonegran-Dosis möglicherweise angepasst werden muss und Sie möglicherweise eher eine allergische Reaktion, einen schwerwiegenden Hautausschlag, ein Anschwellen der Füße und Beine sowie Juckreiz entwickeln, wenn Sie Zonegran einnehmen (siehe Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?).
- unter Leberproblemen leiden, da Ihre Zonegran-Dosis möglicherweise angepasst werden muss.
- Augenprobleme wie ein Glaukom haben.
- unter Nierenproblemen leiden, da Ihre Zonegran-Dosis möglicherweise angepasst werden muss.
- früher unter Nierensteinen gelitten haben, da Ihr Risiko, weitere Nierensteine zu entwickeln, erhöht sein kann. **Verringern Sie das Risiko von Nierensteinen, indem Sie ausreichende Mengen an Wasser trinken.**
- in einer warmen Gegend leben oder Urlaub machen. Zonegran kann dazu führen, dass Sie weniger schwitzen und sich so Ihre Körpertemperatur erhöht. **Verringern Sie das Risiko einer Überwärmung, indem Sie ausreichende Mengen an Wasser trinken und dafür sorgen, dass Ihnen nicht zu warm wird.**
- untergewichtig sind oder viel abgenommen haben, da Zonegran dazu führen kann, dass Sie noch mehr an Gewicht verlieren. Informieren Sie Ihren Arzt, da dies möglicherweise überwacht werden muss.
- schwanger sind oder werden könnten (weitere Informationen siehe Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“).

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, bevor Sie Zonegran einnehmen, wenn einer dieser Warnhinweise auf Sie zutrifft.

### **Kinder und Jugendliche**

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über folgende Risiken:

#### Vorbeugung vor Überhitzung und Austrocknung bei Kindern

Zonegran kann bei Ihrem Kind zu verminderter Schweißbildung und damit zur Überhitzung des Körpers führen. Wird Ihr Kind nicht behandelt, kann es zu Hirnschäden mit tödlichem Verlauf kommen. Die größte Gefahr für Kinder besteht bei heißem Wetter.

Beachten Sie während der Behandlung des Kindes mit Zonegran bitte folgende Vorsichtsmaßnahmen:

- Ihrem Kind darf es nicht zu warm werden, vor allem wenn es heiß ist.
- Ihr Kind soll körperliche Anstrengung meiden, vor allem wenn es heiß ist.
- Geben Sie Ihrem Kind viel kaltes Wasser zum Trinken.
- Ihr Kind darf keines dieser Medikamente einnehmen:

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

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

- Bringen Sie Ihr Kind an einen kühlen, schattigen Platz.

- Befeuchten Sie die Haut des Kindes mit kühlem (nicht kaltem) Wasser.
- Geben Sie Ihrem Kind kaltes Wasser zum Trinken.
- Suchen Sie dringend einen Arzt auf.

- Körpergewicht: Sie sollten das Gewicht Ihres Kindes jeden Monat kontrollieren und sobald wie möglich Ihren Arzt aufsuchen, wenn Ihr Kind nicht genügend an Gewicht zunimmt. Die Anwendung von Zonegran bei Kindern mit Untergewicht oder geringem Appetit wird nicht empfohlen und Zonegran muss bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 20 kg mit Vorsicht angewendet werden.
- Übersäuerung des Blutes und Nierensteine: Zur Senkung dieser Risiken sollten Sie dafür sorgen, dass Ihr Kind ausreichend Wasser trinkt und keine anderen Medikamente einnimmt, die zur Nierensteinbildung führen könnten (siehe Abschnitt „Einnahme von Zonegran zusammen mit anderen Arzneimitteln“). Ihr Arzt wird den Bicarbonat-Blutspiegel Ihres Kindes und seine Nieren regelmäßig kontrollieren (siehe auch Abschnitt 4).

Dieses Arzneimittel darf Kindern unter 6 Jahren nicht gegeben werden, da bei Patienten dieser Altersgruppe nicht bekannt ist, ob der potenzielle Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt.

### **Einnahme von Zonegran zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

- Zonegran darf bei Erwachsenen bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die Nierensteine verursachen können, wie zum Beispiel Topiramid oder Acetazolamid, nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Anwendung dieser Arzneimittelkombination bei Kindern wird nicht empfohlen.
- Zonegran könnte möglicherweise die Blutspiegel von Arzneimitteln wie Digoxin und Chinidin erhöhen, so dass deren Dosis unter Umständen reduziert werden muss.
- Andere Arzneimittel wie Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Rifampicin können die Blutspiegel von Zonegran vermindern. Dies kann eine Anpassung Ihrer Zonegran-Dosis erforderlich machen.

### **Einnahme von Zonegran zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Zonegran kann mit oder ohne Nahrungsmittel eingenommen werden.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Zonegran-Behandlung und bis zu einem Monat nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Wenn Sie eine Schwangerschaft planen, besprechen Sie mit Ihrem Arzt eine mögliche Umstellung auf andere geeignete Therapien bevor Sie das Verhütungsmittel absetzen und bevor Sie schwanger werden. Wenn Sie schwanger sind oder glauben, schwanger zu sein, informieren Sie sofort Ihren Arzt. Sie sollten Ihre Behandlung nicht ohne Absprache mit Ihrem Arzt beenden.

Sie dürfen Zonegran während der Schwangerschaft nur einnehmen, wenn Ihr Arzt Sie dazu anweist.

Untersuchungen haben gezeigt, dass bei Kindern von Frauen mit Antiepileptika-Behandlung ein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen besteht. Das Risiko von Geburtsfehlern oder neurologischen Entwicklungsstörungen (Störungen der Gehirnentwicklung) für Ihr Kind nach der Einnahme von Zonegran während der Schwangerschaft ist nicht bekannt. Eine Studie zeigte, dass Säuglinge von Müttern, die während der Schwangerschaft Zonisamid angewendet hatten, kleiner waren, als für ihr Alter zur Geburt zu erwarten war, verglichen mit Säuglingen von Müttern, die mit Lamotrigin behandelt worden waren. Stellen Sie sicher, dass Sie ausführlich über die Risiken und den Nutzen der Anwendung von Zonisamid zur Behandlung von Epilepsie während der Schwangerschaft informiert sind.

Stillen Sie nicht, wenn Sie Zonegran einnehmen und bis einen Monat nach dem Absetzen von Zonegran.

Über die Wirkungen von Zonisamid auf die menschliche Zeugungs- und Fortpflanzungsfähigkeit liegen bisher keine klinischen Daten vor. Tierexperimentelle Untersuchungen haben Veränderungen der Fertilitätsparameter gezeigt.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Zonegran kann Ihr Konzentrationsvermögen und Ihr Reaktionsvermögen beeinflussen und dazu führen, dass Sie sich schläfrig fühlen. Dies gilt insbesondere zu Beginn Ihrer Behandlung oder nach einer Dosiserhöhung. Seien Sie beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen besonders vorsichtig, wenn Zonegran Sie in dieser Form beeinträchtigt.

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Zonegran**

#### **Zonegran enthält Gelborange S (E 110) und Allurarot AC (E 129)**

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

Zonegran enthält Sojaöl. Es darf nicht eingenommen werden, wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Erdnuss oder Soja sind.

### **3. Wie ist Zonegran einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Empfohlene Dosis für Erwachsene**

##### **Bei Einnahme von Zonegran allein (Monotherapie):**

- Die anfängliche Dosis beträgt 100 mg einmal täglich.
- Diese Dosis kann in zweiwöchentlichen Abständen um bis zu 100 mg erhöht werden.
- Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg einmal täglich.

##### **Bei Einnahme von Zonegran in Kombination mit anderen Antiepileptika:**

- Die anfängliche Dosis beträgt 50 mg täglich, aufgeteilt in zwei gleiche Einzeldosen von je 25 mg.
- Diese Dosis kann in ein- bis zweiwöchentlichen Abständen um bis zu 100 mg erhöht werden.
- Die empfohlene tägliche Gesamtdosis liegt zwischen 300 mg und 500 mg.
- Manche Menschen sprechen möglicherweise bereits auf geringere Dosierungen an. Die Dosis kann langsamer erhöht werden, wenn Sie unter Nebenwirkungen leiden, älter sind oder wenn Sie an Nieren- oder Leberproblemen leiden.

#### **Anwendung bei Kindern (6 bis 11 Jahre) und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg:**

- Die Anfangsdosis beträgt 1 mg pro kg Körpergewicht einmal täglich.
- Diese Dosis kann in Abständen von einer bis zwei Wochen um 1 mg pro kg Körpergewicht erhöht werden.
- Die empfohlene Tagesdosis beträgt 6 bis 8 mg pro kg Körpergewicht bei einem Kind mit einem Körpergewicht von bis zu 55 kg oder 300 bis 500 mg bei einem Kind mit einem Körpergewicht über 55 kg (je nachdem, welche Dosis niedriger ist) und wird einmal täglich eingenommen.

*Beispiel: Ein Kind mit einem Körpergewicht von 25 kg sollte in der ersten Woche eine Dosis von 25 mg einmal täglich einnehmen und anschließend die Tagesdosis zu Beginn jeder Woche um 25 mg erhöhen, bis eine Tagesdosis zwischen 150 und 200 mg erreicht ist.*

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Zonegran zu stark oder zu schwach ist.

- Zonegran-Kapseln müssen als Ganzes mit Wasser hinuntergeschluckt werden.
- Kauen Sie die Kapseln nicht.
- Zonegran kann ein- oder zweimal täglich nach Anweisung des Arztes eingenommen werden.
- Wenn Sie Zonegran zweimal täglich einnehmen, nehmen Sie die eine Hälfte der Tagesdosis morgens und die andere Hälfte abends.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Zonegran eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie mehr Zonegran eingenommen haben, als Sie sollten, teilen Sie es sofort einer Betreuungsperson (Verwandter oder Freund), Ihrem Arzt oder Ihrem Apotheker mit oder wenden Sie sich an die nächste Notaufnahme eines Krankenhauses. Nehmen Sie dabei Ihr Arzneimittel mit. Sie könnten möglicherweise schläfrig werden oder das Bewusstsein verlieren. Bei Ihnen kann es außerdem zu Übelkeit, Magenschmerzen, Muskelzuckungen, unfreiwilligen Augenbewegungen, einem Schwächeanfall, verlangsamter Herzschlagfolge, verminderter Atmung und eingeschränkter Nierenfunktion kommen. Versuchen Sie nicht, ein Fahrzeug zu führen.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Zonegran vergessen haben**

- Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, machen Sie sich keine Sorgen: nehmen Sie die nächste Dosis zum gewohnten Zeitpunkt ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Zonegran abbrechen**

- Zonegran ist als langfristig einzunehmendes Arzneimittel gedacht. Verringern Sie die Dosis nicht und setzen Sie Ihre Arzneimittel nicht ab, es sei denn, der Arzt hat Sie dazu angewiesen.
- Wenn Ihr Arzt Ihnen rät, Zonegran abzusetzen, wird Ihre Dosis schrittweise reduziert, um das Risiko vermehrter Anfälle zu senken.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Zonegran gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln (Sulfonamide), die zu schwerwiegenden allergischen Reaktionen, schwerwiegenden Hautausschlägen und Erkrankungen des Blutes führen können, die in äußerst seltenen Fällen tödlich sein können.

#### **Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie:**

- Schwierigkeiten beim Atmen, ein geschwollenes Gesicht, Lippen oder Zunge oder einen schwerwiegenden Hautausschlag bekommen, da diese Beschwerden darauf hinweisen können, dass Sie eine schwerwiegende allergische Reaktion erleiden.
- Anzeichen für eine Überwärmung des Körpers zeigen – d. H. Eine hohe Körpertemperatur bei geringer oder fehlender Schweißabsonderung, beschleunigten Herzschlag und Atmung, Muskelkrämpfe und Verwirrtheit.
- Gedanken daran haben, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika wie Zonegran behandelt wurden, hatten Gedanken daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen.
- an Schmerzen in der Muskulatur oder an Schwächegefühl leiden, da dies ein Anzeichen für einen abnormen Muskelabbau sein kann, der zu Nierenproblemen führen kann.

- plötzlich Rücken- oder Magenschmerzen bekommen, Schmerzen beim Urinieren (Wasserlassen) haben oder Blut in Ihrem Urin bemerken, da dies ein Anzeichen für Nierensteine sein kann.
- während der Einnahme von Zonegran Sehstörungen entwickeln und Augenschmerzen bekommen oder verschwommen sehen.

**Wenden Sie sich baldmöglichst an Ihren Arzt, wenn Sie:**

- einen unerklärlichen Hautausschlag aufweisen, da sich dieser zu einem schwerwiegenderen Hautausschlag oder einem Abschälen der Haut entwickeln könnte.
- sich ungewöhnlich müde oder fiebrig fühlen, Halsschmerzen oder geschwollene Drüsen haben oder bemerken, dass Sie schneller blaue Flecken bekommen, da dies ein Anzeichen für eine Erkrankung des Bluts sein könnte.
- Anzeichen für eine Übersäuerung des Blutes feststellen, wie Kopfschmerzen, Schwindel, Kurzatmigkeit und Appetitlosigkeit. Ihr Arzt muss Ihren Zustand dann gegebenenfalls kontrollieren oder behandeln.

Ihr Arzt kann entscheiden, dass Sie Zonegran absetzen müssen.

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen von Zonegran sind geringfügiger Natur. Sie treten in den ersten Behandlungsmonaten auf und gehen meist bei fortlaufender Behandlung zurück. Bei Kindern im Alter von 6 – 17 Jahren traten ähnliche Nebenwirkungen wie die unten beschriebenen auf, mit folgenden Ausnahmen: Lungenentzündung, Austrocknung (Dehydratation), vermindertes Schwitzen (häufig) und abnormale Leberenzymwerte (gelegentlich).

**Sehr häufige Nebenwirkungen** (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Körperliche Unruhe, Reizbarkeit, Verwirrtheit, Depression
- Schlechte Muskelkoordination, Benommenheit, schlechtes Gedächtnis, Schläfrigkeit, Sehen von Doppelbildern
- Appetitverlust, verringerte Bikarbonat Spiegel im Blut (Bikarbonat ist eine Substanz, die verhindert, dass Ihr Blut zu sauer wird)

**Häufige Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Schlaflosigkeit, merkwürdige oder ungewöhnliche Gedanken, ein Gefühl der Ängstlichkeit oder Emotionalität.
- Verlangsamter Gedankengang, Konzentrationsverlust, Sprachstörungen, abnorme Empfindungen auf der Haut (Ameisenlaufen), Zittern, unfreiwillige Augenbewegungen
- Nierensteine
- Hautausschläge, Juckreiz, allergische Reaktionen, Fieber, Müdigkeit, grippeähnliche Symptome, Haarausfall
- Ekchymose (kleiner blauer Fleck, der dadurch hervorgerufen wird, dass Blut aus beschädigten Blutgefäßen in der Haut austritt).
- Gewichtsverlust, Übelkeit, Verdauungsstörungen, Magenschmerzen, Durchfall (weicher Stuhlgang), Verstopfung.
- Anschwellen der Füße und Beine.

**Gelegentliche Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Wut, Aggression, Selbsttötungsgedanken, Selbsttötungsversuch
- Erbrechen
- Gallenblasenentzündung, Gallensteine
- Harnsteine
- Lungeninfektion / -entzündung, Harnwegsinfektionen
- niedrige Kaliumspiegel im Blut, Anfälle.

**Sehr seltene Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):

- Halluzinationen, Gedächtnisverlust, Koma, malignes neuroleptisches Syndrom (Bewegungsunfähigkeit, Schwitzen, Fieber, Inkontinenz), Status epilepticus (längere oder wiederholte Krampfanfälle)

- Atemstörungen, Kurzatmigkeit, Lungenentzündung
- Bauchspeicheldrüsenentzündung (starke Schmerzen in Magen oder Rücken)
- Leberprobleme, Störungen der Nierenfunktion, erhöhter Kreatininspiegel im Blut (Kreatinin ist ein Abfallprodukt, das Ihre Nieren normalerweise ausscheiden sollten).
- schwerwiegende Ausschläge oder ein Abschälen der Haut (dabei können Sie auch an Unwohlsein leiden oder Fieber bekommen)
- abnormer Muskelabbau (dabei leiden Sie möglicherweise unter Muskelschmerzen oder -schwäche), der zu Nierenproblemen führen kann
- geschwollene Drüsen, Erkrankungen des Blutes (Verringerung der Anzahl der Blutzellen, was dazu führen kann, dass Infektionen häufiger auftreten und dass Sie blass aussehen, sich müde und fiebrig fühlen und leichter blaue Flecken bekommen)
- verringertes Schwitzen, Überwärmung.
- Glaukom, ein Flüssigkeitsstau im Auge, der zu einem Druckanstieg innerhalb des Auges führt. Als Anzeichen eines Glaukoms können Augenschmerzen, verschwommenes Sehen oder eine Abnahme der Sehschärfe auftreten.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Zonegran aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung und dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Kapseln, Blisterpackungen oder der Umkarton beschädigt sind oder das Arzneimittel sich sichtbar verändert hat. Geben Sie die Packung Ihrem Apotheker zurück.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Zonegran enthält**

Der Wirkstoff in Zonegran ist Zonisamid.

Zonegran 25 mg Hartkapseln enthalten 25 mg Zonisamid. Zonegran 50 mg Hartkapseln enthalten 50 mg Zonisamid. Zonegran 100 mg Hartkapseln enthalten 100 mg Zonisamid.

- Die sonstigen Bestandteile der Kapsel sind: mikrokristalline Cellulose, hydriertes pflanzliches Öl (aus Sojabohnen) und Natriumdodecylsulfat.



- Die Kapselhülle enthält: Gelatine, Titandioxid (E 171), Schellack, Propylenglykol, Kaliumhydroxid, Eisenoxid schwarz (E 172). Die 100 mg-Kapsel enthält zusätzlich Gelborange S (E 110) und Allurarot (E 129).

**Wichtige Informationen zu den Bestandteilen Gelborange S (E 110) und Allurarot AC (E 129) sowie hydriertem pflanzlichem Öl (aus Sojabohnen) finden sich in Abschnitt 2.**

#### **Wie Zonegran aussieht und Inhalt der Packung**

- Zonegran 25 mg Hartkapseln haben ein weißes, opakes Kapselunterteil und ein weißes, opakes Kapseloberteil mit dem Aufdruck „ZONEGRAN 25“ in Schwarz.
- Zonegran 50 mg Hartkapseln haben ein weißes, opakes Kapselunterteil und ein graues, opakes Kapseloberteil mit dem Aufdruck „ZONEGRAN 50“ in Schwarz.
- Zonegran 100 mg Hartkapseln haben ein weißes, opakes Kapselunterteil und ein rotes, opakes Kapseloberteil mit dem Aufdruck „ZONEGRAN 100“ in Schwarz.

Zonegran-Kapseln sind in Blisterstreifen in Packungen mit folgendem Inhalt verpackt:

- 25 mg: 14, 28, 56 und 84 Kapseln
- 50 mg: 14, 28, 56 und 84 Kapseln
- 100 mg: 28, 56, 84, 98 und 196 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Amdipharm Limited  
3 Burlington Road,  
Dublin 4, D04 RD68,  
Irland  
E-Mail: [medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

#### **Hersteller**

SKYEPHARMA PRODUCTION S.A.S.  
Zone Industrielle Chesnes Ouest,  
55 rue du Montmurier,  
SAINT QUENTIN FALLAVIER,  
38070 ,Frankreich

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

#### **België/Belgique/Belgien**

Amdipharm Limited  
Tél/Tel: +32 (0)28 088 620

#### **България**

Amdipharm Limited  
Тел.: +44 (0) 208 588 9131

#### **Česká republika**

Amdipharm Limited  
Tel: +44 (0) 208 588 9131

#### **Lietuva**

Amdipharm Limited  
Tel: +44 (0) 208 588 9131

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Amdipharm Limited  
Tél/Tel: +44 (0) 208 588 9131

#### **Magyarország**

Amdipharm Limited  
Tel: +44 (0) 208 588 9131

**Danmark**

Amdipharm Limited  
Tlf: +44 (0) 208 588 9131

**Deutschland**

Amdipharm Limited  
Tel: +49 (0) 800 1840 212

**Eesti**

Amdipharm Limited  
Tel: +44 (0) 208 588 9131

**Ελλάδα**

Amdipharm Limited  
Τηλ: +44 (0) 208 588 9131

**España**

Ferrer Internacional, S.A..  
Tel: +34 93 600 37 00

**France**

CENTRE SPECIALITES  
PHARMACEUTIQUES  
Tél: 01.47.04.80.46

**Hrvatska**

Amdipharm Limited  
Tel: +44 (0) 208 588 9131

**Ireland**

Amdipharm Limited  
Tel: +44 (0) 208 588 9131

**Ísland**

Amdipharm Limited  
Sími: +44 (0) 208 588 9131

**Italia**

Amdipharm Limited.  
Tel: +39 02 600 630 37

**Κύπρος**

Amdipharm Limited  
Τηλ: +44 (0) 208 588 9131

**Latvija**

Amdipharm Limited  
Tel: +44 (0) 208 588 9131

**Malta**

Amdipharm Limited  
+44 (0) 208 588 9131

**Nederland**

Amdipharm Limited  
Tel: +31 (0) 208 08 3206

**Norge**

Amdipharm Limited  
Tlf: +44 (0) 208 588 9131

**Österreich**

Amdipharm Limited  
Tel: +43 (0) 800 298 022

**Polska**

Amdipharm Limited  
Tel: +44 (0) 208 588 9131

**Portugal**

Amdipharm Limited  
Tel: +44 (0) 208 588 9131

**România**

Amdipharm Limited  
Tel: +44 (0) 208 588 9131

**Slovenija**

Amdipharm Limited  
Tel: +44 (0) 208 588 9131

**Slovenská republika**

Amdipharm Limited  
Tel.: +44 (0) 208 588 9131

**Suomi/Finland**

Amdipharm Limited  
Puh/Tel: +44 (0) 208 588 9131

**Sverige**

Amdipharm Limited  
Tel: +46 (0)8 408 38 440

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Amdipharm Limited  
Tel: +44 (0) 208 588 9131

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

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

## **Anhang IV**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Zulassung(en)**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Zonisamid zu folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Die "Anwendung in der Schwangerschaft" ist ein wichtiges potenzielles Risiko für Zonisamid. Zonisamid darf während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Empfängnisverhütung anwenden, nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich und der potenzielle Nutzen rechtfertigt das Risiko für den Fötus. Klinische Daten zu den potenziellen Risiken angeborener Fehlbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Zonisamid während der Schwangerschaft sind sehr begrenzt, und diese Risiken sind nach wie vor nicht abschätzbar. In den aktuellen Produktinformationen wird darauf hingewiesen, dass das potenzielle Risiko der Anwendung von Zonisamid während der Schwangerschaft beim Menschen nicht bekannt ist, es wird jedoch nicht speziell auf die Risiken angeborener Fehlbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen eingegangen. Es wird davon ausgegangen, dass die Produktinformationen den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand in Bezug auf diese potenziellen Risiken deutlich widerspiegeln sollten, um sicherzustellen, dass Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten angemessen über die bekannten Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung während der Schwangerschaft informiert sind. Darüber hinaus müssen die in der Produktinformation dargelegten Maßnahmen zur Risikominimierung in Bezug auf die Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter und in der Schwangerschaft ergänzt werden. Da Frauen im gebärfähigen Alter während der gesamten Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden müssen und die Risiken für den Fötus im Zusammenhang mit der Einnahme während der Schwangerschaft ungewiss sind, sollte vor Beginn der Behandlung ein Schwangerschaftstest in Betracht gezogen werden, um eine Schwangerschaft auszuschließen, wie dies auch für andere Antiepileptika empfohlen wird. Darüber hinaus sollte in der Produktinformation klar zum Ausdruck kommen, dass eine Neubewertung der antiepileptischen Therapie vor der Empfängnis und vor dem Absetzen der Empfängnisverhütung erfolgen sollte sowie der Notwendigkeit einer dringenden Überprüfung durch den behandelnden Arzt im Falle einer vermuteten oder bestätigten Schwangerschaft. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Zonisamid enthaltenden Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollten.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

### **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Zonisamid der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Zonisamid enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern