

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zonisamide STADA 50 mg hårda kapslar
Zonisamide STADA 100 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Zonisamide Stada 50 mg hårda kapslar:
Varje kapsel innehåller 50 mg zonisamid.

Zonisamide Stada 100 mg hårda kapslar:
Varje kapsel innehåller 100 mg zonisamid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hårda kapslar.

Zonisamide Stada 50 mg:
Cirka 16 mm vit ogenomskinlig kropp och grått ogenomskinligt lock innehållande vitt pulver.

Zonisamide Stada 100 mg:
Cirka 19 mm vit ogenomskinlig kropp och rött ogenomskinligt lock innehållande vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zonisamide Stada är indicerat som:

- monoterapi i behandlingen av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering hos vuxna med nydiagnostiserad epilepsi (se avsnitt 5.1)
- tilläggsbehandling i behandlingen av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar och barn i åldern 6 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering-vuxna

Underhållsdosering och upptrappning

Zonisamid kan tas som monoterapi eller läggas till redan inledd behandling hos vuxna. Dosen skall titreras på basis av klinisk effekt. Rekommenderade upptrappnings- och underhållsdoser anges i tabell 1. Vissa patienter, i synnerhet de som inte tar CYP3A4-inducerande medel, kan dock svara på lägre doser.

Läkaren bör förskriva den lämpligaste styrkan beroende på ålder, vikt och dos. Eftersom Zonisamid Stada kapslar inte ska delas, bör andra produkter som innehåller zonisamid med lämplig styrka användas om läkaren ska föreskriva styrkor som inte kan doseras med 50 mg eller 100 mg kapslar.

Utsättande

När behandling med zonisamid ska avbrytas ska detta ske gradvis (se avsnitt 4.4). I kliniska studier hos vuxna patienter har dosreduceringar på 100 mg per vecka använts med samtidig justering av läkemedelsdoser av andra antiepileptika (vid behov).

Tabell 1. Vuxna – Rekommenderad dosupptrappning och underhållsregim

Behandlingsregim	Titreringsfas			Vanlig underhållsdos
	Vecka 1+2	Vecka 3+4	Vecka 5+6	
Monoterapi – nydiagnostiserade vuxna patienter	100 mg/dag (en gång dagligen)	200 mg/dag (en gång dagligen)	300 mg/dag (en gång dagligen)	300 mg per dag (en gång dagligen). Om högre dos krävs: öka i två veckors intervaller i steg om 100 mg upp till maximalt 500 mg.
Tilläggsbehandling – med CYP3A4- inducerande medel (se avsnitt 4.5)	Vecka 1	Vecka 2	Vecka 3 till 5	300 till 500 mg per dag (en gång per dag eller två delade doser).
	50 mg/dag (i två delade doser)	100 mg/dag (i två delade doser)	Öka i Vecko intervaller i steg om 100 mg	
- utan CYP3A4- inducerande medel, eller vid nedsatt njureller leverinfunktion	Vecka 1+2	Vecka 3+4	Vecka 5 till 10	300 till 500 mg per dag (en gång per dag eller två delade doser). Vissa patienter kan svara på lägre doser.
	50 mg/dag (i två delade doser)	100 mg/dag (i två delade doser)	Öka i två veckors intervaller i steg upp till 100 mg	

Allmänna doseringsrekommendationer för zonisamid i särskilda patientpopulationer

Pediatrik population (i åldern 6 år och äldre)

Upptrappning och underhållsdosering

Zonisamid måste läggas till i den befintliga behandlingen för pediatrika patienter i åldern 6 år och äldre. Dosen ska titreras på basis av klinisk effekt. Rekommenderade upptrappnings- och underhållsdoser anges i tabell 2. Vissa patienter, särskilt de som inte tar CYP3A4-inducerande medel, kan svara på lägre doser.

Läkare ska uppmärksamma pediatrika patienter och deras föräldrar/vårdare på rutan Patientvarning (i bipacksedeln) om förebyggande av värmeslag (se avsnitt 4.4: Pediatrik population).

Tabell 2. Pediatrik population (i åldern 6 år och äldre) – rekommenderad regim för dosupptrappning och underhållsdosering

Behandlingsregim	Titreringsfas		Vanlig underhållsdos	
	Vecka 1	Vecka 2 till 8	Patienter som väger 20 till 55 kg ^a	Patienter som väger >55 kg
Tilläggsbehandling - med CYP3A4- inducerande medel (se avsnitt 4.5)	1 mg/kg/dag (en gång dagligen)	Öka med vecko intervall i steg om 1 mg/kg	6 till 8 mg/kg/dag (en gång dagligen)	300–500 mg/dag (en gång dagligen)
- utan CYP3A4-	Vecka 1+2	Vecka ≥3	6 till 8	300–500 mg/dag

inducerande medel	1 mg/kg/dag (en gång dagligen)	Öka med två veckors intervall i steg om 1 mg/kg	mg/kg/dag (en gång dagligen)	(en gång dagligen)
-------------------	--------------------------------------	---	------------------------------------	-----------------------

Obs!

- ^a För att säkerställa att en terapeutisk dos upprätthålls ska barnets vikt kontrolleras och dosen ska granskas i takt med att vikten förändras upp till en vikt på 55 kg. Dosregimen är 6–8 mg/kg/dag upp till en dos på högst 500 mg/dag.

Säkerhet och effekt för zonisamid för barn under 6 år eller barn som väger under 20 kg har ännu inte fastställts.

Det finns begränsade data från kliniska studier för patienter som väger under 20 kg. Därför ska barn i åldern 6 år och äldre men som väger under 20 kg behandlas med försiktighet.

Det är inte alltid möjligt att exakt uppnå den beräknade dosen med kommersiellt tillgängliga kapselstyrkor av Zonisamide Stada. I dessa fall är det därför rekommenderat att Zonisamide Stada total dos avrundas upp eller ner till närmaste dos som kan uppnås med kommersiellt tillgängliga kapselstyrkor av Zonisamide Stada (50 mg och 100 mg).

Utsättande

När behandling med zonisamid ska avbrytas ska detta ske gradvis (se avsnitt 4.4). I kliniska studier med pediatrika patienter har nedtitrering genomförts genom veckovisa dossänkningar i steg om cirka 2 mg/kg (dvs. i enlighet med schemat i tabell 3).

Tabell 3. Pediatrik population (i åldern 6 år och äldre) – rekommenderat nedtitreringsschema

Vikt	Sänkning med veckointervall i steg om:
20 – 28 kg	25 till 50 mg/dag*
29 – 41 kg	50 till 75 mg/dag*
42 – 55 kg	100 mg/dag*
>55 kg	100 mg/dag*

Obs!

* Alla doser ges en gång dagligen.

Äldre

Försiktighet bör iakttas vid inledande av behandlingen av äldre patienter eftersom informationen om användning av zonisamid till dessa patienter är begränsad. Ordinerande läkare skall även beakta zonisamid säkerhetsprofil (se avsnitt 4.8).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Försiktighet måste iakttas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion, då det finns begränsad information om användning till dessa patienter och det kan krävas en långsammare titrering av zonisamid. Eftersom zonisamid och dess metaboliter utsöndras via njurarna, ska behandlingen avbrytas hos patienter som utvecklar akut njursvikt eller när en kliniskt signifikant ihållande ökning av serumkreatinin observeras.

Hos försökspersoner med nedsatt njurfunktion, var njurclearance vid enkeldoser av zonisamid positivt korrelerade till kreatininclearance. AUC i plasma för zonisamid ökade med 35 % hos försökspersoner med kreatininclearance <20 ml/min.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Användning till patienter med nedsatt leverfunktion har inte studerats. Användning till patienter med svår leverfunktionsnedsättning rekommenderas därför inte. Försiktighet måste iakttas vid behandling av patienter med lindrig till måttlig leverfunktionsnedsättning, och det kan krävas en långsammare titrering av zonisamid.

Administreringssätt

Zonisamide Stada hårda kapslar är avsedda för oral användning.

Effekten av födointag

Zonisamide Stada kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot sulfonamider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Oförklarliga hudutslag

Svåra hudutslag, inklusive fall av Stevens-Johnsons syndrom, förekommer i samband med behandling med Zonisamide Stada.

Utsättande av zonisamid måste övervägas för patienter som utvecklar annars oförklarliga hudutslag. Alla patienter hos vilka hudutslag uppstår när de tar zonisamid måste noggrant övervakas. Särskild försiktighet måste iakttas med avseende på patienter som samtidigt behandlas med andra antiepileptiska medel som också kan orsaka hudutslag.

Utsättningsanfall

I enlighet med dagens kliniska praxis måste utsättande av zonisamid till patienter med epilepsi utföras med gradvis reducering av dosen för att minska risken för anfall under utsättandeperioden. Uppgifter saknas avseende utsättande av andra samtidigt administrerade antiepileptika, när kontroll över anfällen har uppnåtts med zonisamid som tilläggsmedicinering för att uppnå monoterapi. Utsättande av de övriga antiepileptiska läkemedlen måste därför ske med försiktighet.

Reaktioner på sulfonamider

Zonisamid är ett benzisoxazolderivat som innehåller en sulfonamidgrupp. Bland allvarliga, immunrelaterade biverkningar som förknippas med läkemedel som innehåller en sulfonamidgrupp märks hudutslag, allergiska reaktioner och svårare hematologiska störningar såsom aplastisk anemi, som i mycket sällsynta fall kan vara fatala.

Fall av agranulocytos, trombocytopeni, leukopeni, aplastisk anemi, pancytopeni och leukocytos har rapporterats. Det finns inte tillräckligt med information för att ett eventuellt samband mellan dos och behandlingstid och dessa biverkningar skall kunna fastställas.

Akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Ett syndrom med akut myopi i samband med sekundärt trångvinkelglaukom har rapporterats hos vuxna och pediatrika patienter som får zonisamid. Symtomen består av akut minskad synskärpa och/eller ögonsmärta. Oftalmologiska fynd kan omfatta myopi, grund främre ögonkammare, okulär hyperemi (rodnad) och ökat intraokulärt tryck. Detta syndrom kan förknippas med supraciliär utgjutning som resulterar i att lins och iris förskjuts framåt med sekundärt trångvinkelglaukom som följd. Symtomen kan uppträda inom timmar eller veckor efter påbörjad behandling. Behandling

omfattar utsättande av zonisamid, så snart som möjligt enligt den behandlande läkarens bedömning, och lämpliga åtgärder för att minska intraokulärt tryck. Förhöjt intraokulärt tryck av någon orsak, om det lämnas obehandlat, kan leda till allvarliga följdtilstånd inklusive permanent synförlust. Försiktighet ska iakttas vid behandling med zonisamid till patienter med tidigare ögonsjukdomar.

Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för zonisamid.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådask till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

Njursten

Vissa patienter, särskilt sådana med benägenhet för njursten, kan ha ökad risk för bildning av njursten och tillhörande tecken och symtom såsom njurkolik, njursmärta eller flanksmärta. Njursten kan leda till kroniska njurskador. I riskfaktorerna för njursten ingår tidigare stenbildning eller njursten och hyperkalciuri i familjen. Ingen av dessa riskfaktorer kan på ett pålitligt sätt förutsäga stenbildning under behandling med zonisamid. Dessutom kan risken vara större för patienter som tar andra läkemedel förknippade med njursten. Ökat vätskeintag och urinavgång kan bidra till att reducera risken för stenbildning i synnerhet hos patienter med predisponerande riskfaktorer.

Metabolisk acidosis

Det finns ett samband mellan hyperkloremisk, metabolisk acidosis utan anjongap (dvs. minskat serumbikarbonat under det normala referensintervallet utan kronisk respiratorisk alkalos) och behandling med zonisamid. Denna metaboliska acidosis orsakas av bikarbonatförlust via njurarna på grund av zonisamids hämmande effekt på karbanhydras. En sådan elektrolytisk obalans har setts vid användning av zonisamid i placebokontrollerade kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning. I allmänhet inträffar zonisamidinducerad metabolisk acidosis tidigt i behandlingen fast fall kan inträffa när som helst under behandlingen. Vanligtvis minskar bikarbonatet med små-måttliga mängder (genomsnittlig minskning omkring 3,5 mEq/l vid dagliga doser på 300 mg hos vuxna); i sällsynta fall kan patienter drabbas av allvarligare minskningar. Sjukdomar eller behandlingar som predisponerar för acidosis (t ex njursjukdomar, svåra respiratoriska sjukdomar, status epilepticus, diarré, kirurgi, ketogen diet eller behandling med vissa läkemedel) kan förstärka den bikarbonatsänkande effekten av zonisamid.

Risken för zonisamidinducerad metabolisk acidosis verkar vara vanligare och allvarligare hos yngre patienter. Lämplig utvärdering och övervakning av serumbikarbonatnivåer bör utföras hos patienter som tar zonisamid och som har underliggande sjukdomstillstånd som kan komma att öka risken för acidosis, hos patienter med ökad risk för oönskade konsekvenser av metabolisk acidosis och hos patienter med symtom som tyder på metabolisk acidosis. Om metabolisk acidosis utvecklas och kvarstår bör man överväga att reducera dosen eller avbryta zonisamid behandlingen (genom nedtrappning eller minskad terapeutisk dos) eftersom osteopeni kan utvecklas.

Om beslut fattas att låta patienten fortsätta med zonisamid trots kvarstående acidosis bör alkalibehandling övervägas.

Zonisamid skall användas med försiktighet till vuxna patienter som samtidigt behandlas med karbanhydrashämmare såsom topiramat eller acetazolamid. Eventuell farmakodynamisk interaktion kan inte uteslutas eftersom adekvata uppgifter saknas (se även avsnitt 4.4 Pediatrisk population och avsnitt 4.5).

Metabolisk acidosis kan potentiellt leda till hyperammonemi, vilket har rapporterats med eller utan encefalopati under zonisamidbehandling. Risken för hyperammonemi kan vara förhöjd för patienter som samtidigt tar andra läkemedel som kan orsaka hyperammonemi (till exempel valproat) eller som

har en underliggande ureacykelrubbning eller nedsatt mitokondrisk aktivitet i levern. För patienter som utvecklar oförklarlig letargi eller förändrad mental status under behandling med zonisamid rekommenderas att de genomgår undersökning avseende hyperammonemisk encefalopati och mätning av ammoniaknivåer.

Värmeslag

Fall av minskad svettning och förhöjd kroppstemperatur har rapporterats huvudsakligen hos barn (se den fullständiga varningen i avsnitt 4.4 Pediatrisk population). Försiktighet måste iaktas för vuxna när zonisamid förskrivs tillsammans med andra läkemedel som gör patienterna mer mottagliga för värmerelaterade besvär. Sådana läkemedel inkluderar karbanhydrashämmare och läkemedel med antikolinerg verkan (se även avsnitt 4.4 Pediatrisk population).

Pankreatit

För patienter, som behandlas med zonisamid och som utvecklar kliniska tecken och symtom på pankreatit, rekommenderas övervakning av pankreaslipas och amylas. Vid tydlig pankreatit och i brist på annan uppenbar orsak rekommenderas att utsättande av zonisamid övervägs och lämplig behandling inleds.

Rabdomyolys

För patienter, som tar zonisamid och som utvecklar svår muskelsmärta och/eller -svaghet med eller utan feber, rekommenderas utvärdering av markörer för muskelskada inklusive kreatinkinas- och aldolashalter i serum. Om halterna är förhöjda och i brist på annan uppenbar orsak såsom trauma eller grand mal-anfall, rekommenderas att utsättande av zonisamid beaktas och lämplig behandling inleds.

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med zonisamid och under en månad efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6). Zonisamid skall inte användas av fertila kvinnor som inte använder effektivt preventivmedel såvida det inte är absolut nödvändigt, och endast om de potentiella fördelarna kan anses väga upp risken för fostret. Fertila kvinnor som behandlas med zonisamid skall erhålla medicinska råd av specialist. Kvinnan ska informeras fullt ut om och förstå de möjliga effekterna av zonisamid på fostret, och dessa risker skall diskuteras med patienten i förhållande till fördelarna innan behandlingen inleds. Innan behandling med zonisamid inleds hos en fertil kvinna ska graviditetstest övervägas. Kvinnor som planerar att bli gravida skall rådask av specialister för att ompröva behandlingen med zonisamid och överväga andra behandlingsalternativ före befruktning och innan preventivmedel sätts ut. Fertila kvinnor ska rådask att omedelbart kontakta läkare om de blir gravida eller tror att de kan vara gravida och tar zonisamid. Läkare som behandlar patienter med zonisamid ska säkerställa att patienterna är fullständigt informerade om behovet av att lämplig effektiv preventivmetod tillämpas och skall kliniskt bedöma huruvida orala preventivmedel, eller doserna för komponenterna i orala preventivmedel, är tillräckliga baserat på den enskilda patientens kliniska situation.

Kroppsvikt

Zonisamid kan orsaka viktninskning. Kosttillskott eller ökat födointag kan tas i beaktande om patienten går ned i vikt eller är underviktig under behandlingen. Om betydande, ej önskvärd viktninskning inträffar skall utsättande av zonisamid övervägas. Viktninskning är potentiellt allvarligare hos barn (se avsnitt 4.4 Pediatrisk population).

Pediatrisk population

Varningarna och försiktighetsåtgärderna som nämns ovan gäller även adolescenta och pediatrika patienter. Varningarna och försiktighetsåtgärderna som nämns nedan är mer relevanta för pediatrika och adolescenta patienter.

Värmeslag och dehydrering

<u>Prevention av överhettning och dehydrering hos barn</u>
--

Zonisamid kan göra att barn svettas mindre och blir överhettade och om barnet inte behandlas kan detta leda till hjärnskador och dödsfall. Barn är mest utsatta, särskilt i varmt väder.

När ett barn tar zonisamid:

- ska barnet hållas svalt, särskilt i varmt väder.
- ska barnet undvika kraftig ansträngning, särskilt i varmt väder.
- ska barnet dricka mycket kallt vatten.
- barnet ska inte ta något av dessa läkemedel: karbanhydrashämmare (som topiramat och acetazolamid) och antikolinerga medel (som klomipramin, hydroxyzin, difenhydramin, haloperidol, imipramin och oxybutynin).

OM NÅGOT AV FÖLJANDE INTRÄFFAR BEHÖVER BARNET AKUT LÄKARVÅRD:

Huden känns mycket varm med liten eller ingen svettning, eller barnet blir förvirrat eller får muskelkramper, eller barnets hjärtslag eller andning blir mycket snabba.

- Ta med barnet till en sval, skuggig plats.
- Håll barnets hud sval med vatten.
- Ge barnet kallt vatten att dricka.

Fall av minskad svettning och förhöjd kroppstemperatur har rapporterats huvudsakligen hos barn. Värmeslag som krävde sjukhusbehandling har diagnostiserats i några fall. Värmeslag som krävde sjukhusvård och ledde till dödsfall har rapporterats. De flesta inträffade under perioder med varmt väder. Läkare bör tala med patienter och deras vårdare om det potentiella allvaret med värmeslag, i vilka situationer det kan uppkomma samt vilka åtgärder som bör vidtas vid tecken och symtom. Patienter eller deras vårdare måste instrueras att upprätthålla hydrering och undvika exponering för alltför höga temperaturer och påfrestande fysisk ansträngning, beroende på patientens tillstånd. Läkare bör uppmärksamma pediatrika patienter och deras föräldrar/vårdare på råden i bipacksedeln om förebyggande av värmeslag och överhettning hos barn som tillhandahålls. Om tecken eller symtom på dehydrering, oligohydros eller förhöjd kroppstemperatur uppstår bör man överväga utsättning av zonisamid.

Zonisamid bör inte användas till pediatrika patienter tillsammans med andra läkemedel som gör patienterna mer mottagliga för värmerelaterade besvär. Sådana läkemedel inkluderar karbanhydrashämmare och läkemedel med antikolinerg verkan.

Kroppsvikt

Viktnedgång som leder till ett försämrat allmäntillstånd och underlåtenhet att ta antiepileptika har relaterats till ett fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Zonisamid rekommenderas inte till pediatrika patienter som är underviktiga (definition i enlighet med WHO:s åldersjusterade BMI-kategorier) eller har nedsatt aptit.

Incidensen av viktnedgång är konsekvent genom alla åldersgrupper (se avsnitt 4.8); med tanke på det potentiella allvaret med viktneidgång hos barn bör dock vikten övervakas i denna grupp. Kosttillskott eller ökat matintag bör övervägas om patienten inte lyckas öka i vikt i enlighet med tillväxttabeller, i annat fall bör zonisamid sättas ut.

Det finns begränsat med data från kliniska studier av patienter som väger under 20 kg. Därför bör barn i åldern 6 år och äldre som väger under 20 kg behandlas med försiktighet. Effekten på lång sikt av viktneidgång i den pediatrika populationen när det gäller tillväxt och utveckling är okänd.

Metabolisk acidosis

Risken för zonisamidinducerad metabolisk acidosis förefaller vara mer frekvent och allvarligare hos pediatrika och adolescenta patienter. Lämplig utvärdering och övervakning av bikarbonatnivåerna i serum bör utföras i denna grupp (se den fullständiga varningen i avsnitt 4.4 – Metabolisk acidosis; se

avsnitt 4.8 för incidens av låg bikarbonatnivå). Effekten på lång sikt av låga bikarbonatnivåer på tillväxt och utveckling är okänd.

Zonisamid skall inte användas till barn som samtidigt behandlas med karbanhydrashämmare såsom topiramat eller acetazolamid (se avsnitt 4.5).

Njurstenar

Njurstenar har uppkommit hos pediatrika patienter (se den fullständiga varningen i avsnitt 4.4 Njurstenar). Vissa patienter, särskilt sådana med benägenhet för njursten, kan ha ökad risk för bildning av njursten och tillhörande tecken och symtom såsom njurkolik, njursmärta eller flanksmärta. Njursten kan leda till kroniska njurskador. I riskfaktorerna för njursten ingår tidigare stenbildning eller njursten och hyperkalciuri i familjen. Ingen av dessa riskfaktorer kan på ett pålitligt sätt förutsäga stenbildning under behandling med zonisamid.

Ökat vätskeintag och urinavgång kan bidra till att reducera risken för stenbildning i synnerhet hos patienter med predisponerande riskfaktorer. Renalt ultraljud bör utföras enligt läkarens bedömning. Om njurstenar upptäcks skall zonisamid sättas ut.

Leverdysfunktion

Förhöjda nivåer av hepatobiliära parametrar som alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT), gammaglutamyltransferas (GGT) och bilirubin har uppkommit hos pediatrika och adolescenta patienter, utan något konsekvent mönster i observationerna av värden ovanför den övre normalgränsen. Icke desto mindre, om leverpåverkan misstänks, bör leverfunktionen utvärderas och utsättning av zonisamid bör övervägas.

Kognition

Kognitiv nedsättning hos patienter med epilepsi har associerats med den underliggande patologin och/eller administreringen av antiepileptika. I en placebokontrollerad zonisamidstudie som utfördes på pediatrika och adolescenta patienter var andelen patienter med nedsatt kognition numeriskt större i zonisamidgruppen jämfört med placebogruppen.

Hjälpämnen

Zonisamide Stada 50 mg innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Zonisamids inverkan på cytokrom P450-enzym

Studier *in vitro* med användning av levermikrosomer från människa visar ingen eller ringa (<25%) inhibition av cytokrom P450-isozymer 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4 vid zonisamidnivåer som är ca två eller fler gånger så stora som kliniskt relevanta, obundna serumkoncentrationer. Således förväntas inte zonisamid påverka farmakokinetiken hos andra läkemedel via cytokrom P450-medierade mekanismer vilket har visats *in vivo* för karbamazepin, fenytoin, etinylestradiol och desipramin.

Zonisamids potential att påverka andra läkemedel

Antiepileptika

Upprepad dosering med zonisamid orsakade inga kliniskt relevanta, farmakokinetiska effekter på karbamazepin, lamotrigin, fenytoin och natriumvalproat hos patienter med epilepsi.

P-piller

Vid kliniska studier med friska försökspersoner påverkades inte serumhalterna av etinylestradiol eller noretisteron i ett kombinerat p-piller efter upprepad dosering med zonisamid.

Karbanhydrashämmare

Zonisamid skall användas med försiktighet till vuxna patienter som samtidigt behandlas med karbanhydrashämmare såsom topiramat och acetazolamid, eftersom det inte finns tillräckliga uppgifter för att utesluta eventuell farmakodynamisk interaktion mellan dessa preparat (se avsnitt 4.4).

Zonisamid skall inte användas till barn som samtidigt behandlas med karbanhydrashämmare såsom topiramat eller acetazolamid (se avsnitt 4.4 Pediatrik population).

P-gp-substrat

En studie *in vitro* visar att zonisamid är en svag hämmare av P-gp (MDR1) med IC₅₀ om 267 µmol/l och teoretiskt har zonisamid potential att påverka farmakokinetiken hos substanser som är P-gp substrat. Försiktighet bör iakttas vid inledande eller utsättande av zonisamidbehandling eller ändring av zonisamiddosen till patienter vilka även behandlas med läkemedel som är P-gp-substrat (t.ex. digoxin, kinidin).

Potentiella läkemedelsinteraktioner som påverkar zonisamid

Samtidig administrering av lamotrigin hade ingen märkbar effekt på zonisamids farmakokinetik vid kliniska studier. Användning av zonisamid samtidigt med andra läkemedel, som kan ge upphov till urolithiasis, kan öka risken för njursten. Samtidig administrering av sådana läkemedel skall därför undvikas.

Zonisamid metaboliseras delvis genom CYP3A4 (reduktiv klyvning) och även genom N-acetyltransferaser och konjugering med glukuronsyra. Ämnen som kan inducera eller hämma dessa enzymer kan därför inverka på zonisamids farmakokinetik:

- Enzyminducering: Exponeringen för zonisamid är lägre hos patienter med epilepsi som behandlas med CYP3A4-inducerande medel såsom fenytoin, karbamazepin och fenobarbiton. Det är osannolikt att detta har klinisk betydelse när zonisamid läggs till en befintlig behandling. Förändringar i zonisamidkoncentrationen kan emellertid inträffa om ett samtidigt administrerat CYP3A4-inducerande antiepileptikum eller annat läkemedel utsätts, dosjusteras eller introduceras. En dosjustering av zonisamid kan eventuellt vara nödvändig. Rifampicin är en kraftig CYP3A4-inducerare. Om samtidig administrering med rifampicin är nödvändig skall patienten noggrant övervakas och dosen zonisamid och andra CYP3A4-substrat justeras efter behov.
- CYP3A4-inhibitering: Enligt kliniska uppgifter tycks inte kända, specifika och ickespecifika CYP3A4-hämmare ha någon kliniskt relevant effekt på zonisamids farmakokinetiska exponeringsparametrar. Steady-state-tillförsel av antingen ketokonazol (400 mg/dag) eller cimetidin (1200 mg/dag) hade inga kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken hos zonisamid efter engångsdos till friska försökspersoner. Det bör därför inte vara nödvändigt att justera zonisamid dosen när medlet administreras tillsammans med kända CYP3A4-hämmare.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen med zonisamid och under en månad efter avslutad behandling.

Zonisamid skall inte användas av fertila kvinnor som inte använder effektivt preventivmedel såvida det inte är absolut nödvändigt och endast om de potentiella fördelarna kan anses väga upp risken för fostret. Fertila kvinnor som behandlas med zonisamid skall erhålla medicinska råd av specialist. Kvinnan ska till fullo informeras om och förstå de möjliga effekterna av zonisamid på fostret, och

dess risker skall diskuteras med patienten i förhållande till fördelarna innan behandlingen inleds. Innan behandling med zonisamid inleds hos en fertil kvinna ska graviditetstest övervägas. Kvinnor som planerar att bli gravida skall rådask av specialister för att ompröva behandlingen med zonisamid och överväga andra behandlingsalternativ före befruktning och innan preventivmedel sätts ut.

På samma sätt som gäller för alla antiepileptika ska man undvika att zonisamid avbryts plötsligt, eftersom detta kan leda till anfall med allvarliga följder för både modern och fostret. Risken för missbildning ökar med 2 till 3 gånger hos barn till kvinnor som behandlats med antiepileptikum. De vanligaste rapporterade missbildningarna är kluven läpp, kardiovaskulära missbildningar och neuralrörsdefekter. Behandling med flera antiepileptika kan vara förenad med högre risk för medfödda missbildningar än vid monoterapi.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av zonisamid i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Hos människa är risken för större medfödda missbildningar och utvecklingsneurologiska störningar okänd.

Data från registerstudie tyder på en ökning i proportionen av spädbarn som föds med låg födelsevikt (low birth weight, LBW), för tidigt födda eller små för tiden (small for gestational age, SGA). Dessa öknin g ar är från ca 5 % till 8 % för LBW, från ca 8 % till 10 % för för tidigt födda och ca 7 % till 12 % för SGA, allt jämfört med mödrar som behandlats med lamotrigin som monoterapi.

Zonisamid skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt och endast om den potentiella nyttan kan anses väga upp risken för fostret. Om zonisamid ordineras under graviditet skall patienter till fullo informeras om den potentiella faran för fostret och användning av minimal effektiv dos tillråds tillsammans med noggrann övervakning.

Amning

Zonisamid utsöndras i bröstmj ölk och koncentrationen i bröstmj ölk liknar den i moderns plasma. Patienten måste därför besluta om hon vill amma eller avbryta/avstå från behandlingen med zonisamid. Eftersom zonisamid finns kvar i kroppen en längre tid får amning inte återupptas förrän en månad efter att behandlingen med zonisamid har avslutats.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekterna av zonisamid på fertilitet hos människa. Studier på djur har visat förändringar i fertilitetsparametrarna (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Zonisamid kan emellertid orsaka sömnh ghet eller koncentrationssvårigheter hos vissa patienter, särskilt vid början av behandlingen och efter ökning av dosen. Patienter ska därför rådask att iaktta försiktighet under aktiviteter som kräver särskild uppmärksamhet såsom bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Vid kliniska prövningar har zonisamid administrerats till över 1200 patienter av vilka fler än 400 behandlades med läkemedlet i minst ett år. Ytterligare erfarenhet av behandling med zonisamid har erhållits vid användning i Japan sedan 1989 och i USA sedan 2000.

Det bör observeras att zonisamid är ett benzisoxazolderivat som innehåller en sulfonamidgrupp. Bland allvarliga, immunrelaterade biverkningar som förknippas med läkemedel som innehåller en sulfonamidgrupp märks hudutslag, allergiska reaktioner och svårare hematologiska störningar såsom aplastisk anemi, som i mycket sällsynta fall kan vara fatala (se avsnitt 4.4).

De vanligaste biverkningarna vid kontrollerade studier av tilläggsbehandling var sömnhet, yrsel och anorexi. De vanligaste biverkningarna i en randomiserad, kontrollerad monoterapistudie som jämförde zonisamid med den förlängda frisättningen hos karbamazepin var sänkt bikarbonat, minskad aptit och viktnedgång. Förekomsten av påtagligt onormalt låg serumbikarbonatnivå (en sänkning till under 17 mEq/l och över 5 mEq/l) var 3,8 %. Förekomsten av tydlig viktnedgång med 20 % eller mer var 0,7 %.

Lista i tabellform med biverkningar

Biverkningar som har förknippats med zonisamid och som har observerats vid kliniska studier och kontroll efter marknadsföring anges i nedanstående tabell. Biverkningarnas frekvens anges på följande sätt:

Mycket vanlig $\geq 1/10$

Vanlig $\geq 1/100$ till $< 1/10$

Mindre vanlig $\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$

Sällsynt $\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$

Mycket sällsynt $< 1/10\,000$

Ingen känd frekvens Kan inte beräknas från tillgängliga data.

Tabell 4. Biverkningar som förknippas med zonisamid och som har observerats vid tilläggsbehandling vid kliniska studier och kontroll efter marknadsföring

Klassificering av organsystem (MedDRA terminologi)	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Mycket sällsynt
Infektioner och infestationer			Pneumoni, urinvägs-infektion	
Blodet och lymfsystemet		Ekymos		Agranulocytos, aplastisk anemi, leukocytos, leukopeni, lymfadenopati, pancytopeni, trombocytopeni
Immunsystemet		Överkänslighet		Läkemedels-framkallat överkänslighets-syndrom, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom
Metabolism och nutrition	Anorexi		Hypokalemi	Metabolisk acidosis, renal tubulär acidosis
Psykiska störningar	Rastlöshet, irritabilitet, förvirring, depression	Affektiv Labilitet, ångest, sömnlöshet, psykos	Vrede, aggression, självmords-tankar, självmordsförsök	Hallucination
Centrala och perifera Nervsystemet	Ataxi, yrsel, minnesförlust, sömnhet	Bradyfreni, koncentrations-svårigheter, nystagmus, parestesi, talsvårigheter, tremor	Konvulsion	Amnesi, koma, grand mal-anfall, myastenisyndrom, malignt neuroleptiskt syndrom, status epilepticus

Klassificering av organsystem (MedDRA terminologi)	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Mycket sällsynt
Ögon	Diplopi			Trångvinkel-glaukom, ögonsmärta, myopi, dimsyn, minskad synskärpa
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Dyspné, aspirations-pneumoni, andningsbesvär, allergisk pneumoni
Magtarm-kanalen		Buksmärta, förstoppning, diarré, dyspepsi, illamående	Kräkningar	Pankreatit
Lever och gallvägar			Kolecystit, kolelitiasis	Hepatocellulär skada
Hud och subkutan Vävnad		Hudutslag, klåda, alopeci		Anhidros, erythema Multiform, Stevens-Johnsons Syndrom, toxisk epidermal nekrolys
Muskulo-skeletala systemet och bindväv				Rabdomyolys
Njurar och urinvägar		Njursten	Urinsten	Hydronefros, njursvikt, onormal urin
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet, influensaliknande sjukdom, pyrexia, perifert ödem		
Undersökningar	Minskat bikarbonat	Viktminskning		Förhöjt kreatinkinas i blod, förhöjt kreatinin i blod, förhöjd blodurea, onormala leverfunktionsprov
Skador och förgiftningar och behandlings-komplikationer				Värmeslag

Dessutom har det förekommit enskilda fall av plötslig, oförklarlig död bland epilepsipatienter (SUDEP) som behandlas med zonisamid.

Tabell 5. Biverkningar i en randomiserad, kontrollerad monoterapistudie som jämfört zonisamid med karbamazepin med förlängd frisättning

Klassificering av organsystem (MedDRA-terminologi*)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer			Urinvägsinfektion, pneumoni
Blodet och lymfsystemet			Leukopeni, trombocytopeni
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Hypokalemi
Psykiska störningar		Oro, depression, sömnlöshet, humörsvängningar, ångest	Förvirring, akut psykos, aggressivitet, suicidtankar, hallucinationer
Centrala och perifera Nervsystemet		Ataxi, yrsel, försämrat minne, sömnighet, bradyfreni, nedsatt Koncentrationsförmåga, parestesi	Nystagmus, talsvårigheter, skakningar, krampanfall
Ögon		Dubbelseende	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Andningsbesvär
Magtarm-kanalen		Förstoppning, diarré, dyspepsi, illamående, kräkningar	Buksmärta
Lever och gallvägar			Akut kolecystit
Hud och subkutan Vävnad		Hudutslag	Klåda, ekkymos
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet, feber, irritation	
Undersökningar	Sänkt bikarbonat	Viktnedgång, ökat blodkreatininfosfokinas, förhöjt Alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt Aspartataminotransferas (ASAT)	Avvikande fynd vid urinanalys

* MedDRA-version 13.1

Ytterligare information om särskilda populationer:

Äldre

En poolad analys av säkerhetsuppgifter om 95 äldre patienter har visat en relativt högre rapporteringsfrekvens för perifert ödem och klåda jämfört med den vuxna populationen. Granskning av uppgifter efter marknadsföring antyder att patienter över 65 år rapporterar en högre frekvens än den allmänna populationen av följande händelser: Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och läkemedelsframkallat överkänslighetssyndrom (DIHS).

Pediatrisk population

Biverkningsprofilen för zonisamid hos pediatrika patienter i åldern 6 till 17 år i placebokontrollerade kliniska studier var förenlig med profilen för vuxna. Bland 465 patienter i den pediatrika säkerhetsdatabasen (inklusive ytterligare 67 patienter från förlängningsfasen av den kontrollerade kliniska prövningen) skedde 7 dödsfall (1,5 %; 14,6/1 000 personår): 2 fall av status epilepticus, av

vilka ett var förenat med svår viktnedgång (10 % inom 3 månader) hos en underviktig patient och därpå följande underlåtenhet att ta läkemedel; 1 fall med huvudskada/hematom, och 4 dödsfall bland patienter med befintliga neurologiska funktionsnedsättningar av olika skäl (2 fall av penumoniinducerad sepsis/organsvikt, 1 SUDEP [plötslig oväntad död vid epilepsi] och 1 huvudskada). Totalt 70,4 % av de pediatrika patienterna som fick ZNS i den kontrollerade studien eller i dess öppna förlängning hade minst ett bikarbonatvärde som uppstått under behandlingen som låg under 22 mmol/l. Varaktigheten för låga bikarbonatvärden var dessutom lång (median 188 dagar). En samlad analys av säkerhetsdata om 420 pediatrika patienter (183 patienter i åldern 6 till 11 år, och 237 patienter i åldern 12 till 16 år, med en genomsnittlig exponeringstid på cirka 12 månader) har visat en relativt högre rapporteringsfrekvens av pneumoni, dehydrering, minskad svettning, avvikande resultat i leverfunktionstester, otitis media, faryngit, sinusit och övre luftvägsinfektion, hosta, näsblod och rinit, buksmärta, kräkningar, utslag och eksem samt feber jämfört med den vuxna populationen (särskilt för patienter som var under 12 år) och, med en lägre incidens, amnesi, förhöjt kreatinin, lymfadenopati och trombocytopeni. Incidensen av en viktminskning på 10 % eller mer var 10,7 % (se avsnitt 4.4). I vissa fall med viktminskning skedde en försenad övergång till nästa Tannerstadium liksom en försenad skelettmognad.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Fall av oavsiktlig och avsiktlig överdosering hos vuxna patienter och barn har rapporterats. I vissa fall var överdoseringen asymtomatisk särskilt när kräkning eller ventrikelsköljning skedde snabbt. I andra fall åtföljdes överdoseringen av symptom såsom sömnhet, illamående, gastrit, nystagmus, myokloni, koma, bradykardi, nedsatt njurfunktion, hypotension och andningsdepression. En mycket hög plasmahalt om 100,1 µg/ml zonisamid uppmättes ca 31 timmar efter att en patient tog en överdos zonisamid och klonazepam. Patienten förlorade medvetandet och hade andningsdepression men återfick medvetandet fem dagar senare utan sviter.

Behandling

Det finns inga specifika antidoter mot överdosering av zonisamid. Efter misstänkt, nyligen inträffad överdosering kan tömning av magen genom sköljning eller inducering av kräkning vara indicerad, förutsatt att vanliga åtgärder för att skydda luftvägarna vidtas. Allmän, stödjande vård är indicerad inklusive täta kontroller av vitala tecken och noggrann övervakning. Zonisamid har lång halveringstid och läkemedlets effekter kan därför vara långvariga. Hemodialys har inte studerats formellt för behandling av överdosering men har sänkt zonisamidhalten i plasma hos en patient med nedsatt njurfunktion och kan övervägas som behandling av överdosering om detta är kliniskt indicerat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX15

Zonisamid är ett benzisoxazolderivat. Det är ett antiepileptikum med svag karbanhydrasaktivitet *in-vitro*. Läkemedlet är inte kemiskt besläktat med andra antiepileptika.

Verkningsmekanism

Zonisamids verkningsmekanism är inte helt klarlagd men det tycks verka på spänningsskänsliga natrium- och kalciumkanaler och därigenom störa synkroniserad neuronaktivitet, minska anfallens spridning och avbryta efterföljande epileptisk aktivitet. Zonisamid har också en begränsande effekt på GABA-medierad neuroninhibering.

Farmakodynamisk effekt

Zonisamids antikonvulsiva verkan har bedömts i många olika modeller, hos flera arter med inducerade eller medfödda anfall, och läkemedlet tycks verka som ett antiepileptikum med bred effekt i dessa modeller. Zonisamid förhindrar kramper vid maximal elchock, begränsar anfallens spridning inklusive spridning av anfall från cortex till subkortikala strukturer och dämpar aktiviteten i epileptogena foci. I motsats till fenytoin och karbamazepin verkar zonisamid företrädesvis på anfall med ursprung i cortex.

Klinisk effekt och säkerhet

Monoterapi vid partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering

Effekten av zonisamid som monoterapi har fastställts i en dubbelblind, non inferiority-studie i parallellgrupper i jämförelse med den förlängda frisättningen hos karbamazepin hos 583 vuxna patienter med nydiagnostiserade partiella anfall med eller utan sekundära generaliserade toniskkloniska anfall. Försökspersonerna randomiserades till behandling av karbamazepin och zonisamid i upp till 24 månader beroende på reaktion. Försökspersonerna titrerades till en måldos på 600 mg karbamazepin eller 300 mg zonisamid. Försökspersoner som upplevde anfall titrerades till nästa måldos dvs. 800 mg karbamazepin eller 400 mg zonisamid. Försökspersoner som upplevde ytterligare anfall titrerades till den högsta måldosen på 1200 mg karbamazepin eller 500 mg zonisamid. Försökspersoner utan anfall under 26 veckor med en måldosnivå fortsatte med denna dos under ytterligare 26 veckor. De viktigaste resultaten i denna studie presenteras i denna tabell:

Tabell 6. Effektnesultat i monoterapi studie 310

	Zonisamid	Karbamazepin	N	
n (ITT population)	281	300		
Sex månader utan anfall			Diff	CI _{95%}
PP-population*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 %; 3,1 %
ITT-population	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 %; 1,4 %
≤ 4 anfall under 3 månader i baselineperioden	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 %; 3,7 %
> 4 anfall under 3 månader i baselineperioden	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 %; 5,6 %
Tolv månader utan anfall				
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 anfall under 3 månader i baselineperioden	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 %; 1,3 %

	Zonisamid	Karbamazepin	N	
> 4 anfall under 3 månader i baselineperioden	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 %; 17,4 %
Anfallsundertyp (6 månader utan anfall-PP-population)				
Alla anfall	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 %; 0,0 %
Enkla partiella	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 %; 14,7 %
Komplexa anfall	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 %; -5,9 %
Alla generaliserade tonisk-kloniska	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 %; 6,0 %
Sekundära tonisk-kloniska	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 %; 7,1 %
Generaliserade tonisk-kloniska	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 %; 10,5 %

PP = Per protocolpopulation; ITT = intent-to-treat-population

*Primärt effektmått

Tilläggsbehandling i behandlingen av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering hos vuxna

Hos vuxna har effekten visats med zonisamid i 4 dubbelblinda, placebokontrollerade studier med upp till 24 veckors behandlingstid med dosering antingen en eller två gånger dagligen. Dessa studier visar att medianminskningen av frekvensen partiella anfall är relaterad till dosen zonisamid och att varaktig effekt uppnås vid doser om 300-500 mg per dag.

Pediatrik population

Tilläggsbehandling i behandlingen av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering, hos ungdomar och barn (i åldern 6 år och äldre)

Hos pediatrika patienter (i åldern 6 år och äldre) har effekt påvisats med zonisamid i en dubbelblind, placebokontrollerad studie, vilken innefattade 207 patienter och hade en behandlingstid på upp till 24 veckor. En reduktion på 50 % eller mer från baslinjen när det gällde anfallsfrekvens under den 12 veckor långa perioden med stabil dos sågs hos 50 % av patienterna som behandlades med zonisamid och 31 % av patienterna som fick placebo.

Särskilda säkerhetsproblem som man stötte på i de pediatrika studierna var nedsatt aptit och viktnedgång, sänkta bikarbonatnivåer, ökad risk för njurstenar och dehydrering. Alla dessa effekter och särskilt viktnedgång kan ha skadliga effekter på tillväxt och utveckling, och kan leda till en allmänt försämrad hälsa. På det hela taget är data om effekter på tillväxt och utveckling på lång sikt begränsade.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberas zonisamid nästan fullständigt och maximala serum- eller plasmahalter uppnås i allmänhet inom 2 till 5 timmar. Första passagemetabolismen anses vara försumbar. Den absoluta biotillgängligheten beräknas vara ca 100 %. Oral biotillgänglighet påverkas inte av föda, men maximala plasma- och serumkoncentrationer kan fördröjas.

Zonisamids AUC- och $C_{\max}$ -värden steg nästan linjärt efter en engångsdos inom intervallet 100-800 mg och upprepade doser inom intervallet 100-400 mg en gång dagligen. Ökningen vid steady-state var något större än väntat på basis av dos, sannolikt på grund av den mättnadsbara bindningen av zonisamid till röda blodkroppar. Steady-state uppnåddes inom 13 dagar. En något större ackumulering än väntat inträffar i jämförelse med engångsdosering.

Distribution

Zonisamid binds till 40 - 50 % till plasmaproteiner hos människa och studier *in vitro* visar att detta inte påverkas av närvaro av olika antiepileptika (dvs. fenytoin, fenobarbiton, karbamazepin och natriumvalproat). Den skenbara distributionsvolymen är ca 1,1 – 1,7 l/kg hos vuxna vilket visar att zonisamid i stor utsträckning distribueras till vävnader. Erytrocyt/plasma-förhållanden ligger på omkring 15 vid låga koncentrationer och på omkring 3 vid högre koncentrationer.

Metabolism

Zonisamid metaboliseras via CYP3A4 huvudsakligen genom reduktiv klyvning av modersubstansens benzisoxazolring för att bilda 2-sulfamoylacetylfenol (SMAP) samt även genom N-acetylering. Modersubstansen och SMAP kan dessutom glukuronideras. Metaboliterna som inte kunde spåras i plasma saknar antikonvulsativ aktivitet. Det finns inga belägg för att zonisamid inducerar sin egen metabolism.

Eliminering

Efter oral administrering är skenbar clearance av zonisamid ca 0,70 l/h vid steady-state och den terminala halveringstiden är ca 60 timmar vid avsaknad av CYP3A4-inducerare. Halveringstiden är oberoende av dos och påverkas inte av upprepad administrering. Variationen i serum- och plasmahalter under ett doseringsintervall är låg (<30 %). Den huvudsakliga utsöndringsvägen för zonisamidmetaboliter och oförändrat läkemedel är via urinen. Renal clearance av oförändrat zonisamid är relativt låg (ca 3,5 ml/min) och ca 15 - 30 % av dosen elimineras oförändrad.

Linjäritet/icke-linjäritet

Zonisamidexponering ökar med tiden tills steady-state uppnås efter cirka 8 veckor. Vid jämförelse av samma dosnivå föreföll det som om patienter med högre total kroppsvikt hade lägre serumkoncentrationer i steady-state, men denna effekt verkar vara relativt blygsam. Ålder (≥ 12 år) och kön, efter justering för kroppsviktseffekter, hade ingen uppenbar effekt på zonisamidexponeringen hos epilepsipatienter under steady-state-dosering. Det finns inget behov av dosjustering med något antiepileptikum inklusive CYP3A4-inducerare.

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

Zonisamid sänker medelanfallsfrekvensen under en 28-dagarsperiod och sänkningen är proportionell (log-linjär) till medelkoncentrationen av zonisamid.

Speciella patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion: Renalt clearance efter engångsdoser zonisamid var positivt korrelerade med kreatininclearance. Zonisamids plasma-AUC ökade med 35 % hos patienter med kreatininclearance <20 ml/min (se även avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion: Zonisamids farmakokinetik hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte studerats tillräckligt.

Äldre: Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken observerades mellan unga (ålder 21-40 år) och äldre (65-75 år).

Barn och ungdomar (5-18 år): Begränsade uppgifter indikerar att farmakokinetiken hos barn och ungdomar, som vid steady-state tillfördes 1, 7 eller 12 mg/kg dagligen i uppdelade doser, liknar den som observeras hos vuxna efter justering enligt kroppsvikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Förändringar som inte setts i kliniska studier, men som har observerats hos hund vid exponeringsnivåer liknande de vid klinisk användning, var leverförändringar (förstoring, mörkt brun missfärgning, mild hepatocytförstoring med koncentriska lamellkroppar i cytoplasman och cytoplasmisk vakuolisering) som är förknippade med ökad metabolism.

Zonisamid har inte visat sig vara genotoxiskt och har ingen karcinogen potential.

Zonisamid gav upphov till utvecklingsabnormiteter hos mus, råttor och hund och var embryoletalt hos apa vid tillförsel under organogenesperioden vid doser/exponering av moderdjuren nära eller lägre än behandlingsnivåerna för människa.

I en studie av allmäntoxicitet med orala doser till råttungar, vid exponeringsnivåer som liknar de som observeras hos pediatrika patienter vid den högsta rekommenderade dosen, sågs viktninskning samt förändringar av njurhistopatologi, parametrar för klinisk patologi och beteende. Förändringar av njurhistopatologi och parametrar för klinisk patologi ansågs bero på zonisamids hämning av karbanhydras. Effekterna vid denna dosnivå var reversibla under återhämtningsperioden. Vid en högre dos (2- till 3-faldig systemisk exponering jämfört med terapeutisk exponering) var effekterna på njurhistopatologin svårare och endast delvis reversibla. De flesta biverkningarna som sågs hos råttungarna liknade de som sågs i studierna av allmäntoxicitet av zonisamid på vuxna råttor, men hyalindroppar i njurtubuli och transitionell hyperplasi sågs endast i studien på ungar. Vid denna högre dos uppvisade råttungar en nedgång i parametrarna för tillväxt, inläring och utveckling. Dessa effekter ansågs sannolikt vara relaterade till den minskade kroppsvikten och de överdrivna farmakologiska effekterna av zonisamid vid den högsta tolererade dosen.

Hos råttor observerades ett minskat antal gulkroppar och implantationsställen vid exponeringsnivåer som motsvarade den högsta terapeutiska dosen för människa. Oregelbundna brunstcykler och ett minskat antal levande foster observerades vid exponeringsnivåer som var tre gånger högre

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon
Hypromellos
Makrogol 3350
Natriumstearylfumarat

Kapselhölje - kropp

Titandioxid (E171)
Gelatin

Kapselhölje - lock

Titandioxid (E171)
Gelatin

50 mg kapslar innehåller dessutom:
Svart järnoxid (E172).

100 mg kapslar innehåller dessutom:
Eytrosin (E127)

Patentblätt V (E131)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Zonisamide Stada 50 mg hårda kapslar 3 år.

Zonisamide Stada 100 mg hårda kapslar 3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

50 mg: Förvaras vid högst 30 °C.

100 mg: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Zonisamide Stada 50 mg: PVC/ PE.EVOH.PE/ PCTFE-Al blister; förpackningar om 28 och 56 hårda kapslar.

Zonisamide Stada 100 mg: PVC/ PE.EVOH.PE/ PCTFE-Al blister; förpackningar om 28, 56, 98 och 196 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Stada Arzneimittel
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mg: 52800

100 mg: 52801

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-05-12

Datum för den senaste förnyelsen: 2021-03-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-05-17