

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zonisamid Desitin 20 mg/ml mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml mikstur, suspensjon inneholder 20 mg zonisamid.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

2 mg/ml natriummetylparahydroksybenzoat (E 219) og 0,5 mg/ml natriumpropylparahydroksybenzoat (E 217)

Inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 10 ml sprøyte. Inneholder spor av fruktose, glukose, sukrose, svoveldioksid (E 220).

For en fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, suspensjon

Hvit mikstur, suspensjon med jordbærsmak.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zonisamid Desitin er indisert som:

- monoterapi ved behandling av partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering, hos voksne pasienter med nydiagnostisert epilepsi (se pkt. 5.1);
- tilleggshandling ved behandling av partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering, hos voksne, ungdom og barn fra 6 års alder.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Økning og vedlikehold av dosering

Zonisamid Desitin kan tas som monoterapi eller legges til eksisterende behandling hos voksne. Dosen må titreres ut fra klinisk effekt. Anbefalt doseøkning og vedlikeholdsdoser er angitt i tabell 1. Noen pasienter, spesielt de som ikke tar CYP3A4-induserende midler, kan respondere på lavere doser.

Seponering

Når Zonisamid Desitin behandling avsluttes skal den seponeres gradvis (se pkt. 4.4). I kliniske studier med voksne pasienter er dosereduksjoner på 100 mg med ukentlige intervaller brukt med samtidig justering av andre antiepileptikadoser (ved behov).

Tabell 1 Voksne – anbefalt doseøkning og vedlikeholdsregime

Behandlingsregime	Titreringsfase			Vanlig vedlikeholdsdose
Monoterapi –	Uke 1 + 2	Uke 3 + 4	Uke 5 + 6	

Nydiagnostiserte voksne pasienter	100 mg (5 ml) én gang daglig	200 mg (10 ml) én gang daglig	300 mg (15 ml) én gang daglig	300 mg (15 ml) én gang daglig. Ved behov for en høyere dose: øk med to ukers intervaller, med økninger på 100 mg (5 ml), inntil maksimalt 500 mg (25 ml).
Tilleggsbehandling - med CYP3A4-induserende midler (se pkt. 4.5)	Uke 1 50 mg/døgn (fordelt på to doser) = 2 x 1,25 ml/døgn	Uke 2 100 mg/døgn (fordelt på to doser) = 2 x 2,5 ml/døgn	Uke 3 til 5 Øk med én ukes intervaller med økninger på 100 mg (5 ml)	300 til 500 mg per døgn (én gang daglig eller fordelt på to doser) = 15 – 25 ml/døgn eller 2 x 7,5 – 2 x 12,5 ml/døgn
- uten CYP3A4-induserende midler, eller ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon	Uke 1 + 2 50 mg/døgn (fordelt på to doser) = 2 x 1,25 ml/døgn	Uke 3 + 4 100 mg/døgn (fordelt på to doser) = 2 x 2,5 ml/døgn	Uke 5 til 10 Øk med to ukers intervaller med økninger på inntil 100 mg (5 ml)	300 til 500 mg per døgn (én gang daglig eller fordelt på to doser) = 15 – 25 ml/døgn eller 2 x 7,5 – 2 x 12,5 ml/døgn. Noen pasienter kan respondere på lavere doser.

Generelle doseringsanbefalinger for Zonisamid Desitin i spesielle pasientpopulasjoner

Pediatrik populasjon (fra 6 års alder)

Økning og vedlikehold av dosering

Zonisamid Desitin skal legges til eksisterende behandling hos pediatriske pasienter fra 6 års alder. Dosen må titreres ut fra klinisk effekt. anbefalt doseøkning og vedlikeholdsdoser er angitt i tabell 2. Noen pasienter, spesielt de som ikke tar CYP3A4-induserende midler, kan respondere på lavere doser.

Leger må gjøre pediatriske pasienter og deres foreldre / omsorgspersoner oppmerksomme på Pasientvarslingsboksen (i pakningsvedlegget) om hvordan hetslag forebygges (se pkt. 4.4: Pediatrisk populasjon).

Tabell 2 Pediatrik populasjon (fra 6 års alder) – anbefalt doseøkning og vedlikeholdsregime

Behandlingsregime	Titreringsfase		Vanlig vedlikeholdsdose	
Tilleggsbehandling	Uke 1	Uke 2 til 8	Pasienter med vekt 20 til 55 kg ^a	Pasienter med vekt >55 kg
- med CYP3A4-induserende midler (se pkt. 4.5)	1 mg/kg/døgn (én gang daglig) = 0,05 ml/kg kroppsvekt/døgn	Øk med ukentlige intervaller , med økninger på 1 mg/kg = 0,05 ml/kg kroppsvekt	6 to 8 mg/kg/døgn (én gang daglig) = 0,3 – 0,4 ml/kg kroppsvekt/døgn	300-500 mg/døgn (én gang daglig) = 15 – 25 ml/døgn
- uten CYP3A4-induserende midler	Uke 1 + 2 1 mg/kg/døgn (én gang daglig) = 0,05 ml/kg kroppsvekt/døgn	Uke ≥ 3 Øk med to ukers intervaller , med økninger på 1 mg/kg = 0,05 ml/kg kroppsvekt	6 to 8 mg/kg/døgn (én gang daglig) = 0,3 – 0,4 ml/kg kroppsvekt/døgn	300-500 mg/døgn (én gang daglig) = 15 – 25 ml/døgn

OBS:

- a. For å sikre at terapeutisk dose opprettholdes skal barnets vekt monitoreres og dosen vurderes ved vektendringer opp til en vekt på 55 kg. Doseregimet er 6-8 mg/kg/døgn opp til en maksimaldose på 500 mg/døgn.

Tabell 3 – Anbefalt dose for barn fra 6 års alder med en kroppsvekt på mellom 20 og 55 kg

Kroppsvekt	Innledende dose	Vedlikeholdsdose
20 kg	20 mg/døgn = 1 ml/døgn	120 – 160 mg/døgn = 6 – 8 ml/døgn
25 kg	25 mg/døgn = 1,25 ml/døgn	150 – 200 mg/døgn = 7,5 – 10 ml/døgn
30 kg	30 mg/døgn = 1,5 ml/døgn	180 – 240 mg/døgn = 9 – 12 ml/døgn
35 kg	35 mg/døgn = 1,75 ml/døgn	210 – 280 mg/døgn = 10,5 – 14 ml/døgn
40 kg	40 mg/døgn = 2 ml/døgn	240 – 320 mg/døgn = 12 – 16 ml/døgn
45 kg	45 mg/døgn = 2,25 ml/døgn	270 – 360 mg/døgn = 13,5 – 18 ml/døgn
50 kg	50 mg/døgn = 2,5 ml/døgn	300 – 400 mg/døgn = 15 – 20 ml/døgn
55 kg	55 mg/døgn = 2,75 ml/døgn	330 – 440 mg/døgn = 16,5 – 22 ml/døgn

Sikkerhet og effekt av Zonisamid Desitin hos barn under 6 år eller de under 20 kg har ennå ikke blitt fastslått.

Det foreligger begrensede data fra kliniske studier hos pasienter med kroppsvekt under 20 kg. Derfor skal barn over 6 års alder med kroppsvekt under 20 kg behandles med forsiktighet.

Seponering

Når Zonisamid Desitin behandling skal stoppes må den seponeres gradvis (se pkt. 4.4). I kliniske studier av pediatriske pasienter, ble ned-titrering gjennomført ved ukentlige dosereduksjoner i endringer på ca. 2 mg/kg (dvs. i overensstemmelse med planen i tabell 4).

Tabell 4 Pediatrisk populasjon (fra 6 års alder) – anbefalt plan for ned-titrering

Vekt	Ukentlig dosereduksjon i endringer på:
20-28 kg	25 til 50 mg/døgn* = 1,25 – 2,5 ml/døgn
29-41 kg	50 til 75 mg/døgn* = 2,5 – 3,75 ml/døgn
42-55 kg	100 mg/døgn* = 5 ml/døgn
> 55 kg	100 mg/døgn* = 5 ml/døgn

OBS:

- * Alle doser er én gang daglig.

Eldre

Det bør utvises forsiktighet ved behandlingsstart hos eldre pasienter da det er begrenset informasjon om bruk av Zonisamid Desitin hos disse pasientene. Forskrivere bør også ta hensyn til Zonisamid Desitin sikkerhetsprofil (se pkt. 4.8).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det må utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon, da det er begrenset informasjon om bruk hos slike pasienter og en langsommere titrering av Zonisamid Desitin kan være nødvendig. Da zonisamid og dets metabolitter utskilles via nyrene, bør det seponeres hos pasienter som utvikler akutt nyresvikt eller hvis det oppdages en klinisk signifikant vedvarende økning av serumkreatinin.

Hos personer med nedsatt nyrefunksjon var nyreclearance av enkeltdoser av zonisamid positivt korrelert med kreatininclearance. Plasma AUC for zonisamid var økt med 35 % hos personer med kreatininclearance <20 ml/minutt.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke undersøkt. Bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon anbefales derfor ikke. Det må utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, og langsommere titrering av Zonisamid Desitin kan være nødvendig.

Administrasjonsmåte

Zonisamid Desitin er til oral bruk.

Før Zonisamid Desitin tas, skal flasken ristes godt (minst én gang i 30 sekunder) og dosen gjøres så umiddelbart klar (for å unngå sedimentering). Miksturen kan svelges direkte fra den orale sprøyten, eller fortynnes i et glass vann eller appelsinjuice. Kullsyreholdig drikke, som mineralvann, bør ikke inntas sammen med miksturen.

Zonisamid Desitin kommer med en 10 ml gradinndelt oral sprøyte med en tilhørende adapter og anvisninger i pakningsvedlegget.

Zonisamid Desitin kan også administreres via en matesonde som må skylles tre ganger umiddelbart etter administrering med minst 5 ml vann for hver skylling. Hvis denne administrasjonsmåten anvendes, skal miksturen tilberedes som beskrevet ovenfor for oral bruk umiddelbart før administrasjon.

Effekt av mat

Zonisamid Desitin kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2). Zonisamid Desitin kan blandes med yoghurt for å maskere smaken.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor sulfonamider.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Uforklarlig utslett

Alvorlig utslett forekommer i forbindelse med Zonisamid Desitin-behandling, inkludert tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom.

Det må vurderes å seponere Zonisamid Desitin hos pasienter som utvikler et ellers uforklarlig utslett. Alle pasienter som utvikler utslett mens de tar Zonisamid Desitin må følges tett, med ekstra forsiktighet hos pasienter som får samtidige antiepileptika som uavhengig kan utløse hudutslett.

Seponeringsanfall

I henhold til gjeldende klinisk praksis må seponering av Zonisamid Desitin hos pasienter med epilepsi foretas ved gradvis dosereduksjon, for å redusere muligheten for anfall ved seponering.

Det er ikke tilstrekkelige data for seponering av samtidige antiepileptika straks det er oppnådd anfallskontroll med Zonisamid Desitin i tilleggssituasjon, for å oppnå monoterapi med Zonisamid Desitin. Seponering av samtidige antiepileptika må derfor foretas med forsiktighet.

Sulfonamidreaksjoner

Zonisamid Desitin er et benzisoksazolderivat som inneholder en sulfonamidgruppe. Alvorlige immunbaserte bivirkninger som er forbundet med legemidler inneholdende en sulfonamidgruppe er utslett, allergisk reaksjon og store hematologiske forstyrrelser, inkludert aplastisk anemi, som i svært sjeldne tilfeller kan være fatalt.

Tilfeller av agranulocytose, trombocytopeni, leukopeni, aplastisk anemi, pancytopeni og leukocytose er rapportert. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon til å vurdere en eventuell sammenheng mellom dose og behandlingsvarighet og disse hendelsene.

Akutt myopi og sekundært vinkelblokkglaukom

Et syndrom bestående av akutt myopi forbundet med sekundært vinkelblokkglaukom er rapportert hos voksne og pediatrike pasienter som har fått zonisamid. Symptomer omfatter akutt innsettende redusert synsskarphet og/eller øyesmerter. Oftalmologiske funn kan omfatte myopi, grunnere forkammer og okulær hyperemi (rødhet) samt økt intraokulært trykk. Dette syndromet kan være forbundet med supraciliær effusjon som medfører at linse og iris forskyves fremover, med sekundært vinkelblokkglaukom. Symptomer kan oppstå noen timer til uker etter behandlingsstart. Behandling omfatter seponering av zonisamid, så raskt som behandlende lege anser det mulig, og relevante tiltak for å redusere intraokulært trykk. Økt intraokulært trykk uavhengig av etiologi, kan dersom det ikke behandles medføre alvorlig sekvele, inkludert permanent synstap. Det bør utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med en anamnese med øyesykdommer ved bruk av zonisamid.

Selv mordstanker og selvmordsrelatert adferd

Selv mordstanker og selvmordsrelatert adferd er rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptiske legemidler for flere indikasjoner. En metaanalyse av randomiserte placebokontrollerte forsøk med antiepileptika har vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med Zonisamid Desitin.

Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd oppstår.

Nyrestein

Noen pasienter, spesielt de med predisposisjon for nyrestein, kan ha økt risiko for nyresteindannelse og ledsagende tegn og symptomer som nyrekolikk, nyresmerter eller smerter i siden. Nyrestein kan medføre kronisk nyreskade. Risikofaktorer for nyrestein inkluderer tidligere steindannelse, familiebakgrunn med nyrestein og hyperkalsuri. Ingen av disse risikofaktorene kan med sikkerhet forutsi steindannelse under behandling med Zonisamid Desitin. I tillegg kan pasienter som tar andre legemidler forbundet med nyrestein ha økt risiko. Økt væskeinntak og urinproduksjon kan bidra til å redusere risikoen for steindannelse, spesielt hos de med disponerende risikofaktorer.

Metabolsk acidose

Hyperkloremisk, ikke-aniondifferanse, metabolsk acidose (dvs. redusert serumbikarbonat under normalt referanseområde i fravær av kronisk respiratorisk alkalose) er forbundet med Zonisamid Desitinbehandling. Denne metabolske acidosen skyldes bikarbonattap via nyrene som følge av zonisamids hemmende effekt på karboanhydrase. Slik elektrolyttubalanse er sett ved bruk av zonisamid i placebokontrollerte kliniske studier og etter markedsføring. Zonisamid-indusert metabolsk acidose oppstår vanligvis tidlig i behandlingen, men tilfeller kan oppstå når som helst under behandling. Mengden bikarbonat reduseres med en vanligvis liten til moderat (gjennomsnittlig reduksjon på ca. 3,5 mEqv/l ved døgndoser på 300 mg hos voksne). I sjeldne tilfeller kan pasienter få mer alvorlig reduksjon. Tilstander eller behandlinger som disponerer for acidose (som nyresykdom, alvorlig respirasjonssykdom, status epilepticus, diaré, kirurgi, ketogen diett og legemidler) kan være additive til zonisamids bikarbonatsenkende effekt.

Risiko for zonisamid-indusert metabolsk acidose synes å være mer hyppig og alvorlig hos yngre pasienter. Egnert vurdering og måling av serumbikarbonatnivåer bør foretas hos pasienter som tar Zonisamid Desitin og har underliggende tilstander som kan øke acidoserisikoen, hos pasienter som har

økt risiko for negative følger av metabolsk acidose og hos pasienter med symptomer på metabolsk acidose. Hvis metabolsk acidose utvikles og vedvarer, bør det vurderes å redusere dosen eller seponere Zonisamid Desitin (ved gradvis seponering eller reduksjon av terapeutisk dose) siden osteopeni kan utvikles.

Hvis det besluttes at pasienten skal fortsette med Zonisamid Desitin til tross for vedvarende acidose, bør alkalibehandling vurderes.

Metabolsk acidose kan potensielt føre til hyperammonemi, som er blitt rapportert med eller uten encefalopati under behandling med zonisamid. Risikoen for hyperammonemi kan øke hos pasienter som samtidig tar andre legemidler som kan forårsake hyperammonemi (f.eks. valproat), eller som har en underliggende ureasylusforstyrrelse eller redusert mitokondrieaktivitet i leveren. Hos pasienter som utvikler uforklarlig letargi eller endringer i mental status under behandling med zonisamid, anbefales det å vurdere hyperammonemisk encefalopati og å måle ammoniakverdier.

Zonisamid Desitin bør brukes med forsiktighet hos voksne pasienter som samtidig behandles med karboanhydrasehemmere som topiramat eller acetazolamid, da det ikke er tilstrekkelige data til å utelukke en farmakodynamisk interaksjon (se også pkt. 4.4 Pediatrisk populasjon og pkt. 4.5).

Heteslag

Tilfeller av redusert svetting og forhøyet kroppstemperatur er rapportert, hovedsakelig hos pediatriske pasienter (se pkt. 4.4 Pediatrisk populasjon for fullstendig advarsel). Det bør utvises forsiktighet hos voksne når Zonisamid Desitin forskrives sammen med andre legemidler som disponerer pasienter for varmerelaterte lidelser, som karboanhydrasehemmere og legemidler med antikolinerg aktivitet (se også pkt. 4.4 Pediatrisk populasjon).

Pankreatitt

Hos pasienter som tar Zonisamid Desitin og utvikler klinisk tegn og symptomer på pankreatitt, anbefales det at nivåer av pankreaslipase og -amylase kontrolleres. Ved åpenbar pankreatitt i fravær av annen klar årsak, anbefales det at seponering av Zonisamid Desitin vurderes og relevant behandling startes.

Rabdomyolyse

Hos pasienter som tar Zonisamid Desitin og utvikler alvorlige muskelsmerter og/eller svakhet, med eller uten feber, anbefales det at markører for muskelskade sjekkes, inkludert serumnivåer av kreatinkinase og aldolase. Hvis de er forhøyet i fravær av annen klar årsak som traume eller grand mal-anfall, anbefales det at seponering av Zonisamid Desitin vurderes og relevant behandling startes.

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling med Zonisamid Desitin og i én måned etter seponering (se pkt. 4.6). Zonisamid Desitin skal ikke brukes hos kvinner som kan bli gravide og som ikke bruker sikker prevensjon, med mindre det er nødvendig og kun hvis den potensielle nytten anses å rettferdiggjøre risikoen for fosteret. Spesialistråd skal gis til kvinner som behandles med zonisamid og som kan bli gravide. Kvinnen skal informeres grundig om og forstå de mulige virkningene av Zonisamid Desitin på fosteret, og disse risikoene sett i forhold til nytten skal diskuteres med pasienten før behandlingen starter. Før oppstart av behandling med Zonisamid Desitin hos en kvinne som kan bli gravid, skal en graviditetstest vurderes.

Kvinner som planlegger å bli gravide, skal møte sine spesialister for å revurdere behandlingen med Zonisamid Desitin og vurdere andre behandlingsmuligheter før de blir gravide og før de slutter med prevensjon. Kvinner som kan bli gravide skal rådes til å kontakte legen sin umiddelbart dersom de blir gravide eller tror at de kan være gravide mens de tar Zonisamid Desitin. Leger som behandler pasienter med Zonisamid Desitin skal sørge for at pasientene er grundig informert om behovet for å bruke sikker prevensjon, og bør bruke klinisk skjønn ved vurdering av om orale antikonseptiva, eller dosene av komponentene i orale antikonseptiva, er egnet ut fra den enkelt pasients kliniske situasjon.

Kroppsvekt

Zonisamid Desitin kan gi vekttap. Kosttilskudd eller økt fødeinntak kan vurderes hvis pasienten taper vekt eller er undervektig ved bruk av dette legemidlet. Ved betydelig, uønsket vekttap bør seponering

av Zonisamid Desitin vurderes. Vekttap er potensielt mer alvorlig hos barn (se pkt. 4.4. Pediatrisk populasjon).

Pediatrisk populasjon

Advarslene og forsiktighetsreglene som er nevnt ovenfor gjelder også ungdom og pediatriske pasienter. Advarslene og forsiktighetsreglene som er nevnt nedenfor er mer relevante for ungdom og pediatriske pasienter.

Heteslag og dehydrering

Forebygging av overoppheting og dehydrering hos barn

Zonisamid Desitin kan gjøre at barn svetter mindre og blir overopphetet og dersom barnet ikke behandles kan dette føre til hjerneskade og død. Barn er mest utsatte spesielt i varmt vær.

Når et barn tar Zonisamid Desitin:

- må barnet holdes avkjølt spesielt i varmt vær
- må barnet unngå hard fysisk trening spesielt når det er varmt i været
- må barnet drikke rikelig med kaldt vann
- må barnet ikke ta noen av de følgende legemidlene: karboanhydrasehemmere (som topiramid og acetazolamid) og antikolinerge midler (som klomipramin, hydroksyzin, difenhydramin, haloperidol, imipramin og oksybutinin).

DERSOM NOE AV DET FØLGENDE OPPSTÅR TRENGER BARNET ØYEBLIKKEG MEDISINSK VURDERING:

Huden føles veldig varm med lite eller ingen svette, eller barnet blir forvirret eller har muskelkramper, eller barnets puls eller pust blir rask.

- Ta barnet til et kjølig, skyggefullt sted
- Hold barnets hud kjølig med vann
- Gi barnet kaldt vann å drikke

Tilfeller av redusert svetting og forhøyet kroppstemperatur har hovedsakelig vært rapportert hos pediatriske pasienter. Heteslag som krever sykehusbehandling har vært diagnostisert i noen tilfeller. Heteslag som krevde sykehusbehandling og medførte død har vært rapportert. De fleste hendelser oppsto i varmeperioder. Leger må diskutere det potensielle alvoret ved heteslag, i hvilke situasjoner dette kan oppstå, så vel som hva som skal gjøres dersom tegn eller symptomer skulle oppstå, med pasienter og deres omsorgspersoner. Pasienter og deres omsorgspersoner må advares om å passe på å opprettholde væskebalanse og unngå høye temperaturer og harde fysiske belastninger avhengig av pasientens tilstand. Forskrivende lege skal gjøre pediatriske pasienter og deres foreldre/omsorgspersoner oppmerksomme på rådene i pakningsvedlegget om hvordan forebygge heteslag og overoppheting hos barn. Ved tegn eller symptomer på dehydrering, redusert svetteproduksjon eller forhøyet kroppstemperatur, bør seponering av Zonisamid Desitin vurderes.

Zonisamid Desitin skal ikke benyttes som tilleggsbehandling hos pediatriske pasienter som får andre legemidler som disponerer for varmerelaterte lidelser, som karboanhydrasehemmere og legemidler med antikolinerg aktivitet.

Kroppsvekt

Vekttap med påfølgende redusert allmenntilstand og manglende inntak av antiepileptika har vært relatert til et fatalt resultat (se pkt. 4.8). Zonisamid Desitin er ikke anbefalt til pediatriske pasienter med undervekt (definert i henhold til WHO's aldersjusterte BMI-kategorier) eller redusert appetitt.

Insidensen av redusert kroppsvekt er konsistent over alle aldersgrupper (se pkt. 4.8), og gitt det potensielle alvoret av vekttap hos barn skal vekt overvåkes i denne populasjonen. Kosttilskudd eller

økt fødeinntak må vurderes dersom pasientens vektøkning ikke er i samsvar med vekstkurver, ellers må Zonisamid Desitin seponeres.

Det foreligger begrensede data fra kliniske studier hos pasienter med kroppsvekt under 20 kg. Derfor skal barn over 6 års alder med kroppsvekt under 20 kg behandles med forsiktighet. Langtidseffekten av vekttap på vekst og utvikling i den pediatriske populasjon er ukjent.

Metabolsk acidose

Risikoen for zonisamid-indusert metabolsk acidose synes å være hyppigere og mer alvorlig hos barn og ungdom. Egnet vurdering og måling av serum bikarbonatnivåer må foretas i denne populasjonen (se pkt. 4.4 – Metabolsk acidose for fullstendig advarsel, se pkt. 4.8 for forekomst av lav bikarbonat). Langtidseffekten av lave bikarbonatnivåer på vekst og utvikling i den pediatriske populasjon er ukjent.

Zonisamid Desitin skal ikke benyttes som tilleggsbehandling hos pediatriske pasienter som behandles med andre karboanhydrasehemmere som topiramat og acetazolamid (se pkt. 4.5).

Nyrestein

Nyrestein har forekommet hos pediatriske pasienter (se pkt. 4.4 Nyrestein for fullstendig advarsel). Noen pasienter, spesielt de med predisposisjon for nyrestein, kan ha økt risiko for nyresteindannelse og ledsagende tegn og symptomer som nyrekolikk, nyresmerter eller smerter i siden. Nyrestein kan medføre kronisk nyreskade. Risikofaktorer for nyrestein inkluderer tidligere steindannelse, familiebakgrunn med nyrestein og hyperkalsuri. Ingen av disse risikofaktorene kan med sikkerhet forutsi steindannelse under behandling med Zonisamid Desitin.

Økt væskeinntak og urinproduksjon kan bidra til å redusere risikoen for steindannelse, spesielt hos de med disponerende risikofaktorer. Ultralyd av nyrer bør foretas etter legens vurdering. Dersom nyrestein oppdages, skal Zonisamid Desitin seponeres.

Leverdysfunksjon

Forøyede nivåer av leverfunksjonsparametre som alanin-aminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT), gamma-glutamyltransferase (GGT) og bilirubin har forekommet hos pediatriske pasienter og ungdom, uten noe konsistent mønster i de observerte verdier over øvre normalområde. Ved mistanke om en hepatisk hendelse skal uansett leverfunksjon følges og seponering av Zonisamid Desitin vurderes.

Effekt på læring

Lærevansker hos pasienter som lider av epilepsi har vært assosiert med den underliggende patologi og/eller behandling med antiepileptika. I en zonisamid placebo-kontrollert studie hos barn og ungdom var andelen pasienter med lærevansker større i zonisamidgruppen sammenlignet med placebogruppen.

Informasjon om hjelpestoffene

Dette legemidlet inneholder natriummetylparahydroksybenzoat og natriumpropylparahydroksybenzoat som kan forårsake allergiske reaksjoner (mulig først etter en stund).

Dette legemidlet inneholder svoveldioksid (E 220) som i sjeldne tilfeller kan forårsake alvorlige overfølsomhetsreaksjoner og bronkospasmer.

Dette legemidlet inneholder glukose og sukrose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet. Glukose og sukrose kan være skadelig for tennene.

Dette legemidlet inneholder fruktose. Det bør tas hensyn til den additive effekten av produkter som inneholder fruktose (eller sorbitol) og inntak av fruktose (eller sorbitol) i kosten samtidig.

Fruktose kan være skadelig for tennene.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per doseringssprøyte (10 ml), og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av Zonisamid Desitin på cytokrom P450-enzym

In vitro-studier med humane levermikrosomer viste ingen eller liten (<25 %) hemming av cytokrom P450-isozym 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 ved zonisamidnivåer på ca. det dobbelte eller mer enn klinisk relevante ubundne serumkonsentrasjoner. Zonisamid Desitin forventes derfor ikke å påvirke farmakokinetikken til andre legemidler via cytokrom P450-medierte mekanismer, som vist for karbamazepin, fenytoin, etinyløstradiol og desipramin *in vivo*.

Potensiale for at Zonisamid Desitin påvirker andre legemidler

Antiepileptika

Hos epilepsipasienter ga «steady state»-dosering med Zonisamid Desitin ingen klinisk relevante farmakokinetiske effekter på karbamazepin, lamotrigin, fenytoin eller natriumvalproat.

Orale antikonseptiva

I kliniske studier med friske forsøkspersoner påvirket ikke «steady state»-dosering med Zonisamid Desitin serumkonsentrasjoner av etinyløstradiol eller noretisteron i et kombinert oralt antikonseptivum.

Karboanhydrasehemmere

Zonisamid Desitin bør brukes med forsiktighet hos voksne pasienter som samtidig behandles med karboanhydrasehemmere som topiramat og acetazolamid, da det er ikke tilstrekkelige data til å utelukke en mulig farmakodynamisk interaksjon (se pkt. 4.4).

Zonisamid Desitin skal ikke benyttes som tilleggshandling hos pediatriske pasienter som behandles med andre karboanhydrasehemmere som topiramat og acetazolamid (se pkt. 4.4 Pediatrisk populasjon).

P-gp-substrat

En *in vitro*-studie viser at zonisamid er en svak hemmer av P-gp (MDR1) med en IC₅₀ på 267 mikromol/l, og det foreligger en teoretisk mulighet for at zonisamid kan påvirke farmakokinetikken til legemidler som er P-gp-substrater. Forsiktighet anbefales ved oppstart og seponering av zonisamidbehandling og ved endring av zonisamiddosen hos pasienter som også får legemidler som er P-gp-substrater (f.eks. digoksin, kinidin).

Potensielle legemiddelinteraksjoner som påvirker Zonisamid Desitin

I kliniske studier hadde samtidig administrasjon av lamotrigin ingen åpenbar effekt på zonisamids farmakokinetikk. Kombinasjon av Zonisamid Desitin og andre legemidler som kan gi nyrestein kan øke risikoen for å utvikle nyrestein. Samtidig administrasjon av slike legemidler bør derfor unngås.

Zonisamid metaboliseres delvis av CYP3A4 (reduktiv spaltning), og også av N-acetyltransferaser og ved konjugering med glukuronsyre. Substanser som kan indusere eller hemme disse enzymene kan derfor påvirke zonisamids farmakokinetikk:

- Enzyminduksjon: Eksponering for zonisamid er lavere hos epilepsipasienter som får CYP3A4-induserende midler som fenytoin, karbamazepin og fenobarbital. Disse effektene er sannsynligvis ikke av klinisk signifikans når Zonisamid Desitin legges til eksisterende behandling, men endringer i zonisamidkonsentrasjoner kan forekomme hvis samtidige CYP3A4-induserende antiepileptika eller andre legemidler seponeres, dosejusteres eller innføres, og justering av Zonisamid Desitin-dosen kan være nødvendig. Rifampicin er en potent CYP3A4-induktor. Hvis samtidig administrasjon er nødvendig, bør pasienten følges tett og dosen av Zonisamid Desitin og andre CYP3A4-substrater justeres etter behov.
- CYP3A4-hemming: Ut fra kliniske data synes ikke kjente spesifikke og uspesifikke CYP3A4-hemmere å ha klinisk relevant effekt på zonisamids farmakokinetiske eksponeringsparametre. «Steady state»-dosering av ketokonazol (400 mg/døgn) eller cimetidin (1200 mg/døgn) hadde ingen klinisk relevante effekter på enkelt-dosefarmakokinetikken til zonisamid gitt til friske

forsøkspersoner. Endring av Zonisamid Desitin-dosering skulle derfor ikke være nødvendig ved samtidig administrasjon av kjente CYP3A4-hemmere.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling med Zonisamid Desitin, og i én måned etter seponering.

Zonisamid Desitin skal ikke brukes hos kvinner som kan bli gravide og som ikke bruker sikker prevensjon, med mindre det er nødvendig og kun hvis den potensielle nytten anses å rettferdiggjøre risikoen for fosteret. Spesialistråd skal gis til kvinner som behandles med zonisamid og som kan bli gravide. Kvinnen skal informeres grundig om og forstå de mulige virkningene av Zonisamid Desitin på fosteret, og disse risikoene sett i forhold til nytten skal diskuteres med pasienten før behandlingen starter. Graviditetstest skal vurderes før oppstart av behandling med zonisamid hos kvinner som kan bli gravide. Kvinner som planlegger å bli gravide, skal møte sine spesialister for å revurdere behandlingen med zonisamid og vurdere andre behandlingsmuligheter før de blir gravide og før de slutter med prevensjon.

Som med alle antiepileptiske legemidler, skal plutselig seponering av zonisamid unngås, da dette kan føre til gjennombruddsanfall som kan ha alvorlige konsekvenser for kvinnen og det ufødte barnet. Risikoen for fødselsdefekter er økt med en faktor 2 til 3 i barn født av mødre som er behandlet med et antiepileptisk legemiddel. De hyppigst rapporterte fødselsdefektene er kløft i leppen, kardiovaskulære misdannelser og nevralrørsdefekt. Behandlinger med flere antiepileptiske legemidler kan være forbundet med en høyere risiko for medfødte misdannelser enn ved monoterapi.

Graviditet

Det er begrensede data på bruk av zonisamid hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Hos mennesker er potensiell risiko for store medfødte misdannelser og nevrologiske utviklingsforstyrrelser ukjent.

Data fra en registerstudie antyder en økning i andel av barn som fødes med lav fødselsvekt (LBW), før termin eller er små for gestasjonsalder (SGA). Disse økningene er fra omtrent 5 % til 8 % for LBW, fra omtrent 8 % til 10 % for fødsel før terminen og fra omtrent 7 % til 12 % for SGA, og er sammenlignet med mødre som ble behandlet med lamotrigin monoterapi.

Zonisamid Desitin skal ikke brukes under svangerskapet med mindre det er nødvendig og kun hvis den potensielle nytten anses å rettferdiggjøre risikoen for fosteret. Hvis Zonisamid Desitin forskrives i løpet av svangerskapet, skal pasienter grundig informeres om den potensielle faren for fosteret. Det anbefales at det brukes den laveste effektive dosen i tillegg til nøye overvåkning.

Amming

Zonisamid skilles ut i morsmelk hos mennesker, og konsentrasjonen i morsmelk er tilsvarende som i morens plasma. Det må tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Zonisamid Desitin skal avsluttes/avstås fra. På grunn av zonisamids lange retensjonstid i kroppen, må ikke amming startes igjen før en måned etter at Zonisamid Desitin-behandlingen er fullført.

Fertilitet

Det foreligger ikke kliniske data på effektene av zonisamid på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier har vist forandringer i fertilitetsparametre (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Da noen pasienter kan oppleve døsighet eller konsentrasjonsvansker, spesielt tidlig i behandlingen eller etter en doseøkning, må pasienter imidlertid rådes til å utvise forsiktighet under aktiviteter som krever høy grad av oppmerksomhet, f.eks. bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Zonisamid er gitt til over 1200 pasienter i kliniske studier, hvorav mer enn 400 fikk zonisamid i minst 1 år. I tillegg foreligger det utstrakt erfaring med zonisamid etter lansering i Japan i 1989 og i USA i 2000.

Man skal være oppmerksom på at Zonisamid Desitin er et benzisoksazolderivat som inneholder en sulfonamidgruppe. Alvorlige immunbaserte bivirkninger som er forbundet med legemidler inneholdende en sulfonamidgruppe er utslett, allergisk reaksjon og store hematologiske forstyrrelser, inkludert aplastisk anemi, som i svært sjeldne tilfeller kan være fatalt (se pkt. 4.4).

De vanligste bivirkningene i kontrollerte tilleggsbehandlingsstudier var søvnighet, svimmelhet og anoreksi. De vanligste bivirkningene i en randomisert, kontrollert monoterapistudie som sammenlignet zonisamid og karbamazepin i depotformulering var redusert bikarbonat, redusert appetitt og vektapp. Insidensen av markert, unormalt lavt serumbikarbonat (en reduksjon til under 17 mEqv/l og på mer enn 5 mEqv/l) var 3,8 %. Insidensen av markert vektapp på 20 % eller mer var 0,7 %.

Bivirkningstabell

Bivirkninger forbundet med Zonisamid Desitin innhentet fra kliniske studier og overvåking etter lansering er vist i tabellen under. Frekvensene er ordnet etter følgende system:

Svært vanlige	$\geq 1/10$
Vanlige	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Mindre vanlige	$\geq 1/1000$ til $< 1/100$
Sjeldne	$\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$
Svært sjeldne	$< 1/10\ 000$
Ikke kjent	kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

Tabell 5 Bivirkninger forbundet med zonisamid som tilleggsbehandling i kliniske studier og overvåking etter markedsføring

Organklasse-system (MedDRA-terminologi)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Svært sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Pneumoni Urinveisinfeksjon	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Ekkymose		Agranulocytose Aplastisk anemi Leukocytose Leukopeni Lymfadenopat Pancytopeni Trombocytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet		Legemiddelindusert overfølsomhets-syndrom Legemiddelutslett med eosinofili og systemiske
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi		Hypokalemi	Metabolsk acidose Renal tubulær acidose
Psykiatriske lidelser	Uro Irritabilitet Forvirringstilstand Depresjon	Affektlabilitet Angst Søvnløshet Psykotiske lidelser	Sinne Aggresjon Selvmordstanker Selvmordsforsøk	Hallusinasjon
Nevrologiske sykdommer	Ataksi Svimmelhet Svekket hukommelse Søvnighet	Bradyfreni Oppmerksomhetsforstyrrelser Nystagmus Paraestesi Taleforstyrrelser Skjelving	Kramper	Amnesi Koma Grand mal-anfall Myastenisyndrom Nevroleptisk malignt syndrom Status epilepticus
Øyesykdommer	Diplopi			Vinkelblokkglaukom Øyesmerter Myopi Tåkesyn Redusert synsskarphet
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				Dyspné Aspirasjonspneumoni Sykdommer i respirasjonsorganer Overfølsomhetspneumoni
Gastrointestinale sykdommer		Abdominale smerter Forstoppelse Diaré Dyspepsi Kvalme	Oppkast	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier			Kolecystitt Gallestein	Levercelleskade
Hud- og underhudssykdommer		Utslett Kløe Alopesi		Anhidrose Erythema multiforme Stevens-Johnsons syndrom Toksisk epidermal nekrolyse
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Rabdomyolyse

Sykdommer i nyre og urinveier		Nyrestein	Urinstein	Hydronefroser Nyresvikt Urinforstyrrelser
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Fatigue Influensaliknende sykdom Pyreksi Perifere ødem		
Undersøkelser	Redusert bikarbonat	Vekttap		Økt blodkreatinkinase Økt blodkreatinin Økt blodurea Unormale leverfunksjonstester
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer				Heteslag

I tillegg har det vært isolerte tilfeller av brå og uforklarlig død hos epilepsipasienter (Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients - SUDEP) som har fått zonisamid.

Tabell 6 Bivirkninger i en randomisert, kontrollert monoterapi-studie som sammenlignet zonisamid og karbamazepin i depotformulering

Systemorganklasse (MedDRA-terminologi)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Urinveisinfeksjon Pneumoni
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Leukopeni Trombocytopeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Redusert appetitt	Hypokalemi
Psykiatriske lidelser		Uro Depresjon Søvnløshet Humørsvingninger Angst	Forvirringstilstand Akutt psykose Aggresjon Selvmordstanker Hallusinasjon
Nevrologiske sykdommer		Ataksi Svimmelhet Svekket hukommelse Søvnighet Bradyfreni Oppmerksomhetsforstyrrelser Paraestesi	Nystagmus Taleforstyrrelser Skjelving Kramper
Øyesykdommer		Diplopi	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og			Sykdommer i respirasjonsorganer

Gastrointestinale sykdommer		Forstoppelse Diaré Dyspepsi Kvalme Oppkast	Abdominale smerter
Sykdommer i lever og galleveier			Akuttolecystitt
Hud- og underhudssykdommer		Utslett	Pruritus Ekkymose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Fatigue Pyreksi Irritabilitet	
Undersøkelser	Redusert bikarbonat	Vekttap Økt blodkreatinkinase Økt alaninaminotransferase Økt aspartataminotransferase	Unormale urinprøver

Tilleggsinformasjon om spesielle populasjoner

Eldre

En samlet analyse av sikkerhetsdata fra 95 eldre forsøkspersoner har vist en relativt høyere rapporteringsfrekvens for perifere ødem og pruritus sammenlignet med voksenpopulasjonen.

Gjennomgang av data fremkommet etter markedsføring indikerer at pasienter over 65 år rapporterer en høyere frekvens enn befolkningen generelt av følgende hendelser: Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og legemiddelindusert overfølsomhetssyndrom (Drug Induced Hypersensitivity syndrome, DIHS).

Pediatrisk populasjon

Bivirkningsprofilen til zonisamid hos pediatriske pasienter i alderen 6 til 17 år i placebokontrollerte kliniske studier var konsistent med den hos voksne. Blant 465 individer i den pediatriske sikkerhetsdatabasen (inkludert ytterligere 67 individer fra den forlengede delen av den kontrollerte kliniske studien) var det 7 dødsfall (1,5 %, 14,6/1000 person-år): 2 tilfeller av status epileptikus, hvorav ett var relatert til alvorlig vekttap (10 % i løpet av 3 måneder) hos et undervektig individ og påfølgende manglende inntak av legemidler, 1 tilfelle av hodeskade/hematom og 4 dødsfall blant individer med underliggende nevrologisk funksjonssvikt av ulike årsaker (2 tilfeller av pneumoniindusert sepsis/organsvikt, 1 SUDEP og 1 hodeskade). Totalt 70,4 % av pediatriske individer som fikk zonisamid i den kontrollerte studien eller i den fortsatte åpne studien, hadde minst én behandlingsindusert bikarbonatmåling under 22 mmol/l. Varigheten av lave bikarbonatmålinger var også lang (median 188 døgn). En samlet analyse av sikkerhetsdata på 420 pediatriske individer (183 individer i alderen 6 til 11 år, og 237 individer i alderen 12 til 16 år med en median eksponeringsvarighet på ca 12 måneder) har vist en relativt høyere rapporteringshyppighet av pneumoni, dehydrering, redusert svetteproduksjon, unormale leverfunksjonstester, mellomørebetennelse, faryngitt, bihulebetennelse og øvre luftveisinfeksjon, hoste, neseblødning og rhinitt, magesmerter, oppkast, utslett og eksem, og feber sammenlignet med den voksne populasjonen (spesielt hos individer under 12 år) og sjeldnere, amnesi, forhøyet kreatinin, lymfadenopati og trombocytopeni. Insidensen av redusert kroppsvekt på 10 % eller mer var 10,7 % (se pkt. 4.4). I noen tilfeller med vektreduksjon var det en forsinkelse i overgangen til neste Tanner-nivå og i beinutviklingen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Dette muliggjør en kontinuerlig overvåkning av forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det har vært tilfeller av utilsiktet og tilsiktet overdosering hos voksne og pediatriske pasienter. I noen tilfeller var overdoseringene asymptomatiske, spesielt når oppkast eller tømning oppsto raskt. I andre tilfeller var overdoseringen ledsaget av symptomer som søvnighet, kvalme, gastritt, nystagmus, myokloni, koma, bradykardi, nedsatt nyrefunksjon, hypotensjon og respirasjonshemming. En svært høy plasmakonsentrasjon på 100,1 mikrog/ml zonisamid ble registrert ca. 31 timer etter at en pasient tok en overdose med zonisamid og klonazepam. Pasienten ble komatøs og hadde respirasjonshemming, men fikk tilbake bevisstheten fem dager senere og hadde ikke sekvele.

Behandling

Ingen spesifikke antidoter for Zonisamid Desitin overdosering er tilgjengelige. Etter en mistenkt nylig overdosering kan tømning av maven ved ventrikkelskylling eller ved utløsning av oppkast være indisert med de vanlige forholdsreglene for å beskytte luftveiene. Generell støttebehandling er indisert, inkludert hyppig kontroll av vitale tegn og tett observasjon. Zonisamid har en lang eliminasjonshalveringstid, så dets effekter kan vedvare. Selv om det ikke formelt er undersøkt for behandling av overdosering, reduserte hemodialyse plasmakonsentrasjoner av zonisamid hos en pasient med nedsatt nyrefunksjon, og kan vurderes som behandling for overdosering hvis klinisk indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, diverse antiepileptika ATC-kode: N03AX15

Zonisamid er et benzisoksazolderivat. Det er et antiepileptikum med svak karboanhydraseaktivitet *in vitro*. Det er ikke kjemisk beslektet med andre antiepileptika.

Virkningsmekanisme

Zonisamids virkningsmekanisme er ikke helt klarlagt, men det synes å virke på spenningsfølsomme natrium- og kalsiumkanaler, og derved avbryte synkronisert nevronal utløsning, redusere spredningen av anfallsutbrudd og avbryte påfølgende epileptisk aktivitet. Zonisamid har også en modulerende effekt på GABA-mediert nevronal hemming.

Farmakodynamiske effekter

Zonisamids antikonvulsive aktivitet er undersøkt i en rekke modeller, hos flere arter med induerte eller naturlige anfall, og zonisamid synes å virke som et bredspektret antiepileptikum i disse modellene. Zonisamid forebygger maksimale elektroshokkanfall og begrenser anfallsspredning, inkludert spredning av anfall fra cortex til subkortikale strukturer og undertrykker epileptogen fokusaktivitet. I motsetning til fenytoin og karbamazepin virker zonisamid fortrinnsvis på anfall med opphav i cortex.

Klinisk effekt og sikkerhet

Monoterapi ved partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering

Effekt av zonisamid som monoterapi ble fastslått i en dobbeltblindet, parallellgruppe, likeverdighetssammenligning med karbamazepin i depotformulering (PR) hos 583 voksne forsøkspersoner med nydiagnostiserte partielle anfall, med eller uten sekundære generaliserte tonisk-kloniske anfall. Forsøkspersonene ble randomisert til karbamazepin eller zonisamid og fikk behandling i inntil 24 måneder avhengig av respons. Forsøkspersonene ble titrert til første måldose på 600 mg karbamazepin eller 300 mg zonisamid. Forsøkspersoner som fikk et anfall ble titrert til neste måldose, dvs. 800 mg karbamazepin eller 400 mg zonisamid. Forsøkspersoner som fikk et ytterligere anfall ble titrert til maksimal måldose på 1200 mg karbamazepin eller 500 mg zonisamid.

Forsøkspersoner som var anfallsfrie i 26 uker på måldosenivået fortsatte med denne dosen i ytterligere 26 uker. Hovedresultater fra studien presenteres i denne tabellen:

Tabell 7 Effekresultater fra monoterapistudie

	Zonisamid	Karbamazepin		
n (ITT-populasjon)	281	300		
Seks måneders anfallsfrihet			Forskjell	CI ₉₅ %
PP-populasjon*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 %, 3,1 %
ITT-populasjon	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 %, 1,4 %
< 4 anfall i 3 måneders baselineperiode	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 %, 3,7 %
> 4 anfall i 3 måneders baselineperiode	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 %, 5,6 %
Tolv måneders anfallsfrihet				
PP-populasjon	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	-17,2 %, 1,5 %
ITT-populasjon	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	-16,1 %, 0,7 %
< 4 anfall i 3 måneders baselineperiode	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 %, 1,3 %
> 4 anfall i 3 måneders baselineperiode	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 %, 17,4 %
Anfallsundergruppe (6 måneders anfallsfrihet – PP-populasjon)				
Alle partielle	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 %, 0,0 %
Enkle partielle	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 %, 14,7 %
Komplekse partielle	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 %, -5,9 %
Alle generaliserte 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 %
Generaliserte tonisk-kloniske	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 %, 10,5 %

PP = Per protokoll-populasjon, ITT = "Intent To Treat"-populasjon

*Primært endepunkt

Tilleggsbehandling ved behandling av partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering, hos voksne

Hos voksne er effekt av zonisamid vist i 4 dobbeltblindede, placebokontrollerte studier med perioder på inntil 24 uker med dosering én eller to ganger daglig. Disse studiene viste at median reduksjon av frekvensen av partielle anfall er relatert til zonisamiddosen med vedvarende effekt ved doser på 300-500 mg per døgn.

Pediatrik populasjon

Tilleggsbehandling ved behandling av partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering, hos ungdom og pediatriske pasienter (fra 6 års alder)

Hos pediatriske pasienter (fra 6 års alder), er effekten av zonisamid vist i en dobbeltblindet, placebokontrollert studie som omfattet 207 individer og hadde en behandlingsvarighet opp til 24 uker. En reduksjon i anfallsfrekvens på 50 % eller mer fra baseline i løpet av perioden på 12-uker med stabil dose ble observert hos 50 % av de zonisamidbehandlede forsøkspersonene og hos 31 % av de pasientene som fikk placebo.

Spesielle sikkerhetsforhold som oppsto i de pediatriske studiene var: redusert appetitt og vekttap, reduserte bikarbonatnivåer, økt risiko for nyrestein og dehydrering. Alle disse effektene særlig

vekttap, kan ha negativ betydning for vekst og utvikling, og kan medføre generelt redusert helse. Samlet sett er det begrensede data på effekt vekst og utvikling over lengre tid.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Zonisamid absorberes nesten fullstendig etter oral administrasjon, og når vanligvis maksimale serum- eller plasmakonsentrasjoner innen 2 til 5 timer etter dosering. «First pass»-metabolismen antas å være ubetydelig. Absolutt biotilgjengelighet er anslått å være ca 100 %. Oral biotilgjengelighet påvirkes ikke av føde, selv om maksimale plasma- og serumkonsentrasjoner kan oppnås forsinket.

Zonisamids AUC og C_{max} -verdier økte nesten lineært etter enkeltdoser i doseområdet 100-800 mg og etter gjentatte doser i doseområdet 100-400 mg én gang daglig. Økningen ved "«steady state»" var noe høyere enn forventet ut fra dosen, sannsynligvis på grunn av den mestbare bindingen av zonisamid til erytrocytter. «Steady state» ble oppnådd innen 13 dager. Akkumulering forekommer i noe høyere grad enn forventet i forhold til enkeltdosering.

Distribusjon

Zonisamid er 40-50 % bundet til humane plasmaproteiner, og *in vitro*-studier viser at dette er upåvirket av nærvær av forskjellige antiepileptika (dvs. fenytoin, fenobarbital, karbamazepin og natriumvalproat). Tilsynelatende distribusjonsvolum er ca 1,1-1,7 l/kg hos voksne og indikerer at zonisamid i stor grad distribueres til vev. Erytrocytt/plasmaforholdet er ca 15 ved lave konsentrasjoner

og ca. 3 ved høyere konsentrasjoner.

Biotransformasjon

Zonisamid metaboliseres hovedsakelig ved CYP3A4s reduktiv spaltning av benzisoksazolringen i modersubstansen, som danner 2-sulfamoylacetylfenol (SMAP) og også ved N-acetylering. Modersubstansen og SMAP kan i tillegg glukuronideres. Metabolittene, som ikke kunne påvises i plasma, har ikke antikonvulsiv aktivitet. Det er ingen holdepunkter for at zonisamid induserer sin egen metabolisme.

Eliminasjon

Tilsynelatende clearance av zonisamid ved «steady state» etter oral administrasjon er ca 0,70 l/time, og terminal eliminasjonshalveringstid er ca 60 timer i fravær av CYP3A4-induktorer.

Eliminasjonshalveringstiden var uavhengig av dose og ikke påvirket av gjentatt administrasjon. Svingningen i serum- eller plasmakonsentrasjoner innenfor et doseringsintervall er lav (<30 %). Zonisamidmetabolitter og uendret legemiddel utskilles hovedsakelig via urin. Nyreclearance for uendret zonisamid er relativt lav (ca 3,5 ml/minutt), ca. 15-30 % av dosen elimineres uendret.

Linearitet/ikke-linearitet

Zonisamideksponering øker med tiden inntil «steady state» er oppnådd etter ca. 8 uker. Ved sammenligning på samme dosenivå synes personer med høyere total kroppsvekt å ha lavere «steady state» serumkonsentrasjoner, men denne effekten synes å være relativt beskjeden. Alder (≥ 12 år) og kjønn etter justering for kroppsvekteffekter, har ingen tilsynelatende effekt på zonisamideksponering hos epilepsipasienter ved «steady state»-dosering. Det er ikke behov for dosejustering med noen antiepileptika, inkludert CYP3A4-induktorer.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Zonisamid reduserer 28-dagers gjennomsnittlig anfallsfrekvens og reduksjonen er proporsjonal (loglineær) med den gjennomsnittlige zonisamidkonsentrasjonen.

Spesielle pasientgrupper

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon: Hos personer med nedsatt nyrefunksjon var nyreclearance ved enkeltdoser av zonisamid positivt korrelert med kreatininclearance. Plasma AUC for zonisamid var økt med 35 % hos personer med kreatininclearance <20 ml/minutt (se også pkt. 4.2.).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon: Farmakokinetikken til zonisamid hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke tilstrekkelig undersøkt.

Eldre: Det ble ikke observert klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken mellom unge (21-40 år) og eldre (65-75 år).

Barn og ungdom (5-18 år): Begrensede data indikerer at farmakokinetikken hos barn og ungdom dosert til «steady state» med 1, 7 eller 12 mg/kg daglig, fordelt på flere doser, er tilsvarende som observert hos voksne, etter justering for kroppsvekt.

Bioekvivalens

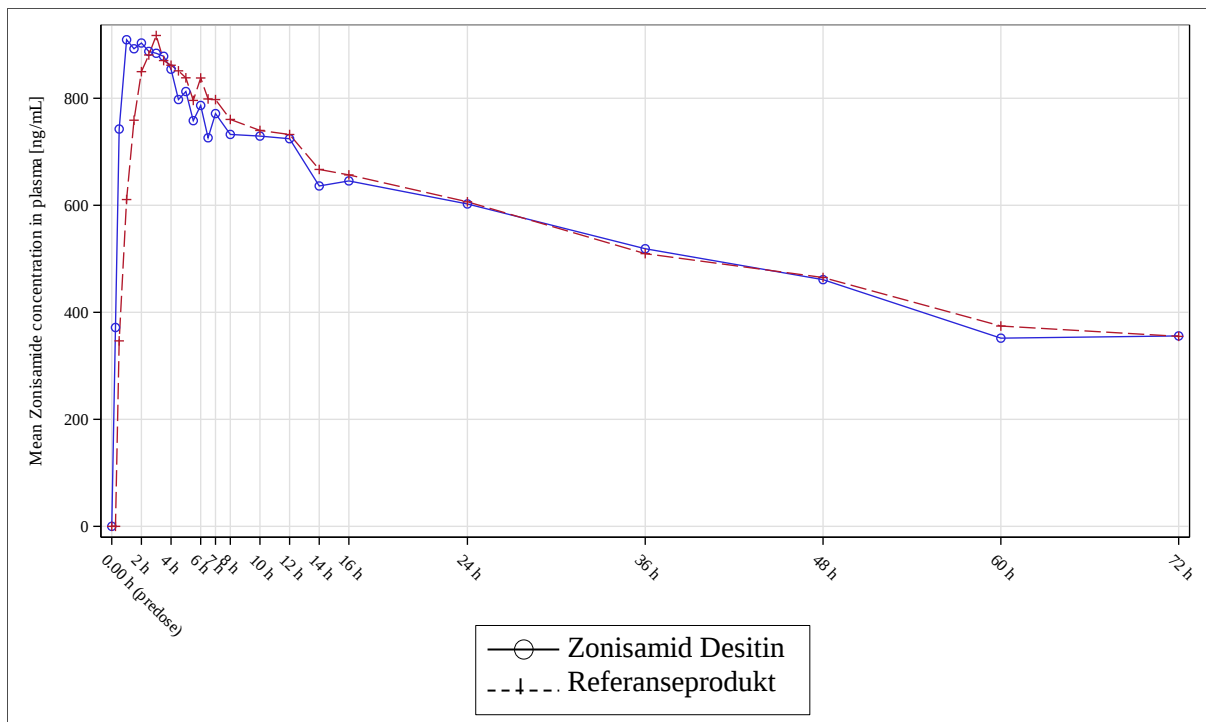
For Zonisamid Desitin mikstur, suspensjon ble det utført en bioekvivalensstudie i forhold til referanseproduktet Zonegran, hos 23 friske frivillige fastende forsøkspersoner. Ettersom doselineariteten er gitt, kan resultatene tas i betraktning med hensyn til andre dosestyrker. Basert på de farmakokinetiske parametrene for zonisamid i plasma etter oral administrasjon, ble det vist bioekvivalens i forhold til referanseproduktet (tabell 8).

Tidsforløpet for plasmakonsentrasjonen for begge de testede produktene var så og si sammenfallende (figur 1). Med hensyn til maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og området under kurven (AUC), var Zonisamid Desitin bioekvivalent sammenlignet med referanseproduktet. For C_{max} var det gjennomsnittlige forholdet 98,6 % med et 90 % konfidensintervall på 94,5 % til 102,8 %. Gjennomsnittlig $AUC_{(0-72)}$ -forhold var 98,7 % med et 90 % konfidensintervall på 96,1 % til 101,4 %.

Tabell 8: Gjennomsnittsverdier for farmakokinetiske parametere for zonisamid etter orale enkeltdoser på 100 mg Zonisamid Desitin sammenlignet med referanseprodukt

		Zonisamid Desitin 100 mg	Referanseprodukt 100 mg
C_{max}	ng/mL	1003,17	995,11
t_{max}	time	2,00	3,25
$AUC_{(0-72)}$	time · ng/mL	38964,95	39070,99

Forklaring: geometrisk gjennomsnitt for C_{max} og $AUC_{(0-72)}$, median for t_{max}



Figur 1: Tidsforløp for det geometriske gjennomsnittet av plasmakonsentrasjonene av zonisamid etter enkeltdoser på 100 mg Zonisamid Desitin oralt, sammenlignet med referanseprodukt

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Funn som ikke er observert i kliniske studier, men som er sett hos hunder ved eksponeringsnivåer tilsvarende klinisk bruk, er leverforandringer (forstørring, mørkebrun misfarging, lett hepatocytforstørring med konsentriske lamellegemer i cytoplasma og cytoplasmavakuolisering) forbundet med økt metabolisme.

Zonisamid var ikke gentoksisk og hadde ikke karsinogenitet.

Zonisamid ga utviklingsavvik hos mus, rotter og hunder og var embryoletalt hos aper, når det ble gitt i organogeneseperioden med zonisamiddosering og plasmanivåer hos moren tilsvarende eller under terapeutiske nivåer hos mennesker.

I en oral toksisitetstudie med gjentatt dosering hos unge rotter, ved eksponeringsnivå tilsvarende de som er observert hos pediatriske pasienter ved maksimal anbefalt dose, ble det observert reduksjoner i kroppsvekt og forandringer i renal histopatologi og kliniske patologiparametre og endringer i adferd. Endringer i renal histopatologi og kliniske patologiparametre var antatt å være relatert til karboanhydrasehemming fra zonisamid. Effektene ved dette dosenivået var reversible i løpet av restitueringsperioden. Ved høyere dosenivåer (2-3-ganger systemisk eksponering sammenlignet med terapeutisk eksponering) var de renale histopatologiske effektene mer alvorlige og bare delvis reversible. De fleste bivirkninger observert hos de unge rottene var de samme som ble sett i de orale toksisitetstudiene med gjentatt dosering av zonisamid hos voksne rotter, men hyalindråper i renale tubuli og transitorisk hyperplasi ble kun observert i studien av unge. Ved dette høyere dosenivået, viste unge rotter reduksjon i vekt, læring og utviklingsparametre. Disse effektene ble antatt å sannsynligvis være relatert til den reduserte kroppsvekten og forsterkede farmakologiske effekter av zonisamid ved den maksimalt tålte dosen.

Hos rotter ble det observert redusert antall corpora lutea og implantasjonssteder ved eksponeringsnivå tilsvarende den maksimale terapeutiske dosen hos mennesker, og ujevn østrogensyklus og redusert antall levende fostre ble observert ved tre ganger høyere eksponeringsnivå.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Fosforsyre 85 %

Xantangummi

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat

Dikaliumfosfat

Dokusatnatrium

Sukralose

Natriummetylparahydroksybenzoat (E 219)

Natriumpropylparahydroksybenzoat (E 217)

Jordbærsmak (inneholder spor av natrium)

Søtningsmodulerende smak (inneholder spor av fruktose, glukose, sukrose, svoveldioksid [E 220] og natrium)

Maskerende smak (inneholder spor av natrium)

Vann, renset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter anbrudd: 3 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 ravfarget glassflaske (type III) med 250 ml mikstur og hvit lukkemekanisme med barnesikring (polypropylen) i en forpakning som også inneholder en 10 ml oral sprøyte, med 0,25 ml graderinger (polyetylen, polypropylen) og en polyetylenadapter for sprøyten.

2 ravfargede glassflasker (type III) med 250 ml mikstur og hvit lukkemekanisme med barnesikring (polypropylen), hver i en forpakning som også inneholder en 10 ml oral sprøyte, med 0,25 ml graderinger (polyetylen, polypropylen) og en polyetylenadapter for sprøyten.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jaeger 214

22335 Hamburg

Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

24-16206

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. november 2024

10. OPPDATERINGSDATO

21.11.2024