

 25. januar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Zonisamide "Teva", hårde kapsler**

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

29714

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zonisamide "Teva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 25 mg: Hver hård kapsel indeholder 25 mg zonisamid.

 50 mg: Hver hård kapsel indeholder 50 mg zonisamid.

 100 mg: Hver hård kapsel indeholder 100 mg zonisamid.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Hårde kapsler

 25 mg

 Hård gelatinekapsel størrelse 4, ca. 14 mm × 5 mm, med hvid top og hvid underdel, hvorpå der er trykt ”25”, fyldt med hvidt til råhvidt granulat.

 50 mg

 Hård gelatinekapsel størrelse 3, ca. 16 mm × 6 mm, med grå top og hvid underdel, hvorpå der er trykt ”50”, fyldt med hvidt til råhvidt granulat.

 100 mg

 Hård gelatinekapsel størrelse 1, ca. 19 mm × 7 mm, med orange top og hvid underdel, hvorpå der er trykt ”100”, fyldt med hvidt til råhvidt granulat.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Zonisamide "Teva" er indiceret til:

* 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

 *Dosisøgning og vedligeholdelsesdosis*

 Zonisamide "Teva" kan tages som monoterapi eller lægges til eksisterende behandling hos voksne. Dosis skal titreres på basis af klinisk virkning. Anbefalinger af dosisøgning og vedligeholdelsesdoser kan ses i tabel 1. Nogle patienter, især de, der ikke tager CYP3A4-inducerende stoffer, kan respondere på lavere doser.

 *Seponering*

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

 Tabel 1. Voksne – anbefalinger af dosisøgning og vedligeholdelsesbehandling

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Behandlingsprogram** | **Titreringsfase** | **Sædvanlig vedligeholdelsesdosis** |
| **Monoterapi** – Nydiagnosticerede voksne patienter | **Uge 1+2** | **Uge 3+4** | **Uge 5+6**  | 300 mg daglig (en gang daglig). Hvis der er behov for en højere dosis: Dosis øges med 100 mg i intervaller på 2 uger op til maksimalt 500 mg. |
| 100 mg/dag (en gang daglig) | 200 mg/dag(en gang daglig)    | 300 mg/dag (en gang daglig)    |
| **Supplerende behandling**- med CYP3A4-inducerende stoffer (se pkt. 4.5) | **Uge 1** | **Uge 2** | **Uge 3-5** | 300-500 mg daglig (en gang daglig eller fordelt på 2 doser).  |
| 50 mg/dag (fordelt på 2 doser)  | 100 mg /dag (fordelt på 2 doser) | Dosis øges med 100 mg i ugentlige intervaller |
| - uden CYP3A4-inducerende stoffer; eller ved nedsat nyre- eller leverfunktion  | **Uge 1+2** | **Uge 3+4** | **Uge 5-10** | 300-500 mg daglig (en gang daglig eller fordelt på 2 doser).Nogle patienter kan respondere på lavere doser. |
| 50 mg/dag (fordelt på 2 doser)  | 100 mg/dag (fordelt på 2 doser)   | Dosis øges med 100 mg i intervaller på 2 uger |

 **Generelle dosisanbefalinger for Zonisamide "Teva" hos særlige patientpopulationer**

 Pædiatrisk population (på 6 år og derover)

 *Dosisøgning og vedligeholdelsesdosis*

Zonisamide "Teva" skal lægges til eksisterende behandling hos pædiatriske patienter i alderen 6 år og derover. Dosis skal titreres på basis af klinisk virkning. Anbefalinger af dosisøgning og vedligeholdelsesdosis kan ses i tabel 2. Nogle patienter, især de, der ikke tager CYP3A4-inducerende stoffer, kan respondere på lavere doser.

Læger skal gøre pædiatriske patienter og deres forældre/omsorgsgivere opmærksom på patientadvarslen i indlægssedlen) om forebyggelse af hedeslag (se pkt. 4.4 ”Pædiatrisk population”).

Tabel 2. Pædiatrisk population (6 år og derover) – anbefalet dosisøgning og vedligeholdelsesbehandling

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Behandlingsprogram** | **Titreringsfase** | **Sædvanlig vedligeholdelsesdosis** |
| **Supplerende behandling** - med CYP3A4-inducerende stoffer (se pkt. 4.5) | **Uge 1** | **Uge 2-8** | **Patienter, der vejer****20-55 kga** | **Patienter, der vejer > 55 kg** |
| 1 mg/kg/dag (en gang daglig)  | Dosis øges med 1 mg/kg i **ugentlige intervaller**  | 6-8 mg/kg/dag(en gang daglig) | 300-500 mg/dag(en gang daglig) |
| - uden CYP3A4-inducerende stoffer  | **Uge 1+2** | **Uge ≥ 3** | 6-8 mg/kg/dag(en gang daglig) | 300-500 mg/dag(en gang daglig) |
| 1 mg/kg/dag(en gang daglig) | Dosis øges med 1 mg/kg i **intervaller på 2 uger**  |

a Bemærk: For at sikre vedligeholdelse af en terapeutisk dosis skal barnets vægt monitoreres og dosis revidere efter vægtændringer op til en vægt på 55 kg. Dosisprogrammet er 6-8 mg/kg/dag op til en dosis på maksimalt 500 mg/dag.

Zonisamide "Teva"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 af patienter med en legemsvægt på under 20 kg. Derfor skal børn i alderen 6 år og derover og med en legemsvægt på under 20 kg behandles med forsigtighed.

Det er ikke altid muligt at opnå den beregnede dosis præcist med de kommercielt tilgængelige kapselstyrker af Zonisamide "Teva". I disse tilfælde anbefales det derfor, at den totale dosis Zonisamide "Teva" rundes op eller ned til den nærmest tilgængelige dosis, der kan opnås med de kommercielt tilgængelige kapselstyrker af Zonisamide "Teva" (25 mg, 50 mg og 100 mg)

*Seponering*

Når behandling med Zonisamide "Teva" skal seponeres, bør det ske gradvist (se pkt. 4.4). I kliniske studier med pædiatriske patienter blev nedtitrering gennemført med dosisreduktioner i ugentlige intervaller på ca. 2 mg/kg (dvs. i overensstemmelse med planen i tabel 3).

Tabel 3. Pædiatrisk population (6 år og derover) – anbefalet nedtitreringsplan

|  |  |
| --- | --- |
| **Vægt** | **Nedsæt med ugentlige intervaller i trin af:** |
| 20-28 kg  | 25 til 50 mg/dag\*  |
| 29-41 kg  | 50 til 75 mg/dag\*  |
| 42-55 kg  | 100 mg/dag\*  |
| >55 kg  | 100 mg/dag\*  |

\* Bemærk: Alle doser er en gang daglig.

Ældre

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

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 Zonisamide "Teva" kan være påkrævet. Da zonisamid og dets metabolitter udskilles renalt, bør det seponeres hos patienter, som udvikler akut nyreinsufficiens, eller hvor der observeres en klinisk betydningsfuld vedvarende stigning i serumkreatinin.

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

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 Zonisamide "Teva".

**Administration**

Zonisamide "Teva" hårde kapsler er til oral anvendelse.

Virkning af fødeindtag

Zonisamide "Teva" kan indtages sammen med eller uden mad (se pkt. 5.2).

**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 alvorligt udslæt i forbindelse med zonisamid-behandling, herunder tilfælde af Stevens-Johnson's syndrom.** |

Seponering af Zonisamide "Teva" bør overvejes hos patienter, som udvikler et i øvrigt uforklarligt udslæt. Alle patienter, som udvikler et udslæt, mens de tager Zonisamide "Teva", skal kontrolleres grundigt med en 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 Zonisamide "Teva" 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, når der er opnået kontrol over anfaldene med Zonisamide "Teva" i suppleringssituationen, for at opnå monoterapi med Zonisamide "Teva". Seponering af ledsagende antiepileptika skal derfor ske med forsigtighed.

Sulfonamidreaktioner

Zonisamide "Teva" 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, herunder 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, om 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.

Suicidale tanker og adfærd

Der er blevet rapporteret om suicidale tanker og adfærd hos patienter, der er blevet behandlet med antiepileptika for forskellige indikationer. En metaanalyse af randomiserede placebokontrollerede studier af antiepileptika har også vist en lidt øget risiko for suicidale tanker og adfærd. Mekanismen for denne risiko er ikke kendt, og de tilgængelige data udelukker ikke muligheden for en øget risiko ved zonisamid.

Patienterne bør derfor monitoreres for tegn på suicidale tanker og adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienterne (og patienternes behandlere) skal tilrådes at søge lægelig rådgivning, hvis der skulle opstå tegn på suicidale tanker og adfærd.

Nyresten

Nogle patienter, især dem som er disponeret for nephrolithiasis, kan have øget risiko for nyrestensdannelse og dermed forbundne tegn og symptomer såsom nyrekolik eller 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. 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-behandling er forbundet med hyperkloræmisk, non-anion gap, metabolisk acidose (dvs. nedsat hydrogencarbonat 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 elektrolytubalance er blevet observeret i forbindelse med anvendelse af zonisamid i placebokontrollerede 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, diarré, kirurgi, ketogen diæt eller lægemidler), kan additivt 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 Zonisamide "Teva" (ved gradvis dosisreduktion eller reduktion af en terapeutisk dosis), da der kan udvikles osteopeni.

Hvis det på trods af persisterende acidose besluttes at fortsætte behandlingen med Zonisamide "Teva", 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.

Zonisamide "Teva" skal anvendes med forsigtighed hos voksne patienter, der samtidig 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 Zonisamide "Teva" ordineres sammen med andre lægemidler, som gør patienterne modtagelige for varmerelaterede sygdomme. Disse omfatter kulsyreanhydrasehæmmere og lægemidler med antikolinerg aktivitet (se også pkt. 4.4 ”Pædiatrisk population”).

Pancreatitis

Hos patienter, der tager Zonisamide "Teva", og som udvikler kliniske tegn og symptomer på pancreatitis, anbefales det at monitorere pancreaslipase og amylase.

Hvis det er klart, at det drejer sig om pancreatitis uden anden nærliggende årsag, anbefales det at overveje at seponere Zonisamide "Teva" og påbegynde passende behandling.

Rhabdomyolyse

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

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandling med Zonisamide "Teva" og i en måned efter seponering (se pkt. 4.6). Zonisamide ”Teva” må ikke bruges af 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 Zonisamide ”Teva”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 Zonisamide Teva hos en kvinde i den fertile alder. Kvinder, der planlægger at blive gravide, skal konsultere deres specialister med henblik på genvurdering af behandlingen med Zonisamide ”Teva” 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 Zonisamide Teva. Læger, der behandler patienter med Zonisamide "Teva", skal sikre, at patienter 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

Zonisamide "Teva" 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 Zonisamide "Teva" overvejes. Vægttab kan være mere alvorligt hos børn (se pkt. 4.4. ”Pædiatrisk population”).

Pædiatrisk population

De advarsler og sikkerhedsforskrifter, der er nævnt herover, gælder også for unge og børn. De advarsler og sikkerhedsforskrifter, der er nævnt herunder, er mere relevante for børn og unge.

*Hedeslag og dehydrering*

|  |
| --- |
| Forebyggelse af overophedning og dehydrering hos børn Zonisamide "Teva" kan få børn til at svede mindre og overophede, og hvis barnet ikke behandles kan det medføre hjerneskade og dødsfald. Børn er i størst risiko for dette, navnligt i varmt vejr. Når et barn tager Zonisamide "Teva": * Barnet skal have det køligt, navnligt i varmt vejr.
* Barnet skal undgå voldsom fysisk udfoldelse, navnligt i varmt vejr.
* Barnet skal drikke masser af 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 HAVE OMGÅENDE LÆGEHJÆLP:** Huden føles meget varm, og barnet sveder ikke eller sveder kun lidt, barnet bliver forvirret, barnet har muskelkramper, eller 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, hovedsageligt hos pædiatriske patienter. Hedeslag, der krævede hospitalsbehandling, blev diagnosticeret i visse tilfælde. Der er rapporteret hedeslag, der krævede hospitalsbehandling og medførte dødsfald. De fleste tilfælde forekom i perioder med varmt vejr. Læger skal sammen med patienter og deres omsorgsgivere drøfte, hvor alvorligt hedeslag kan være, situationer, hvor det kan forekomme, samt hvilke handlinger der skal foretages i tilfælde af tegn eller symptomer. Patienter eller deres omsorgsgivere skal gøres opmærksom på at opretholde væskebalancen og undgå udsættelse for meget høje temperaturer og anstrengende fysisk udfoldelse, afhængigt af patientens tilstand. Ordinerende læger skal gøre pædiatriske patienter og deres forældre/omsorgsgivere opmærksomme på rådene i indlægssedlen om forebyggelse af hedeslag og overophedning hos børn. Ved tegn eller symptomer på dehydrering, oligohydrose eller forhøjet legemstemperatur skal det overvejes at seponere Zonisamide "Teva".

Zonisamide "Teva" må ikke bruges som samtidig medicin til pædiatriske patienter sammen med andre lægemidler, som gør patienterne modtagelige for varmerelaterede sygdomme. Disse omfatter kulsyreanhydrasehæmmere og antikolinergika.

*Legemsvægt*

Vægttab, der medfører forringelse af almentilstanden og undladelse af at tage antiepileptika har været forbundet med fatalt udfald (se pkt. 4.8). Zonisamide "Teva" frarådes til pædiatriske patienter, som er undervægtige (definition i henhold til WHO’s aldersjusterende BMI-kategorier) eller har nedsat appetit.

Forekomsten af nedsat legemsvægt er ensartet på tværs af alle aldersgrupper (se pkt. 4.8). Vægten bør dog monitoreres i denne population i betragtning af, hvor alvorligt vægttab hos børn kan være. Kosttilskud eller øget fødeindtagelse skal overvejes, hvis patienten ikke tager på i vægt i henhold til vækstkurverne. I modsat fald skal Zonisamide "Teva" seponeres.

Der foreligger kun begrænsede data fra kliniske studier af patienter med en legemsvægt på mindre end 20 kg. Børn på 6 år og derover med en legemsvægt på under 20 kg skal derfor behandles med forsigtighed. Langtidsvirkningen af vægttab hos pædiatriske patienter på vækst og udvikling 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 serumniveauet af hydrogencarbonat skal udføres hos denne population (se den fuldstændige advarsel i pkt. 4.4: ”Metabolisk acidose” og pkt. 4.8 vedrørende forekomsten af lavt hydrogencarbonat). Lave hydrogencarbonatniveauers langtidsvirkning på vækst og udvikling er ukendt.

Zonisamide "Teva" må ikke bruges som lægemiddel til 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 eller 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.

Øget væskeindtagelse og urinproduktion kan reducere risikoen for stendannelse, navnlig hos personer med disponerende risikofaktorer. Ultralyd af nyrerne skal foretages efter lægens skøn. Zonisamide "Teva" skal seponeres ved påvisning af nyresten.

*Nedsat leverfunktion*

Forhøjede levertal såsom ALAT (alaninaminotransferase), ASAT (aspartataminotransferease), GGT (gammaglutamyltransferase) og bilirubin er forekommet hos pædiatriske og unge patienter uden noget ensartet mønster i observationerne af værdierne over den øvre normalgrænse. Ved mistanke om en leverhændelse skal leverfunktionen ikke desto mindre evalueres, og seponering af Zonisamide "Teva" skal overvejes.

*Kognition*

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

Hjælpestoffer

*Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

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

 Virkning af Zonisamide "Teva" på cytokrom P450-enzymer

 *In vitro*-studier med anvendelse af humane levermikrosomer viser ingen eller lille (<25 %) hæmning af cytokrom P450-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 Zonisamide "Teva" påvirker farmakokinetikken af andre lægemidler via cytokrom P450-medierede mekanismer, som det er vist for carbamazepin, phenytoin, ethinylestradiol og desipramin *in vivo*.

 Zonisamide "Teva"s mulige påvirkning af andre lægemidler

*Antiepileptika*

Hos epilepsipatienter resulterede ligevægtsdosering med Zonisamide "Teva" ikke i klinisk relevante farmakokinetiske virkninger på carbamazepin, lamotrigin, phenytoin eller natriumvalproat.

*Orale kontraceptiva*

 I kliniske studier af raske forsøgspersoner påvirkede ligevægtsdosering med Zonisamide "Teva" ikke serumkoncentrationen af ethinylestradiol eller norethisteron i et kombineret oralt kontraceptivum.

*Kulsyreanhydrasehæmmere*

Zonisamide "Teva" 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).

 Zonisamide "Teva" må ikke bruges som lægemiddel til pædiatriske patienter samtidig med andre kulsyreanhydrasehæmmere, såsom topiramat og acetazolamid (se pkt. 4.4 ”Pædiatrisk population”).

*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 substrat for P-gp (f.eks. digoxin, quinidin).

Mulige lægemiddelinteraktioner, der kan påvirke Zonisamide "Teva"

I kliniske studier havde samtidig indgift af lamotrigin ingen åbenbar virkning på zonisamids farmakokinetik. Kombinationen af Zonisamide "Teva" 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 glukoronsyre. Stoffer, der kan inducere eller hæmme disse enzymer, kan derfor påvirke zonisamids farmakokinetik:

* Enzyminduktion: Eksponeringen for zonisamid er lavere hos epilepsipatienter, der får CYP3A4-inducerende stoffer såsom phenytoin, carbamazepin og phenobarbital. Det er usandsynligt, at disse virkninger kan have klinisk betydning, når Zonisamide "Teva" føjes til en eksisterende behandling. Ændringer i zonisamidkoncentrationen kan dog forekomme, hvis samtidig behandling med et CYP3A4-inducerende antiepileptikum eller andre lægemidler seponeres, hvis dosis justeres eller påbegyndes, og justering af Zonisamide "Teva"-dosis kan blive nødvendig. Rifampicin er et potent CYP3A4-inducerende stof. Hvis samtidig indgift er nødvendig, skal patienten monitoreres tæt og Zonisamide "Teva"-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 daglig) eller cimetidin (1200 mg daglig) havde ingen kliniske relevante virkninger på enkeltdosisfarmakokinetikken for zonisamid givet til raske forsøgspersoner. Ændring af Zonisamide "Teva"-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 Zonisamide "Teva" og i en måned efter seponeringen.

Zonisamide "Teva" må ikke anvendes hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception, medmindre det er klart nødvendigt, og kun hvis den potentielle nytte anses for at berettige risikoen for fostret.

Der bør gives medicinsk specialistrådgivning til kvinder i behandling med zonisamid, der er i den fertile alder. Kvinden skal være fuldt informeret om og forstå Zonesamide ”Teva”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 defekt øges med en faktor 2 til 3 for børn af mødre, der er behandlet med et antiepileptikum. De hyppigst rapporterede er læbespalte, kardiovaskulære misdannelser og defekt af neuralrøret. Behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med en højere risiko for kongenitte misdannelser end ved monoterapi.

Graviditet

Data for anvendelse af Zonisamide "Teva" til gravide er utilstrækkelige. 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 (LBW), for tidligt eller små i forhold til gestationsalder (SGA). Disse forøgelser ligger på omkring 5 % til 8 % for LBW, på omkring 8 % til 10 % for for tidlig fødsel og på omkring 7 % til 12 % for lille størrelse i forhold til SGA, hvor alle tilfælde blev sammenlignet med mødre, der blev behandlet med lamotrigin-monoterapi.

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

Amning

Zonisamid udskilles i modermælk. Koncentrationen i modermælk er den samme som i moderens plasma. Der bør træffes beslutning om, hvorvidt amningen skal ophøre, eller man skal ophøre med/afstå fra behandling med Zonisamide "Teva". På grund af lang retentionstid for zonisamid i organismen bør amning ikke genoptages før en måned efter, at behandlingen med Zonisamide "Teva" er afsluttet.

Fertilitet

 Der foreligger ingen kliniske data om zonisamids virkning på menneskets 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 flere end 1.200 patienter i kliniske studier, hvoraf flere end 400 fik zonisamid i mindst 1 år. Yderligere er der indhentet omfattende erfaringer efter markedsføringen af zonisamid i Japan fra 1989 og i USA fra 2000.

 Det skal bemærkes, at Zonisamide "Teva" 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 herunder aplastisk anæmi, der i meget sjældne tilfælde kan være fatalt (se pkt. 4.4).

De hyppigste bivirkninger i kontrollerede studier med supplerende behandlinger var døsighed, svimmelhed og anoreksi. De hyppigste 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 %.

Oversigt over bivirkninger

Bivirkninger forbundet med zonisamid registreret fra kliniske studier og overvågning efter markedsføring er anført i nedenstående tabel. Hyppighederne er inddelt således:

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.

 Tabel 4. Bivirkninger forbundet med zonisamid, som blev set ved supplerende behandling i kliniske studier og overvågning efter markedsføring

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan-klasse**(MedDRA- terminologi) | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Meget sjælden** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |   |   | PneumoniUrinvejsinfektion |   |
| **Blod og lymfesystem** |   | Ekkymose  |   | Agranulocytose Aplastisk anæmi Leucocytose Leukopeni Lymphadenopathi Pancytopeni Trombocytopeni  |
| **Immunsystemet** |   | Overfølsomhed  |   | Lægemiddelindu-ceret overfølsom-hedssyndrom, Lægemiddel-udslæt med eosinofili og systemiske symptomer  |
| **Metabolisme og ernæring** | Anoreksi |   | Hypokaliæmi | Metabolisk acidose Renal tubulær acidose  |
| **Psykiske forstyrrelser** | Agitation Irritabilitet Konfusions-tilstande Depression  | Affektlabilitet Angst Insomni Psykotisk tilstand  | Vrede Aggression Suicidaltanker Selvmordsforsøg  | Hallucinationer  |
| **Nervesystemet** | Ataksi Svimmelhed Hukommelses-besvær Døsighed  | Bradyfreni Forstyrrelse af opmærksomhed Nystagmus Paræstesi Taleforstyrrelser Tremor  | Krampeanfald  | Amnesi Koma Grand mal-anfald Myasthenisk syndrom Malignt neuroleptikum-syndrom Status epilepticus  |
| **Øjne** | Diplopi |   |   | Lukket-vinkel glaukom Øjensmerter Myopi Sløret syn Nedsat synsskarphed   |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |   |   |   | Dyspnø Aspirations-pneumoni Respirations-problemer Pneumonitis af overfølsomheds-typen  |
| **Mave-tarm-kanalen** |   | Abdominale smerter Obstipation Diarré Dyspepsi Kvalme  | Opkastning  | Pancreatitis  |
| **Lever og galdeveje** |   |   | Cholecystitis Cholelithiasis  | Levercelleskade  |
| **Hud og subkutane væv** |   | Udslæt Pruritus Alopeci  |   | Anhidrose Erythema multiforme Stevens-Johnson's syndrom Toksisk epidermal nekrolyse  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |   |   |   | Rhabdomyolyse  |
| **Nyrer og urinveje** |   | Nephrolithiasis  | Sten i urinvejene  | Hydronephrose Nyresvigt Abnorm urin-sammensætning  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet** |   | Træthed Influenzalignende sygdom Feber Perifert ødem  |   |   |
| **Undersøgelser** | Nedsat hydrogen-carbonat  | Vægttab  |   | Øget kreatinkinase i blodet Øget kreatinin i blodet Øget carbamid i blodet Abnorme leverfunktions-prøver  |
| **Traumer, forgiftninger og behandlings-komplikationer** |   |   |   | Hedeslag  |

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

 Tabel 5. Bivirkninger i et randomiseret, kontrolleret studie med monoterapi, der sammenlignede zonisamid med carbamazepin-depotformulering

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse**(MedDRA-terminologi†) | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |   |   | UrinvejsinfektionerPneumoni  |
| **Blod og lymfesystem** |   |   | Leukopeni Trombocytopeni  |
| **Metabolisme og ernæring** |   | Nedsat appetit  | Hypokaliæmi |
| **Psykiske forstyrrelser** |   | Agitation Depression Insomni HumørsvingningerAngst | Konfusion Akut psykose Aggression Suicidale tanker Hallucinationer  |
| **Nervesystemet** |   | Ataksi Svimmelhed Hukommelsesbesvær Døsighed Bradyfreni Opmærksomhedsfor-styrrelser Paræstesi  | Nystagmus Talebesvær Tremor Krampeanfald  |
| **Øjne** |  | Diplopi  |   |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |   |   | Respirationsforstyrrel-ser  |
| **Mave-tarm-kanalen** |   | Obstipation Diarré Dyspepsi Kvalme Opkastning  | Abdominale smerter |
| **Lever og galdeveje** |   |   | Akut cholecystitis  |
| **Hud og subkutane væv** |   | Udslæt | Pruritus Ekkymose  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |   | Træthed Pyreksi Irritabilitet  |   |
| **Undersøgelser** | Nedsat hydrogen-carbonat  | Vægttab Forhøjet kreatininkinase i blodet Forhøjet alaninaminotransferase Forhøjet aspartataminotransfe-rase  | Unormale urinanalyser  |

† MedDRA version 13.1

Yderligere information om særlige populationer

*Ældre*

En pooled 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 konsistente i forhold til de voksnes. Blandt de 465 patienter i den pædiatriske sikkerhedsdatabase (herunder yderligere 67 patienter fra det kontrollerede kliniske studies extensionsfase) var der 7 dødsfald (1,5 %; 14,6/1000 personår): 2 tilfælde af status epilepticus, hvoraf det ene var forbundet med kraftigt vægttab (10 % i løbet af 3 måneder) hos en undervægtig person og efterfølgende undladelse af at tage medicin, et tilfælde af hovedtraume/hæmatom og 4 dødsfald hos patienter med eksisterende funktionelt neurologisk deficit på grund af forskellige årsager (2 tilfælde af pneumoni-induceret sepsis/organsvigt, et pludselig og uventet død ved epilepsi og 1 hovedtraume). I alt 70,4 % af de pædiatriske patienter, som fik zonisamid i det kontrollerede studie eller dets open-label forlængelse, havde mindst en hydrogencarbonatmåling under 22 mmol/l, der er opstået under behandlingen. De lave hydrogencarbonatmålinger varede også længe (median 188 dage).

En pooled 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, pharyngitis, sinuitis og infektion i de øvre luftveje, hoste, epistakse og rhinitis, abdominalsmerter, opkastning, udslæt og eksem samt feber i forhold til den voksne population (navnlig hos patienter under 12 år) og en lav forekomst af amnesi, forhøjet kreatinin, lymfadenopati og trombocytopeni**.** Forekomsten af et fald i legemsvægten på 10 % eller derover var 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, bradykardi, 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 specifik antidot til overdosering af Zonisamide "Teva". Efter en formodet nylig overdosis kan tømning af maven ved ventrikelskylning eller fremkaldelse af opkastning være indiceret med de sædvanlige forholdsregler til at sikre luftvejene. 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 klassifikaiton: Antiepileptika, andre antiepileptika. ATC-kode: N 03 AX 15.

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 og dermed reducerer spredningen af krampeudladninger og afbryder efterfølgende epileptisk aktivitet. Zonisamid har også en modulerende virkning på GABA-medieret neuronhæmning.

Farmakodynamisk virkning

Zonisamids antikonvulsive virkning er blevet vurderet i forskellige modeller, hos flere arter med inducerede eller medfødte krampeanfald, og zonisamid ser ud til at virke som et bredspektret antiepileptikum i disse modeller. Zonisamid forebygger maksimale elektrocokkramper og begrænser spredningen af anfald, herunder udbredelsen af anfald fra cortex til subkortikale strukturer, og undertrykker epileptogen fokusaktivitet. 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-inferioritetssammenligning versuscarbamazepin-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 1200 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 6. Resultater for virkning i monoterapistudie 310

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|   | **Zonisamid** | **Carbamazepin** |  |
| n (ITT-population)  | 281 | 300 | Diff | CI95 % |
| **Seks måneder uden anfald** |
| 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-baselineperioden | 71,7 % | 75,7 % | -4,0 % | -11,7 % ; 3,7 % |
|  > 4 anfald i løbet af 3-måneders-baselineperioden | 52,9 % | 68,9 % | -15,9 % | -37,5 % ; 5,6 % |
| **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-baselineperioden | 57,4 % | 64,7 % | -7,2 % | -15,7 % ; 1,3 % |
|  > 4 anfald i løbet af 3-måneders-baselineperioden | 44,1 % | 48,9 % | -4,8 % | -26,9 % ; 17,4 % |
| **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-kliniske | 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 en eller to gange daglig. Disse studier viser, at den mediane reduktion i partiel krampefrekvens er relateret til zonisamid-dosis med vedvarende effekt i doser på 300-500 mg daglig.

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 (6 år og derover) er der påvist virkning med zonisamid i et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie, der omfattede 207 personer og 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 virkninger og specifikt vægttab kan have skadelige konsekvenser for vækst og udvikling og kan medføre generel forringelse af helbredstilstanden. Der foreligger 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 negligeabel. 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 en gang daglig og efter multiple doser i et doseringsområde på 100-400 mg en gang daglig. Stigningen ved ligevægt var en smule større end forventet på basis af doseringen, sandsynligvis på grund af den mættelige binding af zonisamid til erytrocytterne. 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-ratio 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 glukoronideret. Metabolitterne, som ikke kunne spores i plasma, er helt uden antikonvulsiv virkning. Der er ingen evidens for, at zonisamid inducerer sin egen metabolisme.

Elimination

 Zonisamids tilsyneladende clearance ved steady state efter oral indgift er ca. 0,70 l/t, og den terminale eliminationshalveringstid er ca. 60 timer, når CYP3A4-inducerende stoffer 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

Eksponering af zonisamid øges med tiden, indtil steady state opnås efter ca. 8 uger. Ved sammenligning af samme dosisniveau synes patienter med højere samlet legemsvægt at have lavere serumkoncentrationer ved steady state, men denne virkning synes at være forholdsvis beskeden. Alder (≥ 12 år) og køn, efter justering for virkningerne af legemsvægt, synes ikke at have nogen virkning på eksponering af zonisamid hos epileptiske patienter under steady state-dosering. Dosis behøver ikke at blive justeret i forbindelse med AED’erne, herunder CYP3A4-inducere.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

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

Særlige patientgrupper

*Hos patienter med nedsat nyrefunktion* var den renale clearance af enkeltdoser af zonisamid positivt korreleret med kreatininclearance. Plasma-AUC for zonisamid blev øget med 35 % hos patienter med kreatininclearance <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 voksne (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 daglig i delte doser, er den samme, som blev observeret hos voksne efter korrektion for legemsvægt.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

Zonisamid var ikke genotoksisk og har intet carcinogent potentiale.

Zonisamid medførte udviklingsabnormiteter hos mus, rotter og hunde og var embryletalt hos aber ved zonisamiddosering under organogenesis og plasmakoncentrationer hos moderen svarende til eller lavere end den terapeutiske koncentration hos mennesker.

 I toksicitetsstudier med gentagne doser til unge rotter ved eksponeringsniveauer svarende til dem, der blev observerethos pædiatriske patienter ved den maksimalt anbefalede dosis, blev fald i legemsvægt, ændringer i renal histopatologi og kliniske patologiparametre samt adfærdsændringer observeret. Det blev skønnet, at ændringerne i renal histopatologi og kliniske patologiparametre var forbundet med zonisamids karboanhydrase-hæmning. Virkningerne på dette dosisniveau var reversible i restitutionsperioden. Ved et højere dosisniveau (2-3 gange den systemiske eksponering i forhold til den terapeutiske eksponering) var de renale histopatologiske virkninger alvorligere og kun til dels reversible. De fleste bivirkninger, der blev observeret hos unge rotter, svarede til dem, der blev observeret i toksicitetsstudier med gentagne zonisamiddoser til voksne rotter, men der blev kun observeret renale tubulære hyalindråber og forbigående hyperplasi hos unge rotter. På dette højere dosisniveau var der hos unge rotter et fald i vækst-, indlærings- og udviklingsparametre. Disse virkninger blev anset for sandsynligvis at være forbundet med nedsat legemsvægt og kraftige farmakologiske virkninger af zonisamid ved den maksimalt tolererede dosis.

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Kapselindhold

 Mikrokrystallinsk cellulose

 Natriumlaurilsulfat

 Silica, kolloid vandfri

 Hydrogeneret vegetabilsk olie, type 1

 Kapselskal

 Titandioxid (E171)

 Gelatine

 *Desuden for 50 mg*: Sort jernoxid (E172)

 *Desuden for 100 mg*: Rød jernoxid (E172)

 Trykfarve

 Shellak

 Propylenglycol

 Stærk ammoniumopløsning

 Sort jernoxid

 Kaliumhydroxid

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/ACLAR/PVC-aluminiumblisterpakning

*Pakningsstørrelser*

25 mg: 7, 14, 28, 30, 56, 60 og 100 stk.

50 mg: 7, 14, 28, 30, 56, 60 og 100 stk.

100 mg: 7, 14, 28, 30, 56, 60, 98, 100 og 196 (2×98 - multipakning) stk.

PVC/PE/PVdC-aluminiumblisterpakning

*Pakningsstørrelser*

25 mg: 7, 14, 28, 30, 56, 60 og 100 stk.

50 mg: 7, 14, 28, 30, 56, 60 og 100 stk.

100 mg: 7, 14, 28, 30, 56, 60, 98, 100 og 196 (2×98 - multipakning) stk.

OPA/Al/PVC-aluminium-(aluminium-aluminium)-blisterpakning

*Pakningsstørrelser*

25 mg: 7, 14, 28, 30, 56, 60 og 100 stk.

50 mg: 7, 14, 28, 30, 56, 60 og 100 stk.

100 mg: 7, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 98, 100 og 196 (2×98 - multipakning) stk.

 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**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83a

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

25 mg: 55704

50 mg: 55705

100 mg: 55706

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

10. december 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

25. januar 2024