

12. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Zonisamid "Desitin", oral suspension**

**0. D.SP.NR.**

33965

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zonisamid "Desitin"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml oral suspension indeholder 20 mg zonisamid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

2 mg/ml natriummethylparahydroxy-benzoat (E 219) og 0,5 mg/ml natriumpropylparahydroxy-benzoat (E 217).

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 10 ml sprøjte.

Indeholder spor af fructose, glucose, saccharose, svovldioxid [E220].

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Oral suspension

Hvid suspension med jordbærsmag.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Zonisamid "Desitin" er indiceret som:

* monoterapi til behandling af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne med nydiagnosticeret epilepsi (se pkt. 5.1);
* supplerende terapi til behandling af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne, unge og børn på 6 år og derover.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne*

*Dosistitrering og vedligeholdelsesdosis*

Zonisamid "Desitin" kan tages som monoterapi eller lægges til eksisterende behandling hos voksne. Dosis skal titreres på basis af klinisk virkning. Anbefalinger for dosistitrering og vedligeholdelsesdoser ses i tabel 1. Nogle patienter, især dem der ikke tager CYP3A4-induktorer, kan respondere på lavere doser.

*Seponering*

Når Zonisamid "Desitin" seponeres, bør det ske gradvist (se pkt. 4.4). I kliniske studier med voksne patienter har dosisreduktioner på 100 mg med ugentlige intervaller været anvendt samtidig med dosisjustering af andre antiepileptika (hvor det er nødvendigt).

**Tabel 1. Voksne – anbefalinger for dosisøgning og vedligeholdelsesbehandling**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Behandlingsprogram** | **Titreringsfase** | | | **Sædvanlig vedligeholdelsesdosis** |
| **Monoterapi** – Nydiagnosticerede voksne patienter | **Uge 1 + 2** | **Uge 3 + 4** | **Uge 5 + 6** | 300 mg (15 ml) én gang dagligt  Hvis der er behov for en højere dosis: Dosis øges med 100 mg (5 ml) med 2 ugers intervaller op til maksimalt 500 mg (25 ml). |
| 100 mg (5 ml) én gang dagligt | 200 mg (10 ml) én gang dagligt | 300 mg (15 ml) én gang dagligt |
| **Supplerende behandling**  – med CYP3A4-induktorer  (se punkt 4.5) | **Uge 1** | **Uge 2** | **Uge 3 til 5** | 300 til 500 mg dagligt (én gang dagligt eller  fordelt på 2 doser) = 15 – 25 ml/dag eller 2 x 7,5 – 2 x 12,5 ml/dag |
| 50 mg/dag  (fordelt på 2 doser) = 2 x 1,25 ml/dag | 100 mg/dag  (fordelt på 2 doser) = 2 x 2,5 ml/dag | Dosis øges med ugentlige intervaller  i trin på 100 mg (5 ml) |
| – uden CYP3A4-induktorer eller ved nedsat nyre- eller leverfunktion | **Uge 1 + 2** | **Uge 3 + 4** | **Uge 5 til 10** | 300 til 500 mg dagligt (én gang dagligt eller  fordelt på 2 doser) = 15 – 25 ml/dag eller 2 x 7,5 – 2 x 12,5 ml/dag.  Nogle patienter kan respondere på lavere doser. |
| 50 mg/dag  (fordelt på 2 doser) = 2 x 1,25 ml/dag | 100 mg/dag  (fordelt på 2 doser) = 2 x 2,5 ml/dag | Dosis øges med 2 ugers intervaller  i trin på op til 100 mg (5 ml) |

Generelle dosisanbefalinger for Zonisamid "Desitin" hos specielle patientpopulationer

*Pædiatrisk population (på 6 år og derover)*

*Dosistitrering og vedligeholdelsesdosis*

Zonisamid "Desitin" skal lægges til eksisterende behandling hos pædiatriske patienter på 6 år og derover. Dosis skal titreres på basis af klinisk virkning. Anbefalinger for dosistitrering og vedligeholdelsesdoser ses i tabel 2. Nogle patienter, især dem der ikke tager CYP3A4-induktorer, kan respondere på lavere doser.

Læger skal gøre pædiatriske patienter og deres forældre/omsorgsgivere opmærksomme på boksen med patientadvarsler (i indlægssedlen) om forebyggelse af hedeslag (se pkt. 4.4: Pædiatrisk population).

**Tabel 2. Pædiatrisk population (6 år og derover) – anbefalet dosistitrering og**

**vedligeholdelsesbehandling**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Behandlingsprogram** | **Titreringsfase** | | **Sædvanlig vedligeholdelsesdosis** | |
| **Supplerende behandling** | **Uge 1** | **Uge 2 til 8** | **Patienter, der vejer 20-55 kga** | **Patienter, der vejer > 55 kg** |
| – med CYP3A4-  induktorer (se pkt. 4.5) | 1 mg/kg/dag (én gang dagligt) = 0,05 ml/kg/dag | Øges med **ugentlige intervaller** i trin af 1 mg/kg = 0,05 ml/kg | 6-8 mg/kg/dag (én gang dagligt) = 0,3 - 0,4 ml/kg/dag | 300-500 mg/dag (én gang dagligt) = 15 – 25 ml/dag |
|  | **Uge 1 + 2** | **Uge ≥ 3** |  |  |
| – uden CYP3A4-induktorer | 1 mg/kg/dag (én gang dagligt) = 0,05 ml/kg/dag | Øges **med 2-ugers intervaller** i trin af 1 mg/kg = 0,05 ml/kg | 6-8 mg/kg/dag (én gang dagligt) = 0,3 - 0,4 ml/kg/dag | 300-500 mg/dag (én gang dagligt) = 15 – 25 ml/dag |

**Bemærk:**

a. For at sikre opretholdelse af en terapeutisk dosis skal barnets vægt monitoreres og dosis justeres i henhold til ændringer i vægten op til en vægt på 55 kg. Dosis er 6-8 mg/kg/dag op til en dosis på maksimalt 500 mg/dag.

**Tabel 3. Dosisanbefalinger for børn på 6 år og derover med en legemsvægt på mellem 20 og 55 kg**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Legemsvægt** | **Startdosis** | **Vedligeholdelsesdosis** |
| 20 kg | 20 mg/dag = 1 ml/dag | 120 - 160 mg/dag = 6 - 8 ml/dag |
| 25 kg | 25 mg/dag = 1,25 ml/dag | 150 - 200 mg/dag = 7,5 - 10 ml/dag |
| 30 kg | 30 mg/dag = 1,5 ml/dag | 180 - 240 mg/dag = 9 - 12 ml/dag |
| 35 kg | 35 mg/dag = 1,75 ml/dag | 210 - 280 mg/dag = 10,5 - 14 ml/dag |
| 40 kg | 40 mg/dag = 2 ml/dag | 240 - 320 mg/dag = 12 - 16 ml/dag |
| 45 kg | 45 mg/dag = 2,25 ml/dag | 270 - 360 mg/dag = 13,5 - 18 ml/dag |
| 50 kg | 50 mg/dag = 2,5 ml/dag | 300 - 400 mg/dag = 15 - 20 ml/dag |
| 55 kg | 55 mg/dag = 2,75 ml/dag | 330 - 440 mg/dag = 16,5 - 22 ml/dag |

Zonisamid "Desitin"s sikkerhed og virkning hos børn under 6 år eller under 20 kg er endnu ikke klarlagt.

Der findes kun begrænsede data fra kliniske studier hos patienter med legemsvægt under 20 kg. Derfor skal børn på 6 år og derover med legemsvægt under 20 kg behandles med forsigtighed.

*Seponering*

Når Zonisamid "Desitin" seponeres, bør det ske gradvist (se pkt. 4.4). I kliniske studier med pædiatriske patienter blev nedtitrering gennemført ved dosisreduktion med ugentlige intervaller i trin på ca. 2 mg/kg (dvs. i overensstemmelse med tabel 4).

**Tabel 4 Pædiatrisk population (på 6 år og derover) – anbefalet nedtitreringsskema**

|  |  |
| --- | --- |
| **Vægt** | **Nedsæt med ugentlige intervaller i trin af:** |
| 20‑28 kg | 25 til 50 mg/dag\* = 1,25 – 2,5 ml/dag |
| 29‑41 kg | 50 til 75 mg/dag\* = 2,5 – 3,75 ml/dag |
| 42‑55 kg | 100 mg/dag\* = 5 ml/dag |
| > 55 kg | 100 mg/dag\* = 5 ml/dag |

**Bemærk:**

\* Alle doser er én gang dagligt.

*Ældre*

Der skal udvises forsigtighed i starten af behandlingen hos ældre patienter, da der foreligger begrænset information om brugen af Zonisamid "Desitin" til disse patienter. De ordinerende læger bør også tage hensyn til Zonisamid "Desitin"s sikkerhedsprofil (se pkt. 4.8).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion, da der er begrænsede oplysninger om brugen til sådanne patienter og en langsommere titrering af Zonisamid "Desitin" kan være påkrævet. Da zonisamid og dets metabolitter udskilles renalt, bør det seponeres hos patienter, som udvikler akut nyresvigt eller hvor der observeres en klinisk betydningsfuld vedvarende stigning i serumcreatinin.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion var den renale clearance af enkeltdoser af zonisamid positivt korreleret til creatininclearance. Plasma-AUC for zonisamid blev øget med 35 % hos personer med creatininclearance < 20 ml/min.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Anvendelse til patienter med nedsat leverfunktion er ikke undersøgt. Derfor anbefales brugen ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med let til moderat nedsat leverfunktion og det kan være nødvendigt med en langsommere titrering af Zonisamid "Desitin".

Administration

Zonisamid "Desitin" er til oral anvendelse.

Før indgivelse af Zonisamid "Desitin" skal flasken rystes grundigt (mindst 30 sekunder), og dosis skal klargøres umiddelbart derefter (for at undgå sedimentation). Den orale suspension kan synkes direkte fra doseringssprøjten eller fortyndes i et glas vand eller appelsinjuice. Kulsyreholdige drikkevarer, f.eks. danskvand, bør ikke indtages samtidig.

En gradueret 10 ml doseringssprøjte med en tilhørende adapter og brugsanvisning leveres i æsken sammen med Zonisamid "Desitin".

Zonisamid "Desitin" kan også indgives via en ernæringssonde, som skal skylles tre gange umiddelbart efter indgivelse med mindst 5 ml vand til hver gennemskylning. Hvis denne indgivelsesmåde anvendes, bør suspension klargøres som beskrevet ovenfor til oral brug umiddelbart før indgivelse.

*Virkning af fødeindtagelse*

Zonisamid "Desitin" kan indtages sammen med eller uden mad (se pkt. 5.2). Zonisamid "Desitin" kan blandes med yoghurt, så man ikke kan smage det.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for sulfonamider.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Uforklarligt udslæt

**Der forekommer alvorlige udslæt i forbindelse med Zonisamid "Desitin" behandling, herunder tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom.**

Seponering af Zonisamid "Desitin" bør overvejes hos patienter, som udvikler et i øvrigt uforklarligt udslæt. Alle patienter, som udvikler et udslæt, mens de tager Zonisamid "Desitin", skal kontrolleres tæt med ekstra grad af forsigtighed over for de patienter, der får ledsagende antiepileptika, som uafhængigt kan fremkalde hududslæt.

Krampeanfald ved seponering

I overensstemmelse med gængs klinisk praksis skal seponering af Zonisamid "Desitin" hos patienter med epilepsi ske ved gradvis dosisreduktion for at reducere risikoen for anfald i forbindelse med seponering.

Der er utilstrækkelige data vedrørende seponering af ledsagende antiepileptika, efter der er opnået kontrol over anfaldene med Zonisamid "Desitin" i suppleringssituationen, for at nå frem til monoterapi med Zonisamid "Desitin". Seponering af ledsagende antiepileptika skal derfor ske med forsigtighed.

Sulfonamidreaktioner

Zonisamid "Desitin" er et benzisoxazolderivat, som indeholder en sulfonamidgruppe. Alvorlige immunbaserede bivirkninger, som har forbindelse med lægemidler indeholdende en sulfonamidgruppe, omfatter udslæt, allergisk reaktion og alvorlige hæmatologiske sygdomme, inklusive aplastisk anæmi, der i meget sjældne tilfælde kan være fatalt.

Der er rapporteret tilfælde med agranulocytose, trombocytopeni, leukopeni, aplastisk anæmi, pancytopeni og leukocytose. Der findes ikke tilstrækkelig information til at vurdere sammenhængen, hvis der er nogen, mellem dosis og behandlingsvarigheden og disse hændelser.

Akut myopi og sekundært lukket-vinkel glaukom

Et syndrom bestående af akut myopi forbundet med sekundært lukket-vinkel glaukom er blevet rapporteret hos voksne og pædiatriske patienter, der får zonisamid. Symptomerne omfatter akut opstået nedsat synsskarphed og/eller okulære smerter. Oftalmologiske fund kan omfatte myopi, forsnævring af øjets forkammer og okulær hyperæmi (rødme) og øget intraokulært tryk. Dette syndrom kan være forbundet med supraciliær effusion, der fører til anterior forskydning af linsen og iris, med sekundært lukket-vinkel glaukom. Symptomerne kan opstå inden for timer til uger efter behandlingsstart. Behandlingen omfatter seponering af zonisamid, så hurtigt som muligt efter den behandlende læges bedømmelse, og passende foranstaltninger for at nedsætte det intraokulære tryk. Øget intraokulært tryk uanset ætiologi kan, hvis ubehandlet, medføre alvorlige sequelae, herunder permanent synstab. Der bør udvises forsigtighed, når patienter med tidligere øjensygdomme behandles med zonisamid.

Selvmordstanker og -adfærd

Der er blevet rapporteret om selvmordstanker og -adfærd hos patienter, der er blevet behandlet med antiepileptika for forskellige indikationer. En meta-analyse af randomiserede placebo-kontrollerede studier af antiepileptika har også vist en let øget risiko for selvmordstanker og -adfærd. Mekanismen for denne risiko er ikke kendt, og de tilgængelige data udelukker ikke muligheden for en øget risiko ved Zonisamid "Desitin".

Patienterne bør derfor kontrolleres for tegn på selvmordstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienterne (og patienternes omsorgsgivere) skal tilrådes at søge lægelig rådgivning, hvis der skulle opstå tegn på selvmordstanker og -adfærd.

Nyresten

Nogle patienter, især dem som er disponeret for nephrolithiasis, kan have en øget risiko for nyrestensdannelse og dermed forbundne tegn og symptomer såsom nyrekolik og nyre- eller flankesmerter. Nephrolithiasis kan medføre kroniske nyreskader. Risikofaktorer for nephrolithiasis er bl.a. tidligere stendannelse, familieanamnese med nephrolithiasis og hyperkalcuri. Ingen af disse risikofaktorer kan med sikkerhed forudsige stendannelse under behandling med Zonisamid "Desitin". Derudover kan patienter, der tager andre lægemidler associeret med nephrolithiasis, have en øget risiko. Øget væskeindtagelse og urinproduktion kan medvirke til at reducere risikoen for stendannelse, især hos patienter med prædisponerende risikofaktorer.

Metabolisk acidose

Zonisamid "Desitin" behandling er forbundet med hyperkloræmisk, non-aniongap, metabolisk acidose (dvs. nedsat hydrogencarbonat i serum under det normale referenceinterval i fravær af kronisk respiratorisk alkalose). Denne metaboliske acidose er forårsaget af et renalt hydrogencarbonattab på grund af den hæmmende virkning af zonisamid på kulsyreanhydrasen. En sådan elektrolyt-ubalance er blevet observeret i forbindelse med anvendelse af zonisamid i placebo-kontrollerede kliniske studier og i perioden efter markedsføringen. Almindeligvis forekommer zonisamid-induceret metabolisk acidose tidligt i behandlingen, selv om der kan forekomme tilfælde på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen. Faldet i hydrogencarbonat er sædvanligvis lille til moderat (gennemsnitligt ca. 3,5 mEq/l ved døgndoser på 300 mg hos voksne). Patienterne vil sjældent komme ud for større fald. Tilstande eller behandlinger, der prædisponerer til acidose (såsom nyresygdom, alvorlige luftvejssygdomme, status epilepticus, diaré, kirurgi, ketogen diæt eller lægemidler), kan forøge den hydrogencarbonatsænkende virkning af zonisamid.

Risikoen for zonisamid-induceret metabolisk acidose synes at være hyppigere og mere alvorlig hos yngre patienter. Der skal foretages passende vurdering og monitorering af serum-hydrogencarbonat hos patienter, der tager zonisamid, og som har underliggende sygdomme, der vil kunne øge risikoen for acidose, hos patienter, der har øget risiko for skadelige følger af metabolisk acidose, og hos patienter med symptomer, der minder om metabolisk acidose. Hvis der udvikles vedvarende metabolisk acidose, kan det overvejes at reducere dosis eller seponere Zonisamid "Desitin" (ved gradvis dosisreduktion), da der kan udvikles osteopeni.

Hvis det på trods af persisterende acidose besluttes at fortsætte behandlingen med Zonisamid "Desitin", skal alkaliserende behandling overvejes.

Metabolisk acidose kan føre til hyperammoniæmi, som er rapporteret med eller uden encefalopati under zonisamid-behandling. Risikoen for hyperammoniæmi kan være øget hos patienter, der samtidig tager andre lægemidler, som kan forårsage hyperammoniæmi (f.eks. valproat), eller der har en underliggende urinstofcykluslidelse eller reduceret hepatisk mitokondriel aktivitet. Hos patienter, der udvikler uforklarlig letargi eller ændringer i mentaltilstanden under behandling med zonisamid, anbefales det at tage højde for hyperammoniæmisk encefalopati og måle ammoniakniveauer.

Zonisamid "Desitin" skal anvendes med forsigtighed hos voksne patienter, der samtidigt behandles med kulsyreanhydrasehæmmere som f.eks. topiramat eller acetazolamid, da der foreligger utilstrækkelige data til at udelukke en farmakodynamisk interaktion (se også pkt. 4.4 Pædiatrisk population og pkt. 4.5).

Hedeslag

Tilfælde med nedsat svedproduktion og forhøjet legemstemperatur er blevet rapporteret hovedsagelig hos pædiatriske patienter (se den fuldstændige advarsel i pkt. 4.4 Pædiatrisk population). Der skal udvises forsigtighed hos voksne, når Zonisamid "Desitin" ordineres sammen med andre lægemidler, som gør patienterne modtagelige for varmerelaterede sygdomme. Det omfatter kulsyreanhydrasehæmmere og lægemidler med antikolinerg virkning (se også pkt. 4.4 Pædiatrisk population).

Pancreatitis

Hos patienter, der tager Zonisamid "Desitin" og som udvikler kliniske tegn og symptomer på pancreatitis, anbefales det at kontrollere niveauerne af pancreaslipase og amylase. Hvis det er klart, at det drejer sig om pancreatitis uden anden nærliggende årsag, anbefales det at overveje at seponere Zonisamid "Desitin" og påbegynde passende behandling.

Rabdomyolyse

Hos patienter, der tager Zonisamid "Desitin", hvor der udvikles alvorlige muskelsmerter/eller svaghed enten med eller uden feber, anbefales det, at kontrollere markører for muskelskade herunder niveauerne af creatinfosfokinase og aldolase i serum. Hvis de er forhøjet uden anden åbenlys årsag som f.eks. traume eller grand mal-anfald, anbefales det at overveje at seponere Zonisamid "Desitin" og påbegynde passende behandling.

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandling med Zonisamid "Desitin" og i en måned efter seponering (se pkt. 4.6). Zonisamid "Desitin" må ikke bruges hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception, medmindre det er klart nødvendigt, og kun hvis den potentielle fordel anses for at opveje risikoen for fosteret. Kvinder i den fertile alder, der behandles med zonisamid, skal have medicinsk specialistrådgivning. Kvinden skal være fuldt informeret om og forstå Zonisamid "Desitin"s mulige bivirkninger på fosteret, og disse risici bør drøftes med patienten i forhold til fordelene inden behandlingsstart. En graviditetstest bør overvejes før start på behandling med Zonisamid "Desitin" hos en kvinde i den fertile alder.

Kvinder, der planlægger at blive gravide, skal konsultere deres specialister med henblik på genvurdering af behandlingen med Zonisamid "Desitin" og for at overveje andre behandlingsmuligheder før undfangelse og før afbrydelse af kontraception. Kvinder i den fertile alder skal rådes til straks at kontakte sin læge, hvis hun bliver gravid, eller tror hun kan være gravid, mens hun tager Zonisamid "Desitin". Læger, der behandler patienter med Zonisamid "Desitin", skal sikre, at patienterne er grundigt informeret om behovet for brug af passende, sikker kontraception og bør anvende klinisk skøn ved vurderingen af, hvorvidt orale kontraceptiva eller doseringen af bestanddelene i orale kontraceptiva er passende, baseret på den enkelte patients kliniske situation.

Legemsvægt

Zonisamid "Desitin" kan forårsage vægttab. Kosttilskud eller øget fødeindtagelse kan overvejes, hvis patienten taber i vægt eller er undervægtig under behandling med dette lægemiddel. Hvis der opstår et betydeligt uønsket vægttab, bør seponering af Zonisamid "Desitin" overvejes. Vægttab kan være mere alvorligt hos børn (se pkt. 4.4. Pædiatrisk population).

Pædiatrisk population

De advarsler og forsigtighedsregler, der er nævnt herover, gælder også for unge og pædiatriske patienter. De advarsler og forsigtighedsregler, der er nævnt herunder, er mest relevante for pædiatriske og unge patienter.

*Hedeslag og dehydrering*

Forebyggelse af hedeslag og dehydrering hos børn

Zonisamid "Desitin" kan få børn til at svede mindre og blive overophedet. Hvis barnet ikke behandles, kan det medføre hjerneskade og død. Børn er specielt udsatte, navnlig i varmt vejr.

Når barnet tager Zonisamid "Desitin":

* Barnet må ikke få det for varmt, navnlig i varmt vejr
* Barnet skal undgå voldsom fysisk udfoldelse, navnlig i varmt vejr
* Barnet skal drikke rigeligt med koldt vand
* Barnet må ikke tage nogen af følgende lægemidler: kulsyreanhydrasehæmmere (såsom topiramat og acetazolamid) og antikolinergika (såsom clomipramin, hydroxyzin, diphenhydramin, haloperidol, imipramin og oxybutynin).

**HVIS EN AF FØLGENDE SITUATIONER OPSTÅR, SKAL BARNET OMGÅENDE HAVE LÆGEHJÆLP:**

Huden føles meget varm, og barnet sveder ikke eller sveder kun lidt, hvis barnet bliver forvirret, hvis barnet har muskelkramper, eller hvis barnet får hurtig puls eller hurtigt åndedræt.

* Barnet skal flyttes til et køligt sted i skyggen
* Barnets hud skal holdes kølig med vand
* Giv barnet koldt vand at drikke

Tilfælde med nedsat svedproduktion og forhøjet legemstemperatur er blevet rapporteret hovedsagelig hos pædiatriske patienter. Hedeslag, der krævede hospitalsbehandling, blev diagnosticeret i visse tilfælde. Der er rapporteret hedeslag, der krævede hospitalsbehandling og medførte døden. De fleste tilfælde forekom i perioder med varmt vejr. Læger skal drøfte, hvor alvorligt hedeslag kan være, i hvilke situationer det kan forekomme, samt hvilke handlinger der skal træffes i tilfælde af tegn eller symptomer, med patienterne og deres omsorgsgivere. Patienter eller deres omsorgsgivere skal gøres opmærksomme på at opretholde væskebalancen og undgå meget høje temperaturer og anstrengende fysisk udfoldelse, afhængigt af patientens tilstand. Ordinerende læger skal gøre pædiatriske patienter og deres forælder/omsorgsgivere opmærksomme på rådene i indlægssedlen om forebyggelse af hedeslag og overophedning hos børn. Ved tegn og symptomer på dehydrering, nedsat svedtendens eller forhøjet legemstemperatur skal det overvejes at seponere Zonisamid "Desitin".

Zonisamid "Desitin" må ikke bruges til pædiatriske patienter sammen med andre lægemidler, som gør patienterne modtagelige for varmerelaterede sygdomme. Det omfatter kulsyreanhydrasehæmmere og lægemidler med antikolinerg aktivitet.

Legemsvægt

Vægttab, der medfører forringelse af almentilstanden og undladelse af at tage antiepileptika har været forbundet med dødelig udgang (se pkt. 4.8). Zonisamid "Desitin" frarådes til pædiatriske patienter, som er undervægtige (defineret i henhold til WHOs aldersjusterende BMI-kategorier) eller har nedsat appetit.

Hyppigheden af vægttab er ensartet på tværs af alle aldersgrupper (se pkt. 4.8), men i betragtning af hvor alvorligt vægttab kan være hos børn, bør vægten monitoreres hos denne population. Kosttilskud eller øget fødeindtagelse skal overvejes, hvis patienten ikke tager på i vægt i henhold til vækstkurverne. I modsat fald bør Zonisamid "Desitin" seponeres.

Der foreligger kun begrænsede data fra kliniske studier hos patienter med legemsvægt under 20 kg. Børn på 6 år og derover med legemsvægt under 20 kg skal derfor behandles med forsigtighed. Langtidsvirkningen af vægttab på vækst og udvikling hos børn og unge kendes ikke.

Metabolisk acidose

Risikoen for zonisamidinduceret metabolisk acidose synes at være hyppigere og mere alvorlig hos pædiatriske og unge patienter. Passende evaluering og monitorering af serum-hydrogencarbonat skal udføres hos denne population (se hele advarslen i pkt. 4.4 – Metabolisk acidose og pkt. 4.8 vedrørende forekomsten af lav hydrogencarbonat). Langtidsvirkningen af lave hydrogencarbonatniveauer på vækst og udvikling er ukendt.

Zonisamid "Desitin" må ikke bruges hos pædiatriske patienter samtidig med andre kulsyreanhydrasehæmmere såsom topiramat og acetazolamid (se pkt. 4.5).

Nyresten

Nyresten er forekommet hos pædiatriske patienter (se den fuldstændige advarsel i pkt. 4.4 Nyresten). Nogle patienter, især dem som er disponeret for nephrolithiasis, kan have en øget risiko for nyrestensdannelse og dermed forbundne tegn og symptomer såsom nyrekolik og nyre- eller flankesmerter. Nephrolithiasis kan medføre kroniske nyreskader. Risikofaktorer for nephrolithiasis er bl.a. tidligere stendannelse, familieanamnese med nephrolithiasis og hyperkalciuri. Ingen af disse risikofaktorer kan med sikkerhed forudsige stendannelse under behandling med Zonisamid "Desitin".

Øget væskeindtagelse og urinproduktion kan medvirke til at reducere risikoen for stendannelse, især hos patienter med prædisponerende risikofaktorer. Ultralydsskanning af nyrerne skal foretages efter lægens skøn. Zonisamid "Desitin" skal seponeres ved påvisning af nyresten.

Nedsat leverfunktion

Forhøjede lever/galde-tal, såsom ALAT (alaninaminotransferase), ASAT (aspartataminotransferease), GGT (gamma-glutamyltransferase) og bilirubin er forekommet hos pædiatriske og unge patienter uden noget ensartet mønster for forekomsten af værdier over øvre normalgrænse. Ved mistanke om en leverrelateret bivirkning skal leverfunktionen ikke desto mindre evalueres og seponering af Zonisamid "Desitin" overvejes.

Kognition

Kognitiv svækkelse hos patienter med epilepsi har været forbundet med den underliggende patologi og/eller administration af antiepileptika. I et placebokontrolleret studie af zonisamid hos pædiatriske og unge patienter var andelen af patienter med nedsat kognition numerisk større i zonisamidgruppen end i placebogruppen.

Information om hjælpestoffer

Lægemidlet indeholder natriummethylparahydroxy-benzoat og natriumpropylparahydroxy-benzoat, som kan forårsage allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen).

Lægemidlet indeholder svovldioxid (E 220), der i sjældne tilfælde kan medføre alvorlige overfølsomhedsreaktioner og bronkospasmer.

Lægemidlet indeholder glucose og saccharose. Patienter med sjældne arvelige sygdomme med fructoseintolerans, glucose-galactosemalabsorption eller sucrase-isomaltasemangel bør ikke tage dette lægemiddel. Glucose og saccharose kan være skadeligt for tænderne.

Lægemidlet indeholder fructose. Der bør tages højde for den additive effekt af samtidigt administrerede produkter med fructose (eller sorbitol) og indtag af fructose (eller sorbitol) gennem kosten.

Fructose kan beskadige tænderne.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. doseringssprøjte (10 ml), dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Virkning af Zonisamid "Desitin" på CYP-enzymer

*In vitro-*studier med anvendelse af humane levermikrosomer viser ingen eller lille (< 25 %) hæmning af CYP-isozymerne 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4 ved koncentrationer af zonisamid, der er omkring 2 gange eller større end klinisk relevante ubundne serumkoncentrationer. Det forventes derfor ikke, at Zonisamid "Desitin" påvirker farmakokinetikken af andre lægemidler via CYP medierede mekanismer, som det er vist for carbamazepin, phenytoin, ethinylestradiol og desipramin *in vivo*.

Zonisamid "Desitin"s mulighed for at indvirke på andre lægemidler

*Antiepileptika*

Hos epilepsipatienter resulterede steady-state-dosering med Zonisamid "Desitin" ikke i klinisk relevante farmakokinetiske virkninger på carbamazepin, lamotrigin, phenytoin eller natriumvalproat.

*Orale kontraceptiva*

I kliniske studier af raske forsøgspersoner påvirkede steady-state-dosering med Zonisamid "Desitin" ikke serumkoncentrationen af ethinylestradiol eller norethisteron i et kombineret oralt kontraceptivum.

*Kulsyreanhydrasehæmmere*

Zonisamid "Desitin" bør anvendes med forsigtighed hos voksne patienter, der samtidig behandles med kulsyreanhydrasehæmmere såsom topiramat og acetazolamid, da der foreligger utilstrækkelige data til at udelukke en mulig farmakodynamisk interaktion (se pkt. 4.4).

Zonisamid "Desitin" må ikke bruges hos pædiatriske patienter samtidig med andre kulsyreanhydrasehæmmere såsom topiramat og acetazolamid (se pkt. 4.4).

*P-glykoprotein-substrat*

Et *in vitro-*studie viser, at zonisamid er en svag hæmmer af P-glykoprotein (P-gp) (MDR1) med en IC50 på 267 µmol/l, og zonisamid kan i teorien påvirke farmakokinetikken for stoffer, der er P-gp-substrater. Det tilrådes at udvise forsigtighed, når zonisamid-behandling iværksættes eller standses, eller når zonisamid-dosis ændres hos patienter, som også får lægemidler, der er substrater for P-gp (f.eks. digoxin, kinidin).

Mulige lægemiddelinteraktioner, der kan påvirke Zonisamid "Desitin"

I kliniske studier havde samtidig indgift af lamotrigin ingen åbenbar virkning på zonisamids farmakokinetik. Kombinationen af Zonisamid "Desitin" med andre lægemidler, som kan medføre urolithiasis kan øge risikoen for udvikling af nyresten. Samtidig indgift af disse lægemidler bør derfor undgås.

Zonisamid metaboliseres delvist af CYP3A4 (reduktiv nedbrydning) samt også af N-acetyl transferaser og konjugering med glukuronsyre. Stoffer, der kan inducere eller hæmme disse enzymer, kan derfor påvirke zonisamids farmakokinetik:

* Enzyminduktion: Eksponeringen for zonisamid er mindre hos epilepsipatienter, der får CYP3A4-induktorer såsom phenytoin, carbamazepin og phenobarbiton. Det er usandsynligt, at disse virkninger kan have klinisk betydning, når Zonisamid "Desitin" føjes til en eksisterende behandling. Ændringer i zonisamidkoncentrationen kan dog forekomme, hvis samtidig behandling med et CYP3A4-inducerende antiepileptikum eller andre lægemidler seponeres, hvor dosis justeres eller påbegyndes og justering af Zonisamid "Desitin" dosis kan blive nødvendig. Rifampicin er en potent CYP3A4-induktor. Hvis samtidig indgift er nødvendig, skal patienten kontrolleres tæt og Zonisamid "Desitin" dosis og andre CYP3A4-substrater justeres efter behov.
* CYP3A4-hæmning: Baseret på kliniske data synes kendte og ukendte uspecifikke CYP3A4 hæmmere ikke at have klinisk relevant virkning på zonisamids farmakokinetiske eksponeringsparametre. Steady-state-dosering af enten ketoconazol (400 mg dagligt) eller cimetidin (1.200 mg dagligt) havde ingen kliniske relevante virkninger på enkeltdosisfarmakokinetikken for zonisamid givet til raske forsøgspersoner. Ændring af Zonisamid "Desitin" dosis skulle derfor ikke være nødvendig, når det gives samtidigt med kendte CYP3A4 hæmmere.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med Zonisamid "Desitin" og i en måned efter seponeringen.

Zonisamid "Desitin" må ikke bruges hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception, medmindre det er klart nødvendigt, og kun hvis den potentielle fordel anses for at opveje risikoen for fosteret. Kvinder i den fertile alder, der behandles med zonisamid, skal have medicinsk specialistrådgivning. Kvinden skal være fuldt informeret om og forstå Zonisamid "Desitin"s mulige bivirkninger på fosteret, og disse risici bør drøftes med patienten i forhold til fordelene inden behandlingsstart. En graviditetstest bør overvejes før start på behandling med zonisamid hos kvinder i den fertile alder. Kvinder, der planlægger at blive gravide, skal konsultere deres specialister med henblik på genvurdering af behandlingen med zonisamid og for at overveje andre behandlingsmuligheder før undfangelse og før afbrydelse af kontraception.

Som med alle typer antiepileptikum skal pludselig seponering af zonisamid undgås, da dette kan medføre gennembrudsanfald, som vil kunne få alvorlige følger for både moder og barn. Risikoen for medfødt misdannelse øges med faktor 2 til 3 for børn af mødre, der er behandlet med et antiepileptikum. De hyppigst rapporterede er læbespalte, kardiovaskulære misdannelser og neuralrørsdefekt. Behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med en højere risiko for kongenitte misdannelser end ved monoterapi.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Zonisamid "Desitin" til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Hos mennesker er den potentielle risiko for større medfødte misdannelser og neuroudviklingsmæssige forstyrrelser ukendt.

Data fra et registerstudie tyder på en øget andel af spædbørn, der fødes med en lav fødselsvægt, for tidligt eller små i forhold til gestationsalder. Disse forøgelser ligger på omkring 5 % til 8 % for lav fødselsvægt, på omkring 8 % til 10 % for for tidlig fødsel og på omkring 7 % til 12 % for lille størrelse i forhold til gestationsalder, hvor alle tilfælde blev sammenlignet med mødre, der blev behandlet med lamotrigin-monoterapi.

Zonisamid "Desitin" må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt, og kun hvis den potentielle nytte anses for at berettige risikoen for fostret. Hvis Zonisamid "Desitin" ordineres under graviditet, skal patienterne informeres grundigt om den potentielle skade på fosteret, og brugen af minimal effektiv dosis anbefales sammen med omhyggelig kontrol.

Amning

Zonisamid udskilles i human mælk. Koncentrationen i modermælk er den samme som i moderens plasma. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Zonisamid "Desitin" seponeres. På grund af lang retentionstid for zonisamid i organismen bør amning ikke genoptages før en måned efter, at behandlingen med Zonisamid "Desitin" er afsluttet.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om zonisamids virkning på human fertilitet. Dyrestudier har påvist ændringer i fertilitetsparametre (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke udført studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Da nogle patienter kan opleve døsighed eller koncentrationsbesvær især tidligt i behandlingen eller efter dosisøgning, skal patienterne dog rådes til at udvise forsigtighed i forbindelse med aktiviteter, der kræver stor årvågenhed f.eks. bilkørsel eller betjening af maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Zonisamid er givet til 1.200 patienter i kliniske studier, hvoraf mere end 400 fik zomisamid i mindst 1 år. Yderligere er der indhentet omfattende erfaringer siden markedsføringen af zonisamid i Japan i 1989 og i USA i 2000.

Det skal bemærkes, at Zonisamid "Desitin" er et benzisoxazolderivat, som indeholder en sulfonamidgruppe. Alvorlige immunbaserede bivirkninger, som har forbindelse med lægemidler indeholdende en sulfonamidgruppe, omfatter udslæt, allergisk reaktion og alvorlige hæmatologiske sygdomme inklusive aplastisk anæmi, der i meget sjældne tilfælde kan være fatalt (se pkt. 4.4).

De mest almindelige bivirkninger i kontrollerede studier med supplerende behandlinger var døsighed, svimmelhed og anoreksi. De mest almindelige bivirkninger i et randomiseret, kontrolleret studie med monoterapi, der sammenlignede zonisamid med carbamazepin-depotformulering, var nedsat hydrogencarbonat, nedsat appetit og vægttab. Hyppigheden af abnormt lav serum-hydrogencarbonat (en reduktion til under 17 mEq/l eller med over 5 mEq/l) var 3,8 %. Hyppigheden af markant vægttab på 20 % eller mere var 0,7 %.

Skematisk oversigt over bivirkninger

Bivirkninger forbundet med Zonisamid "Desitin" registreret fra kliniske studier og overvågning efter markedsføring er anført i nedenstående tabel. Hyppighederne er ordnet efter følgende skema:

Meget almindelig ≥ 1/10

Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10

Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100

Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000

Meget sjælden < 1/10.000

Ikke kendt kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

**Table 5. Bivirkninger forbundet med zonisamid, som blev set ved supplerende behandling i kliniske studier og overvågning efter markedsføring**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan-**  **klasser**  (MedDRA-  terminologi) | **Meget**  **Almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Meget sjælden** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  |  | Pneumoni  Urinvejsinfektion |  |
| **Blod og lymfesystem** |  | Ekkymose |  | Agranulocytose  Aplastisk anæmi  Leucocytose  Leukopeni  Lymphadenopathi Pancytopeni  Trombocytopeni |
| **Immunsystemet** |  | Overfølsomhed |  | Lægemiddelinduceret overfølsomhedssyndrom  Lægemiddeludslæt med eosinofili og systemiske symptomer |
| **Metabolisme og ernæring** | Anoreksi |  | Hypokaliæmi | Metabolisk acidose  Renal tubulær acidose |
| **Psykiske forstyrrelser** | Agitation  Irritabilitet  Konfusionstilstande  Depression | Affektlabilitet  Angst  Insomni  Psykotisk tilstand | Vrede  Aggression  Selvmordstanker  Selvmordsforsøg | Hallucinationer |
| **Nervesystemet** | Ataksi  Svimmelhed  Hukommelsesbesvær  Døsighed | Bradyfreni  Opmærksomhedsforstyrrelser  Nystagmus  Paræstesi  Taleforstyrrelser  Tremor | Krampeanfald | Amnesi  Koma  Grand mal-anfald  Myasthenisk syndrom  Malignt neuroleptikumsyndrom  Status epilepticus |
| **Øjne** | Dobbeltsyn |  |  | Lukket-vinkel glaukom  Øjensmerter  Myopi  Sløret syn  Nedsat synsskarphed |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  |  | Dyspnø  Aspirationspneumoni  Respirationsforstyrrelser  Pneumonitis af overfølsomhedstypen |
| **Mave-tarmkanalen** |  | Abdominalsmerter  Obstipation  Diarré  Dyspepsi  Kvalme | Opkastning | Pancreatitis |
| **Lever og galdeveje** |  |  | Cholecystitis  Cholelithiasis | Levercelleskade |
| **Hud og subkutane væv** |  | Udslæt  Pruritus  Alopeci |  | Anhidrose  Erythema multiforme  Stevens-Johnsons syndrom  Toksisk epidermal nekrolyse |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |  |  | Rabdomyolyse |
| **Nyrer og urinveje** |  | Nephrolithiasis | Sten i urinvejene | Hydronephrose  Nyresvigt  Abnorm urinsammensætning |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  | Træthed  Influenzalignende sygdom  Pyreksi  Perifert ødem |  |  |
| **Undersøgelser** | Nedsat hydrogencarbonat | Vægttab |  | Øget kreatinkinase i blodet  Øget kreatinin i blodet  Øget carbamid i blodet  Abnorme leverfunktionsprøver |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** |  |  |  | Hedeslag |

Desuden har der været isolerede tilfælde af pludselig uforklarlig død hos epilepsipatienter (SUDEP), der har fået zonisamid.

**Tabel 6. Bivirkninger i et randomiseret, kontrolleret studie med monoterapi, der sammenlignede zonisamid med carbamazepin-depotformulering**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasser**  (MedDRA-terminologi) | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  |  | Urinvejsinfektioner  Pneumoni |
| **Blod og lymfesystem** |  |  | Leukopeni  Trombocytopeni |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Nedsat appetit | Hypokaliæmi |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Agitation  Depression  Insomni  Humørsvingninger  Angst | Konfusion  Akut psykose Aggression  Selvmordstanker  Hallucinationer |
| **Nervesystemet** |  | Ataksi  Svimmelhed  Hukommelsesbesvær  Døsighed  Bradyfreni  Opmærksomhedsforstyrrelser  Paræstesi | Nystagmus  Taleforstyrrelser  Tremor  Krampeanfald |
| **Øjne** |  | Diplopi |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  | Respirationsforstyrrelser |
| **Mave-tarmkanalen** |  | Obstipation  Diarré  Dyspepsi  Kvalme  Opkastning | Abdominalsmerter |
| **Lever og galdeveje** |  |  | Akut cholecystitis |
| **Hud og subkutane væv** |  | Udslæt | Pruritus  Ekkymose |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  | Træthed  Pyreksi  Irritabilitet |  |
| **Undersøgelser** | Nedsat hydrogencarbonat | Vægttab  Forhøjet kreatininkinase i blodet  Forhøjet alaninaminotransferase  Forhøjet aspartataminotransferase | Unormale urinanalyser |

Yderligere information om specielle populationer

*Ældre*

En samlet analyse af sikkerhedsdata for 95 ældre personer har vist en relativt højere rapporteringshyppighed af perifert ødem og pruritus sammenlignet med den voksne population.

Gennemgang af data efter markedsføringen tyder på, at patienter på 65 år og derover har en højere hyppighed end den generelle befolkning af følgende bivirkninger: Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og lægemiddelinduceret overfølsomhedssyndrom (Drug Induced Hypersensitivity Syndrome, DIHS).

*Pædiatrisk population*

Zonisamids bivirkningsprofil hos pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år var i placebo-kontrollerede kliniske studier i overensstemmelse med bivirkningsprofilen hos voksne. Blandt de 465 patienter i den pædiatriske sikkerhedsdatabase (inkl. yderligere 67 patienter fra det kontrollerede kliniske studies forlængelsesfase) var der 7 dødsfald (1,5 %; 14,6/1.000 personår): 2 tilfælde af status epilepticus, hvoraf den ene var forbundet med kraftigt vægttab (10 % i løbet af 3 måneder) hos en undervægtig person og efterfølgende undladelse af at tage medicin, 1 tilfælde af hovedtraume/hæmatom og 4 dødsfald hos patienter med eksisterende svigt i neurologisk funktion af forskellige årsager (2 tilfælde af pneumoni-induceret sepsis/organsvigt, 1 tilfælde af pludselig og uforklarlig død ved epilepsi og 1 hovedtraume). I alt 70,4 % af de pædiatriske patienter, som fik zonisamid i det kontrollerede studie eller dets åbne forlængelse, havde mindst én hydrogencarbonatmåling under 22 mmol/l, som opstod under behandlingen. De lave hydrogencarbonatmålinger varede også længe (median 188 dage). En samlet analyse af sikkerhedsdata for 420 pædiatriske patienter (183 patienter i alderen 6 til 11 år og 237 patienter i alderen 12 til 16 år med en gennemsnitlig eksponeringsvarighed på ca. 12 måneder) har vist en forholdsvis højere indberetningshyppighed af pneumoni, dehydrering, nedsat svedproduktion, unormale leverfunktionsprøver, otitis media, faryngitis, sinuitis og infektion i de øvre luftveje, hoste, epistaxis og rhinitis, abdominalsmerter, opkastning, udslæt og eksem samt feber i forhold til den voksne population (navnlig hos personer under 12 år) og en lav forekomst af amnesi, forhøjet kreatinin, lymfadenopati og trombocytopeni. Vægttab på 10 % eller derover forekom hos 10,7 % (se pkt. 4.4). I nogle tilfælde af vægttab var der en forsinkelse i overgangen til næste Tanner-stadie og i skeletmodningen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der har været tilfælde med utilsigtet og forsætlig overdosering hos voksne og pædiatriske patienter. I nogle tilfælde var overdoseringen asymptomatisk, specielt hvor opkastning og ventrikelskylning skete omgående. I andre tilfælde blev overdoseringen efterfulgt af symptomer som døsighed, kvalme, gastritis, nystagmus, myoklonier, koma, bradycardi, nedsat nyrefunktion, hypotension og respirationsdepression. En meget høj plasmakoncentration på 100,1 μg/ml zonisamid blev registreret ca. 31 timer efter, at en patient tog en overdosis af zonisamid og clonazepam. Patienten blev komatøs og havde respirationsdepression, men kom til bevidsthed fem dage senere og havde ingen følgevirkninger.

*Behandling*

Der findes ingen specifikke antidoter til Zonisamid "Desitin" overdosering. Efter en formodet nylig overdosis kan tømning af maven ved ventrikelskylning eller fremkaldelse af opkastning være indiceret med de sædvanlige forholdsregler til at sikre luftvejen. Almindelig understøttende behandling er indiceret herunder hyppig kontrol af vitale funktioner og tæt observation. Zonisamid har en lang eliminationshalveringstid, så dets virkninger kan være langvarige. Selvom det ikke er undersøgt på formaliseret måde til behandling af overdosering, reducerede hæmodialyse plasmakoncentrationen af zonisamid hos en patient med nedsat nyrefunktion og det kan måske overvejes som behandling af overdosering, hvis det klinisk er indiceret.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, andre antiepileptika, ATC-kode: N03AX15

Zonisamid er et benzisoxazolderivat. Det er et antiepileptikum med en svag kulsyreanhydrasevirkning *in vitro*. Kemisk er det ikke i familie med andre antiepileptika.

Virkningsmekanisme

Zonisamids virkningsmekanisme er ikke fuldt ud klarlagt, men det synes at virke på spændingsfølsomme natrium- og calciumkanaler, hvorved det afbryder synkroniseret neuronfyring, reducerer spredningen af krampeudladninger og afbryder den efterfølgende epileptiske aktivitet. Zonisamid har også en modulerende virkning på GABA-medieret neuronhæmning.

Farmakodynamisk virkning

Zonisamids antikonvulsive virkning er blevet vurderet i forskellige modeller, og hos flere arter med inducerede eller medfødte krampeanfald; zonisamid ser ud til at virke som et bredspektret antiepileptikum i disse modeller. Zonisamid forebygger maksimale elektroshockkramper og begrænser spredningen af anfald, herunder udbredelsen af anfald fra cortex til subkortikale strukturer, og undertrykker aktiviteten i et epileptisk fokus. I modsætning til phenytoin og carbamazepin virker zonisamid imidlertid fortrinsvis på anfald, der udgår fra cortex.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Monoterapi til partielle anfald med eller uden sekundær generalisering*

Virkningen af zonisamid som monoterapi blev klarlagt i en dobbeltblindet, parallelgruppe non inferioritets-sammenligning versus carbamazepin-depotformulering (PR) hos 583 nydiagnosticerede voksne personer med partielle anfald med eller uden sekundært generaliserede tonisk-kloniske kramper. Personerne blev randomiseret til carbamazepin eller zonisamid og fik behandling i op til 24 måneder afhængigt af respons. Personerne blev titreret til den initiale måldosis på 600 mg carbamazepin eller 300 mg zonisamid. Personer, som fik et anfald, blev titreret til den næste måldosis, dvs. 800 mg carbamazepin eller 400 mg zonisamid. Personer, som fik flere anfald, blev titreret til den maksimale måldosis på 1.200 mg carbamazepin eller 500 mg zonisamid. Personer, som ikke havde anfald i 26 uger på et måldosisniveau, fortsatte med denne dosis i endnu 26 uger. De vigtigste resultater fra dette studie vises i denne tabel:

**Tabel 7. Resultater for virkning i monoterapistudie**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Zonisamid** | **Carbamazepin** |  | |
| n (ITT-population)  **Seks måneder uden anfald** | 281 | 300 | Diff | CI95 % |
| 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 anfald i løbet af 3 måneders | 71,7 % | 75,7 % | -4,0 % | -11,7 % ; 3,7 % |
| baselineperioden |  |  |  |  |
| > 4 anfald i løbet af 3 måneders | 52,9 % | 68,9 % | -15,9 % | -37,5 % ; 5,6 % |
| baselineperioden |
| **Tolv måneder uden anfald** |  |  |  |  |
| 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 anfald i løbet af 3 måneders | 57,4 % | 64,7 % | -7,2 % | -15,7 % ; 1,3 % |
| baselineperioden |  |  |  |  |
| > 4 anfald i løbet af 3 måneders | 44,1 % | 48,9 % | -4,8 % | -26,9 % ; 17,4 % |
| baselineperioden |
| **Undertype af anfald (6 måneders anfaldsfri PP-population)** |  |  |  |  |
| Alle partielle | 76,4 % | 86,0 % | -9,6 % | -19,2 % ; 0,0 % |
| Simple partielle | 72,3 % | 75,0 % | -2,7 % | -20,0 % ; 14,7 % |
| Komplekse partielle | 76,9 % | 93,0 % | -16,1 % | -26,3 % ; -5,9 % |
| Alle generaliserede tonisk-kloniske | 78,9 % | 81,6 % | -2,8 % | -11,5 % ; 6,0 % |
| Sekundære tonisk-kloniske | 77,4 % | 80,0 % | -2,6 % | -12,4 % ; 7,1 % |
| Generaliserede tonisk-kloniske | 85,7 % | 92,0 % | -6,3 % | -23,1 % ; 10,5 % |

PP = pr. protokol-population, ITT = Intent To Treat-population

\*Primært endepunkt

*Supplerende terapi til behandling af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne*

Hos voksne er effekten af zonisamid blevet påvist i 4 dobbeltblindede, placebo-kontrollerede studier i perioder på op til 24 uger med dosering enten én eller 2 gange dagligt. Disse studier viser, at den mediane reduktion i partiel krampefrekvens er relateret til zonisamiddosis med vedvarende effekt i doser på 300-500 mg dagligt.

Pædiatrisk population

*Supplerende terapi til behandling af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering hos unge og pædiatriske patienter (6 år og derover)*

Hos pædiatriske patienter (på 6 år og derover) er der vist virkning af zonisamid i et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie, der omfattede 207 personer og havde en behandlingsvarighed på op til 24 uger. Der sås en reduktion på 50 % eller derover i forhold til baseline i frekvensen af krampeanfald i perioden på 12 uger med stabil dosis hos 50 % af de zonisamidbehandlede patienter og hos 31 % af de patienter, som fik placebo.

Særlige sikkerhedsmæssige forhold, der forekom i de pædiatriske studier, var: Nedsat appetit og vægttab, lave hydrogencarbonatniveauer, øget risiko for nyresten og dehydrering. Alle disse bivirkninger og specifikt vægttabet kan have skadelige konsekvenser for vækst og udvikling og kan medføre generel forringelse af helbredstilstanden. Der foreligger dog kun begrænsede data om virkningerne på vækst og udvikling på længere sigt.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Zonisamid absorberes næsten fuldstændigt efter oral indgift og når almindeligvis maksimal serum- eller plasmakoncentration i løbet af 2 til 5 timer efter indgift. First-pass metabolismen menes at være ubetydelig. Den absolutte biotilgængelighed skønnes at være omkring 100 %. Den orale biotilgængelighed påvirkes ikke af fødeindtagelse, selv om den maksimale plasma- og serumkoncentration kan blive forsinket.

Zonisamid AUC- og Cmax-værdierne steg næsten lineært efter en enkelt dosis i et doseringsområde på 100-800 mg én gang dagligt og efter multiple doser i et doseringsområde på 100-400 mg én gang dagligt. Stigningen ved steady-state var en smule større end forventet på basis af doseringen, sandsynligvis på grund af bindingen af zonisamid til erytrocytterne, en binding med mætningskinetik. Steady-state blev opnået i løbet af 13 dage. Akkumulering forekommer i lidt større omfang end forventet i forhold til enkeltdosering.

Fordeling

Zonisamid er bundet 40 - 50 % til menneskelige plasmaproteiner. In vitro studier viser, at dette ikke påvirkes af tilstedeværelsen af forskellige antiepileptika (dvs. phenytoin, phenobarbital, carbamazepin og natriumvalproat). Det åbenbare fordelingsvolumen er omkring 1,1 – 1,7 l/kg hos voksne tydende på, at zonisamid i udstrakt grad fordeles til vævene. Erytrocyt/plasma-forholdet er omkring 15 ved lave koncentrationer og omkring 3 ved højere koncentrationer.

Biotransformation

Zonisamid metaboliseres primært af CYP3A4 via en reduktiv spaltning af benzisoxazolringen i moderstoffet, så der dannes 2-sulphamoylacetylphenol (SMAP) samt også ved N-acetylering. Moderstof og SMAP kan yderligere blive glukuronideret. Metabolitterne, som ikke kunne spores i plasma, er helt uden antikonvulsiv virkning. Der er ingen holdepunkter for, at zonisamid inducerer sin egen metabolisme.

Elimination

Zonisamids tilsyneladende clearance ved ligevægt efter oral indgift er ca. 0,70 l/t og den terminale eliminationshalveringstid er ca. 60 timer, når CYP3A4-induktorer ikke er til stede. Eliminationshalveringstiden var uafhængig af dosis og upåvirket af gentagen indgift. Svingninger i serum- eller plasmakoncentrationer i løbet af et dosisinterval er små (< 30 %). Den vigtigste vej for udskillelse af zonisamidmetabolitter og uomdannet lægemiddel er gennem urinen. Den renale clearance af uomdannet zonisamid er forholdsvis lav (ca. 3,5 ml/min). Omkring 15 - 30 % af dosis elimineres uomdannet.

Linearitet/non-linearitet

Eksponeringen for zonisamid øges med tiden, indtil steady-state nås efter ca. 8 uger. Ved sammenligning af samme dosisniveau synes patienter med højere total legemsvægt at have lavere serumkoncentrationer ved steady-state, men denne virkning synes at være forholdsvis beskeden. Efter justering for virkningerne af legemsvægt synes alder (≥ 12 år) og køn ikke at have nogen virkning på eksponeringen for zonisamid hos epileptiske patienter ved steady-state-dosering. Dosisjustering er ikke nødvendig ved administration sammen med andre antiepileptika, herunder CYP3A4-inducere.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Zonisamid reducerer den gennemsnitlige frekvens af krampeanfald i en periode på 28 dage, og reduktionen er proportional (log-lineær) med gennemsnitskoncentrationen af zonisamid.

Specielle patientgrupper

*Hos patienter med nedsat nyrefunktion* var den renale clearance af enkeltdoser af zonisamid positivt korreleret med creatininclearance. Plasma-AUC for zonisamid blev øget med 35 % hos patienter med creatininclearance <20 ml/min (se også pkt. 4.2).

*Patienter med nedsat leverfunktion:* Zonisamids farmakokinetik hos patienter med nedsat leverfunktion er ikke undersøgt tilstrækkeligt.

*Ældre:* Der blev ikke observeret klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken mellem unge (i alderen 21-40 år) og ældre (65-75 år).

*Børn og unge (5-18 år):* Begrænsede data tyder på, at farmakokinetikken hos børn og unge, som doseres til steady-state med 1, 7 eller 12 mg/kg dagligt i delte doser, er den samme, som blev observeret hos voksne efter korrektion for legemsvægt.

Bioækvivalens

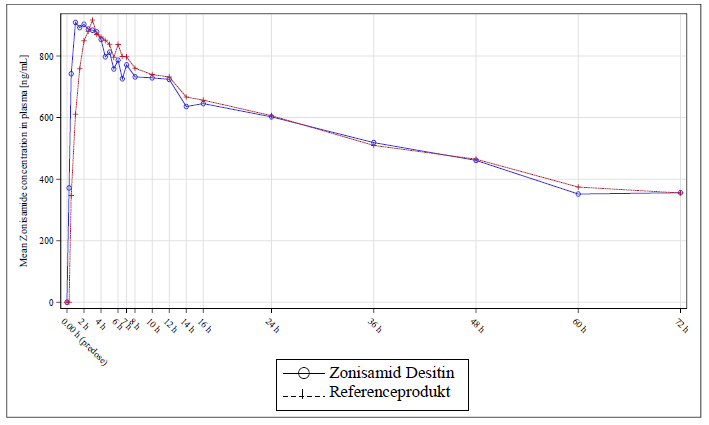
For Zonisamid "Desitin" oral suspension blev der foretaget en bioækvivalensundersøgelse i forhold til referenceproduktet Zonegran hos 23 raske frivillige under fasteforhold. Da dosislinearitet er givet, kan resultaterne oversættes til andre dosisstyrker. Baseret på de farmakokinetiske parametre for zonisamid i plasma efter oral administration, blev bioækvivalens sammenlignet med referenceproduktet påvist (tabel 8).

Plasmakoncentrationens tidsforløb for begge testede produkter var næsten kongruent (figur 1). Med hensyn til den maksimale plasmakoncentration (Cmax) og arealet under kurven (AUC) var Zonisamid "Desitin" bioækvivalent sammenlignet med referenceproduktet. For Cmax var det gennemsnitlige forhold 98,6 % med 90 % konfidensinterval fra 94,5 % til 102,8 %. Det gennemsnitlige forhold for AUC(0-72) var 98,7 % med 90 % konfidensinterval på 96,1 % til 101,4 %.

Tabel 8: Gennemsnitlige værdier af de farmakokinetiske parametre for zonisamid efter orale enkeltdoser på 100 mg Zonisamid "Desitin" sammenlignet med referenceproduktet

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  | Zonisamid "Desitin" 100 mg | Referenceprodukt 100 mg |
| Cmax | ng/mL | 1003,17 | 995,11 |
| tmax | t | 2,00 | 3,25 |
| AUC(0-72) | t ∙ ng/mL | 38964,95 | 39070,99 |

Forklaring: geometrisk gennemsnit for Cmax ogAUC(0-72), median for t max



Figur 1: Tidsforløbet for geometrisk middelværdi for plasmakoncentrationer af zonisamid efter orale enkeltdoser på 100 mg Zonisamid "Desitin" sammenlignet med referenceproduktet

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Fund, der ikke blev iagttaget i kliniske studier, men blev set hos hunde ved lignende eksponeringsniveauer svarende til klinisk anvendelse, var leverskader (forstørrelse, mørkebrun misfarvning, let hepatocytforstørrelse med koncentriske lamellære legemer i cytoplasmaet og cytoplasmatisk vakuolisering) forbundet med øget metabolisme.

Zonisamid var ikke genotoksisk og er ikke karcinogent.

Zonisamid medførte udviklingsabnormiteter hos mus, rotter og hunde og var dødeligt for fosteret hos aber ved zonisamiddosering og plasmakoncentrationer hos moderen svarende til eller lavere end den terapeutiske koncentration hos mennesker, når det blev indgivet i perioden, hvor organerne anlægges.

I et oralt toksicitetsstudie med gentagne doser hos unge rotter ved eksponeringsniveauer svarende til dem, der ses hos pædiatriske patienter ved den maksimalt anbefalede dosis, sås der fald i legemsvægt, ændringer i renal histopatologi og kliniske patologiparametre samt adfærdsændringer. Det blev skønnet, at ændringer i renal histopatologi og kliniske patologiparametre var forbundet med zonisamids kulsyreanhydrasehæmning. Virkningerne på dette dosisniveau var reversible i perioden med bedring. Ved et højere dosisniveau (systemisk eksponering på 2-3 gange i forhold til den terapeutiske eksponering) var de renale histopatologiske virkninger alvorligere og kun delvist reversible. De fleste bivirkninger, der sås hos unge rotter, svarede til dem, der sås i toksicitetsstudier med gentagne zonisamiddoser til voksne rotter, men renale tubulære hyalindråber og forbigående hyperplasi blev kun set hos unge rotter. På dette højere dosisniveau var der hos unge rotter et fald i vækst, indlæring og udviklingsparametre. Disse virkninger blev anset for sandsynligvis at være forbundet med nedsat legemsvægt og kraftigere farmakologiske virkninger af zonisamid ved den maksimalt tolererede dosis.

Hos rotter sås der et fald i antallet af corpora lutea og implantationssteder ved eksponeringsniveauer, der svarer til den maksimale terapeutiske dosis hos mennesker. Der sås uregelmæssige brunstcyklusser og færre levende fostre ved eksponeringsniveauer, der var tre gange højere.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Phosphorsyre 85 %

Xanthangummi

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat

Dikaliumphosphat

Docusatnatrium

Sucralose

Natriummethylparahydroxy-benzoat (E219)

Natriumpropylparahydroxy-benzoat (E217)

Jordbærsmag (indeholder spor af natrium)

Sødmemodulatorsmag (indeholder spor af fructose, glucose, saccharose, svovldioxid [E220] og natrium)

Maskeringssmag (indeholder spor af natrium)

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

Efter første åbning: 3 måneder

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

1 ravfarvet glasflaske (type III) med 250 ml suspension og et hvidt børnesikret låg (polypropylen) i en pakning, som også indeholder en 10 ml doseringssprøjte, gradueret for hver 0,25 ml (polyethylen, polypropylen) og en polyethylenadapter til doseringssprøjten.

2 ravfarvede glasflasker (type III) med 250 ml suspension og et hvidt børnesikret låg (polypropylen) hver i en pakning, som også indeholder en 10 ml doseringssprøjte, gradueret for hver 0,25 ml (polyethylen, polypropylen) og en polyethylenadapter til doseringssprøjten.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

D-22335 Hamburg

Tyskland

**Repræsentant**

Desitin Pharma A/S

Automatikvej 1, 4.

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

71624

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

12. december 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-