1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zonisamid Desitin 20 mg/ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml der Suspension zum Einnehmen enthält 20 mg Zonisamid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
2 mg/ml Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 219), 0,5 mg/ml Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 217).
Dieses Arzneimittel enthält 1,7 mmol (oder 67 mg) Kalium pro 25 ml.
Enthält Spuren von Fructose (0,0026 mg/ml), Glucose, Saccharose und Schwefeldioxid (E 220).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen

Weiße Suspension mit Erdbeergeschmack

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zonisamid Desitin wird angewendet als:

- Monotherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie (siehe Abschnitt 5.1);
- Zusatztherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Dosissteigerung und Erhaltungsdosis
Bei Erwachsenen kann Zonisamid Desitin als Monotherapie eingesetzt oder zu einer bestehenden Therapie hinzugefügt werden. Die Dosis sollte auf der Basis der klinischen Wirkung auftitriert werden. Die empfohlenen Dosissteigerungen und Erhaltungsdosen sind in Tabelle 1 aufgelistet. Einige Patienten, insbesondere diejenigen, die keine CYP3A4-Induktoren einnehmen, können bereits auf geringere Dosierungen ansprechen.

Absetzen
Muss die Behandlung mit Zonisamid Desitin beendet werden, sollte dies schrittweise geschehen (siehe Abschnitt 4.4). In klinischen Studien an erwachsenen Patienten wurden Dosisreduktionen von 100 mg in wöchentlichen Abständen bei gleichzeitiger Anpassung der Dosierungen anderer Antiepileptika vorgenommen (sofern dies erforderlich war).

Tabelle 1 Erwachsene – empfohlenes Dosissteigerungs- und Erhaltungsregime

Behandlungsregime	Titrationsphase			Übliche Erhaltungsdosis
Monotherapie - Neu diagnostiziert, Erwachsene	**Woche 1 + 2**	**Woche 3 + 4**	**Woche 5 + 6**	300 mg (15 ml) einmal täglich. Wenn eine höhere Dosis erforderlich ist: in zweiwöchigen Abständen mit Dosissteigerungsschritten von 100 mg (5 ml) auf bis zu maximal 500 mg (25 ml) erhöhen.
	100 mg (5 ml) einmal täglich	200 mg (10 ml) einmal täglich	300 mg (15 ml) einmal täglich	
Zusatztherapie - mit CYP3A4-Induktoren (siehe Abschnitt 4.5)	**Woche 1**	**Woche 2**	**Wochen 3 bis 5**	300 bis 500 mg täglich (einmal täglich oder aufgeteilt auf zwei Dosen) = 15 - 25 ml/Tag oder 2 x 7,5 - 2 x 12,5 ml/Tag
	50 mg/Tag (aufgeteilt auf zwei Dosen) = 2 x 1,25 ml/Tag	100 mg/Tag (aufgeteilt auf zwei Dosen) = 2 x 2,5 ml/Tag	Steigerung in wöchentlichen Abständen In Schritten von 100 mg (5 ml)	
- ohne CYP3A4-Induktoren; oder mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion	**Woche 1 + 2**	**Woche 3 + 4**	**Wochen 5 bis 10**	300 bis 500 mg täglich (einmal täglich oder aufgeteilt auf zwei Dosen) = 15 - 25 ml/Tag oder 2 x 7,5 - 2 x 12,5 ml/Tag. Einige Patienten sprechen auf niedrigere Dosen an.
	50 mg/Tag (aufgeteilt auf zwei Dosen) = 2 x 1,25 ml/Tag	100 mg/Tag (aufgeteilt auf zwei Dosen) = 2 x 2,5 ml/Tag	Steigerung in zweiwöchigen Abständen in Schritten bis zu 100 mg (5 ml)	

Allgemeine Dosierungsempfehlungen für Zonisamid Desitin bei speziellen Patientengruppen

Kinder und Jugendliche (ab 6 Jahren)

Dosissteigerung und Erhaltungsdosis
Zonisamid Desitin muss zu einer bestehenden Therapie für Kinder ab 6 Jahren hinzugefügt werden. Die Dosis sollte auf der Basis der klinischen Wirkung auftitriert werden. Die empfohlenen Dosissteigerungen und Erhaltungsdosen sind in Tabelle 2 aufgelistet. Einige Patienten, insbesondere diejenigen, die keine CYP3A4-Induktoren einnehmen, können bereits auf geringere Dosierungen ansprechen.

Behandelnde Ärzte sollen Kinder und deren Eltern/Betreuer auf die in einem Kasten speziell hervorgehobenen Hinweise für Patienten zur Hitzschlagvermeidung in der Gebrauchsinformation aufmerksam machen (siehe Abschnitt 4.4: Kinder und Jugendliche).

Tabelle 2 Kinder und Jugendliche (ab 6 Jahren) - empfohlenes Dosissteigerungs- und Erhaltungsregime

Behandlungsregime	Titrationsphase		Übliche Erhaltungsdosis	
Zusatztherapie	Woche 1	Wochen 2 bis 8	Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis 55 kg[a]	Patienten mit einem Körpergewicht von > 55 kg
- mit CYP3A4-Induktoren (siehe Abschnitt 4.5)	1 mg/kg/Tag (einmal täglich) = 0,05 ml/kg KG/Tag	Steigerung in **wöchentlichen Abständen** in Schritten von 1 mg/kg = 0,05 ml/kg KG	6 bis 8 mg/kg/Tag (einmal täglich) = 0,3 - 0,4 ml/kg KG/Tag	300 - 500 mg/Tag (einmal täglich) = 15 - 25 ml/Tag
	Woche 1 + 2	**Woche ≥ 3**		
- ohne CYP3A4-Induktoren	1 mg/kg/Tag (einmal täglich) = 0,05 ml/kg KG/Tag	Steigerung in **zweiwöchigen Abständen** in Schritten von 1 mg/kg = 0,05 ml/kg KG	6 bis 8 mg/kg/Tag (einmal täglich) = 0,3 - 0,4 ml/kg KG/Tag	300 - 500 mg/Tag (einmal täglich) = 15 - 25 ml/Tag

Hinweis:
a. Damit eine Aufrechterhaltung der therapeutischen Dosis gewährleistet ist, sollte das Gewicht des Kindes regelmäßig kontrolliert und die Dosis an etwaige Gewichtsveränderungen bis zu einem Körpergewicht von 55 kg angepasst werden. Das Dosisschema beträgt 6 - 8 mg/kg/Tag bis zu einer Höchstdosis von 500 mg/Tag.

Tabelle 3 Dosisempfehlung für Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 20 und 55 kg

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zonisamid Desitin bei Kindern unter 6 Jahren oder einem Körpergewicht unter 20 kg ist bisher noch nicht erwiesen.

Für Patienten mit einem Körpergewicht unter 20 kg liegen nur eingeschränkte Daten aus klinischen Studien vor. Daher ist bei der Behandlung von Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht unter 20 kg Vorsicht geboten.

Absetzen
Muss die Behandlung mit Zonisamid Desitin beendet werden, sollte dies schrittweise geschehen (siehe Abschnitt 4.4). In klinischen Studien an Kindern und Jugendlichen wurden Dosisreduktionen in Schritten von ca. 2 mg/kg in wöchentlichen Abständen vorgenommen (in Übereinstimmung mit dem in Tabelle 4 angegebenen Behandlungsplan).

Tabelle 4 Kinder und Jugendliche (ab 6 Jahren) - empfohlenes Dosisreduktionsschema

Gewicht	Dosisreduktion in wöchentlichen Abständen in Schritten von:
20 - 28 kg	25 bis 50 mg/Tag* = 1,25 - 2,5 ml/Tag
29 - 41 kg	50 bis 75 mg/Tag* = 2,5 - 3,75 ml/Tag
42 - 55 kg	100 mg/Tag* = 5 ml/Tag
> 55 kg	100 mg/Tag* = 5 ml/Tag

Hinweis:
* Alle Dosen sind einmal täglich einzunehmen.

Ältere Patienten

Vorsicht ist geboten bei Therapieeinleitung bei älteren Patienten, da zur Anwendung von Zonisamid Desitin bei diesen Patienten nur begrenzte Informationen verfügbar sind. Verordnende Ärzte sollten auch das Sicherheitsprofil von Zonisamid Desitin bedenken (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte mit Vorsicht erfolgen, da zur Anwendung bei diesen Patienten nur eingeschränkte Informationen verfügbar sind und eine langsamere Auftitrierung von Zonisamid Desitin erforderlich sein kann. Da Zonisamid und seine Metaboliten über die Nieren ausgeschieden werden, muss das Arzneimittel bei Patienten abgesetzt werden, die ein akutes Nierenversagen entwickeln oder bei denen eine klinisch signifikante, anhaltende Erhöhung des Serumkreatinins beobachtet wird.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion korrelierte die renale Clearance nach einer Einzeldosis von Zonisamid positiv mit der Kreatinin-Clearance. Die Plasma-AUC von Zonisamid war bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 20 ml/min um 35 % erhöht.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurde nicht untersucht. Daher wird eine Anwendung bei Patienten mit schwerwiegender Leberfunktionsstörung nicht empfohlen. Vorsicht ist geboten bei der Therapie von Patienten mit geringfügiger bis mäßiger Leberfunktionsstörung. Eine langsamere Auftitrierung von Zonisamid Desitin kann erforderlich sein.

Art der Anwendung

Zonisamid Desitin ist zum Einnehmen bestimmt.

Vor der Einnahme von Zonisamid Desitin muss die Flasche sehr gut geschüttelt (mindestens 30 Sekunden lang) und die Dosis unmittelbar anschließend vorbereitet werden (um eine Ablagerung zu vermeiden). Die Suspension zum Einnehmen kann direkt von der Applikationsspritze oder verdünnt in einem Glas Wasser oder Orangensaft eingenommen werden. Die Suspension sollte nicht mit kohlensäurehaltigen Getränken wie beispielsweise Mineralwasser eingenommen werden.
Zusammen mit Zonisamid Desitin wird eine skalierte 10 ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit einem entsprechenden Adapter und einer Gebrauchsanweisung in der Packungsbeilage geliefert.

Zonisamid Desitin kann auch über eine Ernährungssonde zugeführt werden, die unmittelbar nach der Gabe dreimal mit jeweils mindestens 5 ml Wasser gespült werden muss. Bei dieser Art der Anwendung sollte die Suspension wie oben für die Einnahme beschrieben unmittelbar vor der Anwendung vorbereitet werden.

Auswirkung von Nahrungsmitteln

Zonisamid Desitin kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Zonisamid Desitin kann mit Joghurt vermischt werden, um den Geschmack zu überdecken.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Sulfonamide.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hautausschläge unbekannter Ursache

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

Bei Patienten, die einen anderweitig nicht erklärbaren Hautausschlag entwickeln, muss das Absetzen von Zonisamid Desitin erwogen werden. Alle Patienten, die unter Einnahme von Zonisamid Desitin einen Hautausschlag entwickeln, müssen engmaschig überwacht werden. Zusätzliche Vorsicht ist bei Patienten geboten, die gleichzeitig andere Antiepileptika erhalten, die unabhängig davon Hautausschläge verursachen können.

Anfallsaktivität bei Absetzen von Zonisamid Desitin
In Übereinstimmung mit der gegenwärtigen klinischen Praxis muss ein Absetzen von Zonisamid Desitin bei Patienten mit Epilepsie mit einer schrittweisen Reduktion der Dosis erfolgen, um die Wahrscheinlichkeit einer durch das Absetzen bedingten Anfallsaktivität zu verringern.
Es existieren nur unzureichende Daten zum Absetzen gleichzeitig verabreichter Antiepileptika mit dem Ziel einer Monotherapie mit Zonisamid Desitin, sobald mit Zonisamid Desitin als Zusatztherapie eine Anfallskontrolle erreicht wurde. Daher muss ein Absetzen gleichzeitig verabreichter Antiepileptika mit Vorsicht erfolgen.

Sulfonamid-Reaktionen
Zonisamid Desitin ist ein Benzisoxazol-Derivat, das eine Sulfonamidgruppe enthält. Schwerwiegende über das Immunsystem vermittelte Nebenwirkungen, die mit Arzneimitteln, welche eine Sulfonamidgruppe enthalten, im Zusammenhang stehen, umfassen:

Hautausschlag, allergische Reaktion und schwerwiegende hämatologische Störungen einschließlich aplastischer Anämie, die in äußerst seltenen Fällen tödlich sein kann.

Über Fälle von Agranulozytose, Thrombozytopenie, Leukopenie, aplastischer Anämie, Panzytopenie und Leukozytose wurde berichtet. Die verfügbaren Informationen reichen nicht aus, um einen etwaigen Zusammenhang zwischen Dosis und Therapiedauer und diesen Ereignissen herzustellen.

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

Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten
Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebo-kontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Zonisamid Desitin nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Nierensteine
Bei manchen Patienten, insbesondere denjenigen mit einer Prädisposition für Nephrolithiasis, kann ein erhöhtes Risiko für Nierensteinbildung und begleitende Anzeichen und Symptome wie Nierenkolik, Nierenschmerzen oder Flankenschmerzen bestehen. Nephrolithiasis kann zu einem chronischen Nierenschaden führen. Risikofaktoren für Nephrolithiasis sind eine vorausgegangene Nierensteinbildung, eine Familienanamnese mit Nephrolithiasis und Hyperkalziurie. Keiner dieser Risikofaktoren erlaubt eine zuverlässige Vorhersage einer Nierensteinbildung während der Zonisamid Desitin-Therapie. Außerdem können Patienten, die andere potenziell eine Nephrolithiasis begünstigende Arzneimittel einnehmen, ein erhöhtes Risiko aufweisen. Eine vermehrte Flüssigkeitsaufnahme und Urinausscheidung können insbesondere bei Patienten mit prädisponierenden Risikofaktoren dazu beitragen, das Risiko einer Steinbildung zu mindern.

Metabolische Azidose
Metabolische Azidose mit Hyperchloridämie und non-Anionlücke (verringerter Serum-Bicarbonatspiegel unterhalb des Referenzbereiches ohne gleichzeitige chronisch respiratorische Alkalose) können im Zusammenhang mit einer Zonisamid Behandlung auftreten. Metabolische Azidose kann durch die vermehrte Ausscheidung von Bicarbonat-Ionen über die Niere infolge der Hemmung der Carboanhydrase durch Zonisamid verursacht werden. Ein solches Ungleichgewicht im Elektrolythaushalt wurde in Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Zonisamid sowie nach der Markteinführung beobachtet. In der Regel tritt eine durch Zonisamid induzierte metabolische Azidose frühzeitig während der Zonisamid-Behandlung auf, wenngleich auch ein späteres Auftreten im Laufe der Behandlung nicht ausgeschlossen ist. Der Umfang der Absenkung des Bicarbonatspiegels ist zumeist leicht bis moderat (durchschnittlich ca. 3,5 mEq/l bei einer Dosierung von 300 mg täglich für Erwachsene); seltener treten stärkere Absenkungen auf. Begleiterkrankungen oder Behandlungen, die das Auftreten einer Azidose begünstigen (Nierenerkrankungen, schwerwiegende respiratorische Erkrankungen, Status epilepticus, Diarrhoe, Operationen, ketogene Diät oder Arzneimittel), können die durch Zonisamid hervorgerufene Absenkung des Bicarbonatspiegels noch weiter verstärken.

Das Risiko für das Auftreten einer durch Zonisamid induzierten metabolischen Azidose scheint bei jüngeren Patienten höher und ihr Verlauf kann schwerer sein. Eine angemessene Untersuchung und Überwachung des Serum-Bicarbonatspiegels ist erforderlich, wenn neben der Zonisamid Desitin-Therapie das Azidoserisiko durch Begleiterkrankungen erhöht ist, bei Patienten mit einem gesteigerten Risiko für das Auftreten von nachteiligen Folgen einer metabolischen Azidose sowie bei Patienten mit Symptomen, die auf eine Azidose hindeuten. Bei Auftreten und Fortbestehen einer metabolischen Azidose ist eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Zonisamid Desitin (durch Ausschleichen oder Reduktion einer therapeutischen Dosis) zu erwägen, da sich eine Osteopenie entwickeln kann.
Insofern die Zonisamid Desitin-Behandlung trotz bestehender Azidose fortgesetzt werden soll, sollte eine alkalisierende Behandlung in Betracht gezogen werden.

Die metabolische Azidose hat das Potenzial, zu einer Hyperammonämie zu führen. Hyperammonämie mit oder ohne Enzephalopathie wurde während der Zonisamid-Behandlung berichtet. Das Risiko für eine Hyperammonämie kann bei Patienten erhöht sein, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die eine Hyperammonämie verursachen können (z. B. Valproat), oder die eine zugrunde liegenden Störung des Harnstoffzyklus oder eine reduzierte mitochondriale Aktivität der Leber aufweisen. Bei Patienten, die

während der Behandlung mit Zonisamid eine ungeklärte Lethargie oder mentale Veränderungen entwickeln, wird empfohlen, eine hyperammonämische Enzephalopathie in Betracht zu ziehen und den Ammoniakspiegel zu messen.

Zonisamid Desitin ist bei erwachsenen Patienten, die gleichzeitig Carboanhydraseinhibitoren wie Topiramat oder Acetazolamid erhalten, mit Vorsicht anzuwenden, da die verfügbaren Daten nicht ausreichen, um eine pharmakodynamische Wechselwirkung auszuschließen (siehe auch Abschnitt 4.4, Kinder und Jugendliche, und Abschnitt 4.5).

Hitzschlag
Fälle verminderten Schwitzens und einer erhöhten Körpertemperatur wurden hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen gemeldet (ausführliche Warnhinweise siehe Abschnitt 4.4, Kinder und Jugendliche). Vorsicht ist bei Erwachsenen geboten, wenn Zonisamid Desitin in Kombination mit anderen Arzneimitteln verordnet wird, die die Patienten für hitzebedingte Erkrankungen prädisponieren; hierunter fallen Carboanhydraseinhibitoren und Arzneimittel mit anticholinerger Wirkung (siehe auch Abschnitt 4.4, Kinder und Jugendliche).

Pankreatitis
Es wird empfohlen, bei Patienten, die Zonisamid Desitin einnehmen und klinische Anzeichen und Symptome einer Pankreatitis entwickeln, die Spiegel von Pankreaslipase und -amylase zu überwachen. Liegt eine Pankreatitis vor, für die keine anderen Ursachen erkennbar sind, wird empfohlen, ein Absetzen von Zonisamid Desitin zu erwägen und eine geeignete Therapie einzuleiten.

Rhabdomyolyse
Für Patienten, die Zonisamid Desitin einnehmen und bei denen sich starke Muskelschmerzen und/oder eine Muskelschwäche mit oder ohne Fieber entwickeln, wird empfohlen, die Marker für eine Muskelschädigung wie Kreatinphosphokinase und Aldolase im Serum zu untersuchen. Sind diese erhöht und gibt es hierfür keine anderen ersichtlichen Ursachen wie Trauma oder Grand-mal-Anfall, wird empfohlen, ein Absetzen von Zonisamid Desitin zu erwägen und eine geeignete Therapie einzuleiten.

Frauen im gebärfähigen Alter
Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Zonisamid Desitin-Behandlung und bis zu einen Monat nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Zonisamid Desitin darf bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden nicht angewendet werden, es sei denn, es ist eindeutig erforderlich, und nur dann, wenn davon ausgegangen wird, dass der potenzielle Nutzen das Risiko für den Fötus rechtfertigt. Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Zonisamid behandelt werden, sollten fachärztlichen Rat einholen.
Vor Beginn der Behandlung sollten Frauen über die möglichen Auswirkungen von Zonisamid Desitin auf den Fötus umfassend informiert werden und diese verstehen. Die Risiken sollten im Gespräch mit der Patientin gegen den Nutzen abgewogen werden. Vor Beginn einer Behandlung mit Zonisamid Desitin sollte bei einer Frau im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest in Betracht gezogen werden.

Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten Ihren Facharzt aufsuchen, um die Behandlung mit Zonisamid Desitin erneut beurteilen zu lassen und andere therapeutische Optionen in Erwägung zu ziehen, bevor sie schwanger werden und bevor die Empfängnisverhütung abgesetzt wird. Frauen im gebärfähigen Alter, die Zonisamid Desitin einnehmen, sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sich unverzüglich an ihren Arzt wenden sollten, wenn sie schwanger werden oder glauben schwanger zu sein. Ärzte, die Patientinnen mit Zonisamid Desitin behandeln, sollten sicherstellen, dass die Patientinnen ausführlich über die Notwendigkeit der Anwendung geeigneter wirksamer kontrazeptiver Maßnahmen informiert sind und sollten auf der Basis der individuellen klinischen Situation der Patientin beurteilen, ob orale Kontrazeptiva beziehungsweise die Dosierung der Bestandteile oraler Kontrazeptiva geeignet sind.

Körpergewicht
Zonisamid Desitin kann zu Gewichtsverlust führen. Eine Nahrungsergänzung oder eine vermehrte Nahrungsaufnahme können erwogen werden, wenn der Patient unter der Therapie an Gewicht verliert oder untergewichtig ist. Tritt ein erheblicher unerwünschter Gewichtsverlust auf, sollte ein Absetzen von Zonisamid Desitin erwogen werden. Ein Gewichtsverlust ist bei Kindern potenziell schwerwiegender (siehe Abschnitt 4.4, Kinder und Jugendliche).

Kinder und Jugendliche
Die oben genannten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten auch für Jugendliche und Kinder. Die nachfolgend genannten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen treffen speziell auf Kinder und Jugendliche zu.

Hitzschlag und Dehydratation

Vorbeugung vor Überhitzung und Austrocknung bei Kindern
Zonisamid Desitin kann bei Kindern zu verminderter Schweißbildung und damit zur Überhitzung des Körpers führen. Wird das Kind nicht behandelt, kann es zu Hirnschäden mit tödlichem Verlauf kommen. Die größte Gefahr für Kinder besteht bei heißem Wetter.
Während der Behandlung des Kindes mit Zonisamid Desitin sind folgende Vorsichtsmaßnahmen zu beachten:
- Dem Kind darf es nicht zu warm werden, vor allem wenn es heiß ist.
- Das Kind soll körperliche Anstrengung meiden, vor allem wenn es heiß ist.
- Das Kind soll viel kaltes Wasser trinken.
- Das Kind darf keines dieser Arzneimittel einnehmen: Carboanhydrasehemmer (wie Topiramat und Acetazolamid) und anticholinerge Arzneimittel (wie Clomipramin, Hydroxyzin, Diphenhydramin, Haloperidol, Imipramin und Oxybutynin).

WENN EINER DER NACHFOLGEND GENANNTEN ZUSTÄNDE AUFTRITT, MUSS SICH DAS KIND DRINGEND IN ÄRZTLICHE BEHANDLUNG BEGEBEN:

Wenn sich die Haut sehr heiß anfühlt und nur eine geringe oder gar keine Schweißabsonderung auftritt oder wenn das Kind Verwirrtheitszustände zeigt, Muskelkrämpfe oder einen beschleunigten Puls oder eine beschleunigte Atmung hat.
- Bringen Sie das Kind an einen kühlen, schattigen Platz.
- Kühlen Sie die Haut des Kindes mit Wasser.
- Geben Sie dem Kind kaltes Wasser zum Trinken.

Überwiegend bei Kindern und Jugendlichen wurde über Fälle von vermindertem Schwitzen und erhöhter Körpertemperatur berichtet. Es wurden einige Fälle von Hitzschlag mit Bedarf für eine stationäre Behandlung diagnostiziert. Es liegen Berichte über Fälle von Hitzschlag vor, die eine stationäre Behandlung erforderten und tödlich verliefen. Die meisten Meldungen erfolgten in Phasen warmen Wetters. Die Ärzte sollten mit den Patienten und deren Betreuern über die möglichen schwerwiegenden Folgen eines Hitzschlags, über die Situationen, in denen ein Hitzschlag auftreten kann, und über die zu ergreifenden Maßnahmen im Fall von Anzeichen und Symptomen eines Hitzschlags sprechen. Die Patienten und deren Betreuer müssen gewarnt werden, damit sie auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten und die Exposition gegenüber extremen Temperaturen sowie anstrengende körperliche Aktivitäten je nach Zustand des Patienten vermeiden. Behandelnde Ärzte sollten Kinder, Jugendliche und deren Eltern/Betreuer auf die Hinweise zur Vorbeugung vor Hitzschlag und Überwärmung bei Kindern in der Gebrauchsinformation aufmerksam machen. Bei Anzeichen oder Symptomen von Dehydratation, Oligohydrose oder erhöhter Körpertemperatur sollte ein Absetzen von Zonisamid Desitin in Erwägung gezogen werden.

Zonisamid Desitin sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht als Begleitmedikation zu anderen Arzneimitteln angewendet werden, die zu einer Anfälligkeit für hitzebedingte Erkrankungen führen können. Dazu gehören Carboanhydrasehemmer und Arzneimittel mit anticholinerger Wirkung.

Körpergewicht
Eine Gewichtsabnahme mit daraus resultierender Verschlechterung des Allgemeinzustandes und die versäumte Einnahme der Antiepileptika-Medikation waren mit einem tödlichen Verlauf assoziiert (siehe Abschnitt 4.8). Zonisamid Desitin wird bei Kindern und Jugendlichen mit Untergewicht (gemäß den altersangepassten BMI-Kategorien der WHO) oder Appetitlosigkeit nicht empfohlen.

Die Inzidenz von zu niedrigem Körpergewicht ist quer durch alle Altersgruppen einheitlich (siehe Abschnitt 4.8); jedoch sollte angesichts der potenziell schwerwiegenden Auswirkungen eines Gewichtsverlusts bei Kindern das Körpergewicht bei dieser Patientengruppe regelmäßig kontrolliert werden. Bei Patienten, deren Gewichtszunahme nicht der in Wachstumstabellen angegebenen entspricht, sollte eine Nahrungsergänzung oder eine Steigerung der Nahrungsaufnahme in Erwägung gezogen werden, andernfalls sollte Zonisamid Desitin abgesetzt werden.

Für Patienten mit einem Körpergewicht unter 20 kg liegen nur eingeschränkte Daten aus klinischen Studien vor. Daher ist bei der Behandlung von Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht unter 20 kg Vorsicht geboten. Die Langzeitauswirkungen eines Gewichtsverlusts auf das Wachstum und die Entwicklung von Kindern und Jugendlichen sind nicht bekannt.

Metabolische Azidose
Das Risiko für das Auftreten einer durch Zonisamid induzierten metabolischen Azidose scheint bei Kindern und Jugendlichen höher, und ihr Verlauf kann schwerer sein. Bei dieser Patientengruppe sollte daher eine angemessene Untersuchung und Überwachung des Serum-Bicarbonatspiegels erfolgen (vollständige Warnhinweise siehe Abschnitt 4.4, Metabolische Azidose; zur Inzidenz von erniedrigten Bicarbonatspiegeln siehe Abschnitt 4.8). Die Langzeitfolgen von erniedrigten Bicarbonatspiegeln auf Wachstum und Entwicklung sind nicht bekannt.

Zonisamid Desitin sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht als Begleitmedikation zu anderen Carboanhydrase-Hemmern wie Topiramat und Acetazolamid angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Nierensteine
Bei Kindern und Jugendlichen sind Nierensteine aufgetreten (vollständige Warnhinweise siehe Abschnitt 4.4, Nierensteine). Bei manchen Patienten, insbesondere denjenigen mit einer Prädisposition für Nephrolithiasis, kann ein erhöhtes Risiko für Nierensteinbildung und begleitende Anzeichen und Symptome wie Nierenkolik, Nierenschmerzen oder Flankenschmerzen bestehen. Nephrolithiasis kann zu einem chronischen Nierenschaden führen. Risikofaktoren für Nephrolithiasis sind eine vorausgegangene Nierensteinbildung, eine Familienanamnese mit Nephrolithiasis und Hyperkalziurie. Keiner dieser Risikofaktoren erlaubt eine zuverlässige Vorhersage einer Nierensteinbildung während der Zonisamid Desitin-Therapie.
Eine vermehrte Flüssigkeitsaufnahme und Urinausscheidung können insbesondere bei Patienten mit prädisponierenden Risikofaktoren dazu beitragen, das Risiko einer Steinbildung zu mindern. Wenn der Arzt befürwortet, sollten Nierenkontrollen mittels Ultraschall durchgeführt werden. Falls Nierensteine entdeckt werden, sollte Zonisamid Desitin abgesetzt werden.

Leberfunktionsstörungen
Bei Kindern und Jugendlichen wurden erhöhte Werte bei hepatobiliären Parametern wie Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST), Gamma-Glutamyltransferase (GGT) und Bilirubin festgestellt, wobei für die über dem oberen Normalwert liegenden Werte kein einheitliches Muster beobachtet werden konnte. Besteht allerdings Verdacht auf ein Leberereignis, sollte die Leberfunktion untersucht und das Absetzen von Zonisamid Desitin in Erwägung gezogen werden.

Kognition
Eine bei Epileptikern aufgetretene Beeinträchtigung der Kognition war mit der Grunderkrankung und/oder der Gabe von Antiepilep-

tika assoziiert. In einer an Kindern und Jugendlichen durchgeführten placebo-kontrollierten Studie mit Zonisamid war der Anteil von Patienten mit beeinträchtigter Kognition in der Zonisamid-Gruppe zahlenmäßig höher als in der Placebo-Gruppe.

Informationen über sonstige Bestandteile
Zonisamid Desitin enthält Natriummethyl-4-hydroxybenzoat und Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat, welche Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen können.
Zonisamid Desitin enthält Schwefeldioxid (E 220), was in seltenen Fällen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchialkrämpfe (Bronchospasmen) hervorrufen kann.
Das Arzneimittel enthält Glucose und Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nichteinnehmen. Glucose und Saccharose können schädlich für die Zähne sein.
Das Arzneimittel enthält Fructose. Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Fructose (oder Sorbitol) –haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Fructose (oder Sorbitol) über die Nahrung ist zu berücksichtigen. Fructose kann die Zähne schädigen.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Applikationsspritze (10 ml), d.h. es ist nahezu „natriumfrei".
Dieses Arzneimittel enthält 1,7 mmol (oder 67 mg) Kalium pro 25 ml. Dies sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder einer Kalium-Diät (Diät mit niedrigem Kaliumgehalt) berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen von Zonisamid Desitin auf Cytochrom-P450-Enzyme

In-vitro-Studien mit humanen Lebermikrosomen zeigen keine oder nur eine geringfügige (< 25 %) Inhibition der Cytochrom-P450-Isoenzyme 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A4 bei Zonisamid-Spiegeln, die die klinisch relevanten Konzentrationen ungebundenen Zonisamids im Serum etwa um das Doppelte oder mehr übersteigen. Daher ist nicht zu erwarten, dass Zonisamid Desitin die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel über Mechanismen beeinflusst, die über Cytochrom P450 vermittelt werden. *In vivo* wurde dies für Carbamazepin, Phenytoin, Ethinylestradiol und Desipramin gezeigt.

Potenzielle Beeinflussung anderer Arzneimittel durch Zonisamid Desitin

Antiepileptika
Bei Patienten mit Epilepsie führte eine Steady-state-Dosierung von Zonisamid zu keinen klinisch relevanten pharmakokinetischen Auswirkungen auf Carbamazepin, Lamotrigin, Phenytoin oder Natriumvalproat.

Orale Kontrazeptiva
In klinischen Studien mit gesunden Probandinnen beeinflusste eine Steady-state-Dosierung von Zonisamid Serumkonzentrationen von Ethinylestradiol oder Norethisteron in einem Kombinationspräparat nicht.

Carboanhydraseinhibitoren
Zonisamid Desitin darf bei erwachsenen Patienten, die gleichzeitig mit Carboanhydraseinhibitoren wie Topiramat und Acetazolamid behandelt werden, nur mit Vorsicht angewendet werden, da die verfügbaren Daten nicht ausreichen, um eine mögliche pharmakodynamische Wechselwirkung auszuschließen (siehe Abschnitt 4.4).

Zonisamid Desitin darf nicht bei Kindern und Jugendlichen als Begleitmedikation angewendet werden, die andere Carboanhydraseinhibitoren wie Topiramat und Acetazolamid erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

P-gp-Substrat
In einer *in-vitro*-Studie zeigt sich, dass Zonisamid ein schwacher Inhibitor von P-gp (MDR1) mit einer IC_{50} von 267 µmol/l ist und dass Zonisamid theoretisch die Pharmakokinetik von Substanzen, die P-gp-Substrate sind, beeinflussen könnte. Bei Beginn oder Absetzen einer Zonisamid-Therapie oder einer Änderung der Zonisamid-Dosis ist bei Patienten Vorsicht geboten, die auch Arzneimittel erhalten, die P-gp-Substrate sind (z.B. Digoxin, Chinidin).

Potenzielle Beeinflussung von Zonisamid Desitin durch andere Arzneimittel

In klinischen Studien hatte eine gleichzeitige Anwendung von Lamotrigin keine offensichtlichen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Zonisamid. Eine Kombination von Zonisamid Desitin mit anderen Arzneimitteln, die eine Urolithiasis verursachen können, kann das Risiko der Entwicklung von Nierensteinen erhöhen. Daher sollte die gleichzeitige Gabe derartiger Arzneimittel vermieden werden.

Zonisamid wird teilweise über CYP3A4 (reduktive Spaltung) sowie über N-Acetyl-Transferasen und Konjugation mit Glukuronsäure metabolisiert. Daher können Substanzen, die diese Enzyme induzieren oder inhibieren können, die Pharmakokinetik von Zonisamid beeinflussen:

- Enzyminduktion: Bei Patienten mit Epilepsie, die CYP3A4-Induktoren wie Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital erhalten, ist die Exposition mit Zonisamid geringer. Diese Effekte sind aller Wahrscheinlichkeit nach nicht von klinischer Bedeutung, wenn Zonisamid Desitin zu einer vorbestehenden Therapie hinzugefügt wird. Veränderungen der Zonisamid-Konzentration können jedoch auftreten, wenn gleichzeitig CYP3A4-induzierende Antiepileptika oder andere Arzneimittel abgesetzt, neu eingesetzt oder in ihrer Dosierung verändert werden. In derartigen Fällen kann eine Anpassung der Zonisamid Desitin-Dosis erforderlich sein. Rifampicin ist ein potenter CYP3A4-Induktor. Ist eine gleichzeitige Anwendung erforderlich, sind die Patienten engmaschig zu überwachen, und die Dosierungen von Zonisamid Desitin und anderen CYP3A4-Substraten sind nach Bedarf anzupassen.

- CYP3A4-Inhibition: Auf der Basis klinischer Daten scheinen bekannte spezifische und unspezifische CYP3A4-Inhibitoren keine klinisch relevante Auswirkung auf die pharmakokinetischen Expositionsparameter von Zonisamid auszuüben. Steady-state- Dosierungen von Ketoconazol (400 mg/Tag) oder von Cimetidin (1200 mg/Tag) hatten keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Zonisamid nach Gabe einer Einzeldosis an gesunde Probanden. Daher sollte eine Veränderung der Zonisamid Desitin-Dosis nicht erforderlich sein, wenn gleichzeitig bekannte CYP3A4-Inhibitoren angewendet werden.

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

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

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

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

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

Fertilität
Über die Wirkungen von Zonisamid auf die menschliche Fertilität liegen keine klinischen Daten vor. Studien an Tieren haben Veränderungen der Fertilitätsparameter gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Da es aber bei einigen Patienten insbesondere zu Therapiebeginn oder nach einer Dosissteigerung zu Benommenheit oder Konzentrationsstörungen kommen kann, muss den Patienten geraten werden, bei Tätigkeiten, die ein hohes Maß an Aufmerksamkeit erfordern, wie beim Führen eines Fahrzeugs und Bedienen von Maschinen, vorsichtig zu sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zonisamid wurde in klinischen Studien bei über 1200 Patienten angewendet, über 400 dieser Patienten erhielten Zonisamid mindestens ein Jahr lang. Außerdem liegen in Japan seit 1989 und in den USA seit dem Jahr 2000 weitreichende Post-Marketing-Erfahrungen mit Zonisamid vor.

Es sollte bedacht werden, dass Zonisamid Desitin ein Benzisoxazol-Derivat ist, das eine Sulfonamidgruppe enthält. Schwerwiegende über das Immunsystem vermittelte Nebenwirkungen, die mit Arzneimitteln, welche eine Sulfonamidgruppe enthalten, im Zusammenhang stehen, umfassen: Hautausschlag, allergische Reaktion und schwerwiegende hämatologische Störungen einschließlich aplastischer Anämie, die in äußerst seltenen Fällen tödlich sein kann (siehe Abschnitt 4.4).

Die häufigsten Nebenwirkungen in kontrollierten Studien mit Zonisamid als Zusatztherapie waren Schläfrigkeit, Schwindelgefühl und Anorexie. In einer randomisierten, kontrollierten Studie zur Monotherapie, in der Zonisamid mit einer Carbamazepin Retard-Formulierung verglichen wurde, waren die häufigsten Nebenwirkungen Absinken der Bicarbonatserumspiegel, Appetitverlust und Gewichtsabnahme. Die Inzidenz von stark erniedrigten Bicarbonatspiegeln im Serum (mit Abnahmen auf unter 17 mEq/l und um mehr als 5 mEq/l) lag bei 3,8 %. Die Inzidenz von deutlichen Gewichtsabnahmen von 20 % oder mehr lag bei 0,7 %.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

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

sehr häufig ≥ 1/10
häufig ≥ 1/100 bis < 1/10
gelegentlich ≥ 1/1 000 bis < 1/100)
selten ≥ 1/10 000 bis < 1/1.000
sehr selten < 1/10 000
nicht bekannt Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Tabelle 5 Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Zonisamid aus klinischen Studien als Zusatztherapie und aus der Post-Marketing-Überwachung

Systemorganklasse (MedDRA-Terminologie)	Sehr Häufig	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Pneumonie, Harnwegsinfektion	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		kleinflächige Hautblutungen		Agranulozytose, Aplastische Anämie, Leukozytose, Leukopenie, Lymphadenopathie, Panzytopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit		Arzneimittelinduziertes Überempfindlichkeitssyndrom, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie		Hypokaliämie	Metabolische Azidose, Renaltubuläre Azidose
Psychiatrische Erkrankungen	Agitiertheit, Reizbarkeit, Verwirrungszustand, Depression	Affektlabilität, Angst, Schlaflosigkeit, Psychotische Störung	Wut, Aggression, Suizidgedanken, Suizidversuch	Halluzination
Erkrankungen des Nervensystems	Ataxie, Schwindel, Gedächtnisbeeinträchtigung, Schläfrigkeit	Bradyphrenie, Aufmerksamkeitsstörung, Nystagmus, Parästhesie, Sprachstörung, Tremor	Krampfanfall	Amnesie, Koma, Grand-mal-Anfall, Myasthenisches Syndrom, Malignes neuroleptisches Syndrom, Status epilepticus
Augenerkrankungen	Diplopie			Engwinkelglaukom, Augenschmerzen, Myopie,

				Verschwommenes Sehen, Verminderte Sehschärfe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Dyspnoe, Aspirationspneumonie, Respirationsstörungen, Allergische Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen, Obstipation, Durchfall, Dyspepsie, Übelkeit	Erbrechen	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholezystitis, Cholelithiasis	Leberzellschädigung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Hautausschlag, Pruritus, Alopezie		Anhidrose, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nephrolithiasis	Harnsteine	Hydronephrose, Nierenversagen, Abnormer Urin
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Grippeähnliche Erkrankung, Fieber, Periphere Ödeme		
Untersuchungen	Erniedrigte Bikarbonatspiegel	Gewichtsabnahme		Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Blut, Erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Erhöhter Blutharnstoff, Leberfunktionstest abnorm
Verletzung, Vergiftung und Komplikationen des Eingriffs				Hitzschlag

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

Tabelle 6 Nebenwirkungen aus einer randomisierten kontrollierten Studie zur Monotherapie,in der Zonisamid mit einer Carbamazepin Retard-Formulierung verglichen wurde

Systemorganklasse (MedDRA-Terminologie)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Harnwegsinfektion, Pneumonie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Thrombozytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitverlust	Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen		Agitiertheit, Depression, Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen, Angst	Verwirrungszustand, Akute Psychose, Aggression, Suizidgedanken, Halluzination
Erkrankungen des Nervensystems		Ataxie, Schwindel, Gedächtnisstörungen, Schläfrigkeit, Bradyphrenie,	Nystagmus, Sprachstörung, Tremor, Krampfanfall

		Aufmerksamkeitsstörung, Parästhesie	
Augenerkrankungen		Diplopie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Respirationsstörungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Verstopfung, Durchfall, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen	Bauchschmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen			Akute Cholezystitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Hautausschlag	Juckreiz, Ekchymose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Fieber, Reizbarkeit	
Untersuchungen	Erniedrigte Bicarbonatspiegel	Gewichtsabnahme, Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Blut, Erhöhung der Alaninaminotransferase, Erhöhung der Aspartataminotransferase	Abnorme Urinwerte

Zusätzliche Informationen zu speziellen Patientengruppen

Ältere Patienten
Eine gepoolte Auswertung von Sicherheitsdaten bei 95 älteren Patienten hat eine im Vergleich zur Erwachsenenpopulation relativ höhere Meldehäufigkeit von peripheren Ödemen und Pruritus ergeben.

Eine Überprüfung der Post-Marketing-Daten lässt vermuten, dass Patienten ab 65 Jahren häufiger als die Allgemeinbevölkerung folgende Ereignisse melden: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und arzneimittelinduziertes Überempfindlichkeitssyndrom (drug induced hypersensitivity syndrome, DIHS).

Kinder und Jugendliche
In Placebo-kontrollierten klinischen Studien entsprach das Nebenwirkungsprofil von Zonisamid bei Kindern und Jugendlichen von 6 bis 17 Jahren dem von Erwachsenen. Unter den 465 Patienten in der pädiatrischen Sicherheitsdatenbank (einschließlich weiterer 67 Patienten aus der Verlängerungsphase der kontrollierten klinischen Studie) waren 7 Todesfälle (1,5 %; 14,6/1.000 Patientenjahre): 2 Fälle von Status epilepticus, von denen einer mit einem schweren Gewichtsverlust (10 % innerhalb von 3 Monaten) bei einem untergewichtigen Patienten verbunden war, der die Medikation danach nicht mehr einnahm; 1 Fall mit Kopfverletzung/Hämatom und 4 Todesfälle bei Patienten mit vorbestehenden funktionellen neurologischen Defiziten unterschiedlicher Ursache (2 Fälle von Pneunomie-induzierter Sepsis/Organversagen, 1 plötzlicher unerwarteter Todesfall bei einem Epilepsie-Patienten und 1 Kopfverletzung). Bei insgesamt 70,4 % der Kinder und Jugendlichen, die Zonisamid in der kontrollierten Studie oder in der offenen Verlängerungsphase dieser Studie erhielten, wurde mindestens einmal ein behandlungsbedingter Bicarbonatwert unter 22 mmol/l gemessen. Die erniedrigten Bicarbonatwerte waren ebenfalls über einen langen Zeitraum messbar (Median 188 Tage). Eine gepoolte Analyse der Sicherheitsdaten von 420 pädiatrischen Patienten (183 Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren und 237 Patienten im Alter von 12 bis 16 Jahren mit einer mittleren Expositionsdauer von ungefähr 12 Monaten) zeigte eine relativ höhere Meldehäufigkeit von Pneumonie, Dehydratation, reduziertem Schwitzen, abnormen Leberfunktionswerten, Otitis media, Pharyngitis, Sinusitis und Infektionen der oberen Atemwege, Husten, Epistaxis und Rhinitis, Bauchschmerzen, Erbrechen, Hautausschlag, Ekzem und Fieber als die Erwachsenenpopulation (dies galt insbesondere für Patienten unter 12 Jahren) sowie eine niedrige Inzidenz von Amnesie, Kreatininanstieg, Lymphadenopathie und Thrombozytopenie. Die Inzidenz einer Körpergewichtsabnahme von 10 % oder mehr lag bei 10,7 % (siehe Abschnitt 4.4). In manchen Fällen von Gewichtsabnahme kam es zu einer Verzögerung beim Übergang in das nächste Tanner-Stadium und bei der Knochenreife.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gab Fälle von versehentlicher und absichtlicher Überdosierung bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen. In einigen Fällen blieb die Überdosierung asymptomatisch, insbesondere, wenn sofort ein Erbrechen induziert oder eine Lavage vorgenommen wurde. In anderen Fällen ging die Überdosierung mit Symptomen wie Schläfrigkeit, Übelkeit, Gastritis, Nystagmus, Myoklonien, Koma, Bradykardien, reduzierter Nierenfunktion, Hypotonie und Atemdepression einher. Eine sehr hohe Plasmakonzentration von Zonisamid von 100,1 µg/ml wurde etwa 31 Std. nach Einnahme einer Überdosis von Zonisamid und Clonazepam bei einem Patienten festgestellt. Der Patient wurde komatös und hatte eine Atemdepression, kam jedoch fünf Tage später wieder zu Bewusstsein und hatte keine Folgeerscheinungen.

Therapie

Es stehen keine spezifischen Antidote für eine Überdosierung mit Zonisamid Desitin zur Verfügung. Bei Verdacht auf eine kürzlich zurückliegende Überdosierung können eine Magenspülung oder die Induktion von Erbrechen indiziert sein; hierbei müssen die üblichen Vorsichtsmaßnahmen zur Sicherung der Atemwege getroffen werden. Allgemeine unterstützende Maßnahmen sowie eine häufige Kontrolle der Vitalzeichen und engmaschige Überwachung sind indiziert. Zonisamid hat eine lange Eliminations-Halbwertszeit, daher können seine Wirkungen anhalten. Durch Hämodialyse wurde, obgleich dies nicht formell zur Therapie einer Überdosierung untersucht wurde, die Plasmakonzentration von Zonisamid bei einem Patienten mit verminderter Nierenfunktion verringert; sie kann daher bei klinischer Indikation als Therapie einer Überdosierung erwogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika
ATC-Code: N03AX15

Zonisamid ist ein Benzisoxazol-Derivat. Es ist ein Antiepileptikum mit schwacher Carboanhydraseaktivität *in vitro*. Es ist chemisch nicht mit anderen Antiepileptika verwandt.

Wirkmechanismus
Der Wirkmechanismus von Zonisamid ist nicht vollständig geklärt. Es scheint jedoch auf spannungsabhängige Natrium- und Kalziumkanäle zu wirken und unterbricht so die synchronisierte neuronale Entladung, wodurch die Ausbreitung von epileptiformen Entladungen reduziert und eine daraus folgende epileptische Aktivität unterbunden wird. Zonisamid übt zusätzlich eine modulatorische Wirkung auf die GABA-vermittelte neuronale Inhibition aus.

Pharmakodynamische Wirkungen
Die antikonvulsive Wirkung von Zonisamid wurde in mehreren Modellen bei verschiedenen Spezies mit induzierten oder spontanen Anfällen untersucht. Zonisamid scheint in diesen Modellen als Breitspektrum-Antiepileptikum wirksam zu sein. Zonisamid verhindert Anfälle nach maximalem Elektroschock, hemmt die Anfallsausbreitung, einschließlich der Verbreitung von Anfällen vom Kortex auf subkortikale Strukturen, und unterdrückt die Aktivität eines epileptischen Fokus. Im Gegensatz zu Phenytoin und Carbamazepin ist Zonisamid jedoch vorwiegend bei Anfällen wirksam, die ihren Ursprung im Kortex haben.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Monotherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung

Die Wirksamkeit von Zonisamid als Monotherapie wurde in einem doppelblinden Parallelgruppen-Vergleich zur Nichtunterlegenheit mit einer Carbamazepin Retard-Formulierung an 583 erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierten fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre generalisierte tonisch-klonische Anfälle nachgewiesen. Die Patienten wurden auf eine Behandlung mit Carbamazepin und Zonisamid randomisiert und erhielten je nach Ansprechen die Behandlung für eine Dauer von bis zu 24 Monaten. Die Patienten wurden auf eine anfängliche Zieldosis von 600 mg Carbamazepin bzw. 300 mg Zonisamid titriert. Patienten, bei denen ein epileptischer Anfall auftrat, wurden auf die nächste Zieldosis, d. h. 800 mg Carbamazepin bzw. 400 mg Zonisamid, titriert. Patienten, die einen weiteren epileptischen Anfall erlitten, wurden auf die maximale Zieldosis von 1200 mg Carbamazepin bzw. 500 mg Zonisamid titriert. Patienten, die unter der Behandlung mit einer Zieldosis 26 Wochen lang keinen epileptischen Anfall erlitten, wurden weitere 26 Wochen lang mit dieser Dosis weiterbehandelt. Die Hauptergebnisse in dieser Studie sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 7 Wirksamkeitsergebnisse für die Monotherapie-Studie

	Zonisamid	Carbamazepin		
n (ITT-Population)	281	300	Unterschied	$KI_{95\,\%}$
Anfallsfreiheit für sechs Monate				
PP-Population*	79,4 %	83,7 %	-4,5 %	-12,2 %; 3,1 %
ITT-Population	69,4 %	74,7 %	-6,1 %	-13,6 %; 1,4 %
≤ 4 Anfälle während der 3-monatigen Baseline-Phase	71,7 %	75,7 %	-4,0 %	-11,7 %; 3,7 %
> 4 Anfälle während der 3-monatigen Baseline-Phase	52,9 %	68,9 %	-15,9 %	-37,5 %; 5,6 %
Anfallsfreiheit für zwölf Monate				
PP-Population	67,6 %	74,7 %	-7,9 %	-17,2 %; 1,5 %
ITT-Population	55,9 %	62,3 %	-7,7 %	-16,1 %; 0,7 %
≤ 4 Anfälle während der 3-monatigen Baseline-Phase	57,4 %	64,7 %	-7,2 %	-15,7 %; 1,3 %
> 4 Anfälle während der 3-monatigen Baseline-Phase	44,1 %	48,9 %	-4,8 %	-26,9 %; 17,4 %

Anfalls-Subtyp (6 Monate Anfallsfreiheit –PP-Population)				
Alle fokalen Anfälle	76,4 %	86,0 %	-9,6 %	-19,2 %; 0,0 %
Einfache fokale Anfälle	72,3 %	75,0 %	-2,7 %	-20,0 %; 14,7 %
Komplexe fokale Anfälle	76,9 %	93,0 %	-16,1 %	-26,3 %; -5,9 %
Alle generalisierten tonisch-klonischen Anfälle	78,9 %	81,6 %	-2,8 %	-11,5 %; 6,0 %
Sekundäre tonisch-klonische Anfälle	77,4 %	80,0 %	-2,6 %	-12,4 %; 7,1 %
Generalisierte tonisch-klonische Anfälle	85,7 %	92,0 %	-6,3 %	-23,1 %; 10,5 %

PP = Per-Protocol-Population; ITT = Intent-To-Treat-Population
*Primärer Endpunkt

Zusatztherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen

Bei Erwachsenen wurde die Wirksamkeit von Zonisamid in 4 Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien von bis zu 24 Wochen Dauer mit ein- oder zweimaliger täglicher Gabe belegt. Diese Studien zeigen, dass die mediane Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle mit der Dosierung von Zonisamid im Zusammenhang steht, mit einer anhaltenden Wirksamkeit bei Dosierungen von 300 bis 500 mg/Tag.

Kinder und Jugendliche

Zusatztherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Jugendlichen und Kindern (ab 6 Jahren)

Bei Jugendlichen und Kindern (ab 6 Jahren) wurde die Wirksamkeit von Zonisamid in einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie an 207 Patienten bei einer Behandlungsdauer von bis zu 24 Wochen nachgewiesen. Bei 50 % der mit Zonisamid behandelten Patienten und 31 % der Patienten unter Placebo wurde eine Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber der Ausgangssituation von mindestens 50 % während der 12-wöchigen stabilen Dosisphase beobachtet.

Spezielle Sicherheitsprobleme, die in den Studien an Kindern und Jugendlichen angetroffen wurden, waren: Appetitverlust und Gewichtsverlust, erniedrigte Bicarbonatspiegel, erhöhtes Risiko für Nierensteinbildung und Dehydratation. Alle diese Wirkungen und speziell der Gewichtsverlust können nachteilige Auswirkungen auf Wachstum und Entwicklung haben und zu einer allgemeinen Verschlechterung des Gesundheitszustandes führen. Die Daten über die langfristigen Auswirkungen auf Wachstum und Entwicklung sind insgesamt begrenzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Zonisamid wird nach Einnahme nahezu vollständig resorbiert. Maximale Konzentrationen in Plasma oder Serum werden im Allgemeinen innerhalb von 2 bis 5 Stunden nach der Einnahme erreicht. Der First-pass-Metabolismus ist vermutlich vernachlässigbar. Die absolute Bioverfügbarkeit wird auf etwa 100 % geschätzt. Die orale Bioverfügbarkeit wird durch Nahrung nicht beeinflusst, maximale Konzentrationen in Plasma oder Serum können jedoch verzögert eintreten.

Die AUC- und C_{max}-Werte von Zonisamid erhöhten sich nach einmaliger Anwendung im Dosisbereich von 100 - 800 mg und nach mehreren Anwendungen im Dosisbereich von einmal täglich 100 - 400 mg nahezu linear. Der Anstieg im Steady-state war geringfügig höher als aufgrund der Dosis zu erwarten, möglicherweise aufgrund der sättigbaren Bindung von Zonisamid an Erythrozyten. Der Steady-state wurde innerhalb von 13 Tagen erreicht. Die Akkumulation erscheint leicht höher, als Einzeldosierungen erwarten ließen.

Verteilung

Zonisamid wird zu 40 - 50 % an humane Plasmaproteine gebunden. *In-vitro*-Studien zeigen, dass dies durch die Anwesenheit verschiedener Antiepileptika nicht beeinflusst wird (z.B. Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin und Natriumvalproat). Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt bei Erwachsenen etwa 1,1 - 1,7 l/kg, was darauf hinweist, dass Zonisamid ausgiebig in die Gewebe verteilt wird. Das Verhältnis von Erythrozyten zu Plasma beträgt bei geringen Konzentrationen etwa 15, bei höheren Konzentrationen etwa 3.

Biotransformation

Zonisamid wird primär durch reduktive Spaltung des Benzisoxazolrings der Muttersubstanz durch CYP3A4 zu 2-Sulfamoylacetylphenol (SMAP), aber auch über N-Acetylierung abgebaut. Die Muttersubstanz und SMAP können zusätzlich glukuronidiert werden. Die Metaboliten, die im Plasma nicht nachgewiesen werden konnten, haben keine antikonvulsive Aktivität. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Zonisamid seinen eigenen Metabolismus induziert.

Elimination

Die ersichtliche Clearance von Zonisamid im Steady-state nach oraler Gabe beträgt etwa 0,70 l/Std., die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt bei Abwesenheit von CYP3A4-Induktoren etwa 60 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit war unabhängig von der Dosierung und wurde durch wiederholte Gabe nicht beeinflusst. Die Fluktuation der Konzentrationen in Plasma oder Serum über ein Dosierungsintervall ist gering (< 30 %). Der Hauptausscheidungsweg von Zonisamid-Metaboliten und unveränderter

Substanz läuft über den Urin. Die renale Clearance von unverändertem Zonisamid ist relativ gering (etwa 3,5 ml/min); etwa 15 - 30 % der Dosis werden unverändert ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Zonisamid-Exposition steigt im Zeitverlauf an, bis nach etwa 8 Wochen ein Steady-state erreicht ist. Bei einem Vergleich gleicher Dosisbereiche scheinen Patienten mit einem höheren Körpergesamtgewicht geringere Serumkonzentrationen im Steady-state zu haben. Dieser Effekt scheint jedoch relativ moderat zu sein. Nach Korrektur hinsichtlich der Einflussgröße Körpergewicht haben Alter (≥ 12 Jahre) und Geschlecht keinen erkennbaren Effekt auf die Zonisamid-Exposition bei Patienten mit Epilepsie bei Steady-state-Dosierung. Es ist keine Dosisanpassung bei Antiepileptika, einschließlich CYP3A4-Induktoren, erforderlich.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Zonisamid senkt die durchschnittliche Anfallshäufigkeit im Zeitraum von 28 Tagen, und die Abnahme ist proportional (log-linear) zur Durchschnittskonzentration von Zonisamid.

Spezielle Patientengruppen

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion korrelierte die renale Clearance nach einer Einzeldosis von Zonisamid positiv mit der Kreatinin-Clearance. Die Plasma-AUC von Zonisamid war bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 20 ml/min um 35 % erhöht (siehe auch Abschnitt 4.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Die Pharmakokinetik von Zonisamid bei Patienten mit gestörter Leberfunktion wurde nicht hinreichend untersucht.

Ältere Patienten: Zwischen jungen (21-40 Jahre) und älteren Patienten (65-75 Jahre) wurden keine klinisch signifikanten Abweichungen der Pharmakokinetik beobachtet.

Kinder und Jugendliche (5-18 Jahre): Begrenzte Daten geben Hinweis darauf, dass die Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen, die mit 1, 7 oder 12 mg/kg täglich in mehreren Gaben bis zum Steady-state aufdosiert wurden, nach Angleichung bezüglich des Körpergewichts gleich der bei Erwachsenen ist.

Bioäquivalenz

Für Zonisamid Desitin Suspension zum Einnehmen wurde eine Bioäquivalenz-Studie im Vergleich mit dem Referenzprodukt Zonegran an 23 gesunden Probanden unter Nüchternbedingungen durchgeführt. Aufgrund der Dosislinearität sind die Ergebnisse auf andere Dosisstärken übertragbar. Basierend auf den pharmakokinetischen Parametern von Zonisamid im Plasma nach oraler Verabreichung wurde die Bioäquivalenz im Vergleich zum Referenzprodukt belegt (Tabelle 8).

Der Zeitverlauf der Plasmakonzentration beider getesteter Produkte war fast deckungsgleich (Abbildung 1). In Bezug auf die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Kurve (AUC) war Zonisamid Desitin im Vergleich zum Referenzprodukt bioäquivalent. Für C_{max} betrug der mittlere Quotient 98,6 % mit einem 90%igen Konfidenzintervall von 94,5 % bis 102,8 %. Der mittlere Quotient für $AUC_{(0-72)}$ war 98,7 % mit einem 90%igen Konfidenzintervall von 96,1 % bis 101,4 %.

Tabelle 8: Mittelwerte der pharmakokinetischen Parameter von Zonisamid nach oralen Einzeldosen von 100 mg Zonisamid Desitin im Vergleich zum Referenzprodukt

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

Legende: Geometrisches Mittel von C_{max} und $AUC_{(0-72)}$, Median von t_{max}

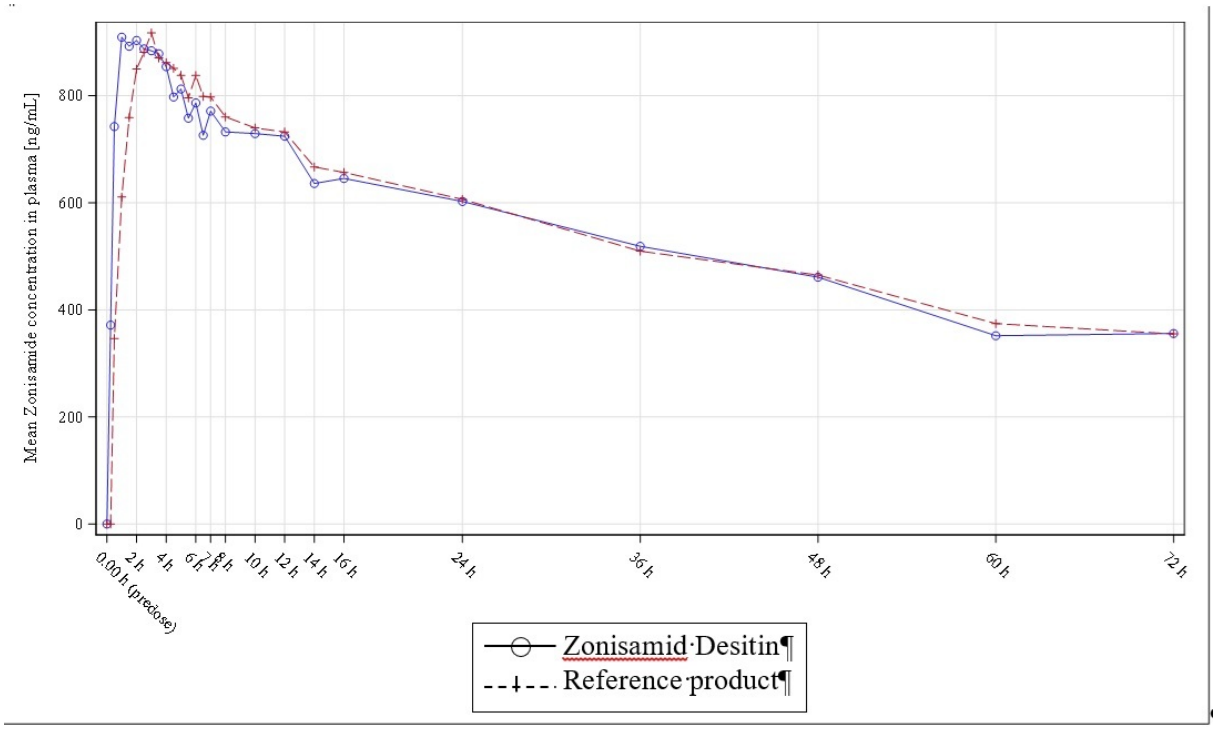


Abbildung 1: Zeitverlauf des geometrischen Mittels der Plasmakonzentration von Zonisamid nach oralen Einzeldosen von 100 mg Zonisamid Desitin im Vergleich zum Referenzprodukt

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Befunde, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, jedoch beim Hund unter ähnlichen Expositionsspiegeln wie in der klinischen Anwendung festgestellt wurden, waren: Leberveränderungen (Vergrößerung, dunkelbraune Verfärbung, leichte Vergrößerung der Hepatozyten mit konzentrischen lamellären Körpern im Zytoplasma und zytoplasmatischer Vakuolisierung). Diese standen im Zusammenhang mit einem erhöhten Metabolismus.

Zonisamid war nicht gentoxisch und hat kein kanzerogenes Potenzial.

Zonisamid verursachte Entwicklungsanomalien bei Mäusen, Ratten und Hunden und war für Affenembryos tödlich, wenn es während der Organogenese in Dosierungen verabreicht wurde, die zu mütterlichen Plasmaspiegeln führten, welche vergleichbar oder niedriger als humantherapeutische Spiegel waren.

In einer Studie zur oralen Toxizität nach wiederholter Gabe bei juvenilen Ratten mit ähnlichen Expositionsniveaus, wie sie bei pädiatrischen Patienten unter der empfohlenen Höchstdosis beobachtet wurden, waren eine Gewichtsabnahme, histopathologische Veränderungen der Nieren sowie Veränderungen der klinisch-pathologischen Parameter und Verhaltensveränderungen festzustellen. Die histopathologischen Nierenveränderungen und die Veränderungen der klinisch-pathologischen Parameter wurden auf die Carboanhydrase-Hemmung durch Zonisamid zurückgeführt. Die Wirkungen auf dieser Dosisebene waren während des Erholungszeitraums reversibel. Auf einer höheren Dosisebene (der 2- bis 3-fachen systemischen Exposition im Vergleich zur therapeutischen Exposition) waren die histopathologischen Wirkungen in der Niere stärker ausgeprägt und nur teilweise reversibel. Die meisten bei juvenilen Ratten beobachteten unerwünschten Wirkungen waren mit denen vergleichbar, die in Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe von Zonisamid bei erwachsenen Ratten festgestellt wurden, jedoch wurden Hyalintropfen in den Nierentubuli und eine transitorische Hyperplasie nur in der Studie an juvenilen Ratten beobachtet. Auf dieser höheren Dosisebene zeigten die juvenilen Ratten eine Abnahme des Wachstums, der Lernfähigkeit und der Entwicklungsparameter. Es wurde als wahrscheinlich erachtet, dass diese Wirkungen mit der Körpergewichtsabnahme und den übersteigerten pharmakologischen Wirkungen von Zonisamid in der verträglichen Höchstdosis zusammenhingen.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Phosphorsäure 85 %
Xanthangummi
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Kaliummonohydrogenphosphat (Ph.Eur.)

Docusat-Natrium
Sucralose
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 219)
Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 217)
Erdbeer-Aroma, natürlich, Pulver (enthält Spuren von Natrium)
Süßeverfeinerungs-Aroma, Pulver, natürlich (enthält Spuren von Fructose, Glucose, Sucrose, Schwefeldioxid (E 220) und Natrium)
Aroma zur Maskierung, natürlich, Pulver (enthält Spuren von Natrium)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach Anbruch: 3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für die Anwendung

Eine Braunglasflasche mit 250 ml Suspension und einem weißen, kindersicheren Verschluss (Polypropylen) in einer Schachtel, die außerdem eine 10 ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit Markierungen alle 0,25 ml und einen Polyethylen-Adapter für die Applikationsspritze enthält.

Packungsgrößen: 1 oder 2 Flaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2202372.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10.09.2019

10. STAND DER INFORMATION

April 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Mat-Nr. 230199-02