

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZurzuvaTM 20 mg Hartkapseln
ZurzuvaTM 25 mg Hartkapseln
ZurzuvaTM 30 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ZurzuvaTM 20 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 20 mg Zuranolon.

ZurzuvaTM 25 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 25 mg Zuranolon.

ZurzuvaTM 30 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 30 mg Zuranolon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

ZurzuvaTM 20 mg Hartkapseln

Hartkapseln der Größe 1 (etwa 19 mm lang) mit einem hellorangenen Kapseloberteil und einem elfenbeinfarbenen bis hellgelben Kapselunterteil mit dem Aufdruck „S-217 20mg“ in schwarzer Tinte.

ZurzuvaTM 25 mg Hartkapseln

Hartkapseln der Größe 1 (etwa 19 mm lang) mit einem hellorangenen Kapseloberteil und einem hellorangenen Kapselunterteil mit dem Aufdruck „S-217 25mg“ in schwarzer Tinte.

ZurzuvaTM 30 mg Hartkapseln

Hartkapseln der Größe 1 (etwa 19 mm lang) mit einem orangenen Kapseloberteil und einem hellorangenen Kapselunterteil mit dem Aufdruck „S-217 30mg“ in schwarzer Tinte.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ZurzuvaTM wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von postpartaler Depression (PPD) nach der Entbindung (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg Zuranolon (zwei 25 mg-Kapseln) und wird einmal täglich oral über 14 Tage als einmaliger Behandlungszyklus eingenommen. Es liegen keine Daten zu einer weiteren Behandlung bei einem Rückfall oder unzureichendem Ansprechen auf Zuranolon vor.

Die Dosis kann auf 40 mg (zwei 20 mg-Kapseln) reduziert werden, die 14 Tage lang einmal täglich oral eingenommen wird, wenn die Patientin 50 mg nicht verträgt (siehe Abschnitt 4.4). Falls erforderlich, kann die Dosis ohne Heruntertitrieren abgesetzt werden.

Zuranolon kann allein oder zusammen mit einer stabilen, begleitenden oralen Antidepressiva-Therapie angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1).

Zuranolon muss abends eingenommen werden. Wenn eine Abenddosis vergessen wurde, muss die Patientin angewiesen werden, die nächste Dosis zur regulären Zeit am Abend des nächsten Tages einzunehmen. Die Patientin darf am selben Tag keine weiteren Kapseln einnehmen, um die vergessene Dosis nachzuholen. Die Patientin muss Zuranolon weiterhin einmal täglich einnehmen, bis der vollständige Behandlungszyklus (14 Tage) abgeschlossen ist.

Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung starker CYP3A-Inhibitoren beträgt die empfohlene Dosis während der 14-tägigen Behandlungsdauer 30 mg einmal täglich oral.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die empfohlene Dosis bei Patientinnen mit mäßiger (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] 30 bis 59 ml/min) oder schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min, ohne Dialysepflicht) beträgt 30 mg einmal täglich oral während des 14-tägigen Behandlungszyklus. Bei Patientinnen mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR 60 bis 89 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die empfohlene Dosis bei Patientinnen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) beträgt 30 mg einmal täglich oral während des 14-tägigen Behandlungszyklus. Bei Patientinnen mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ZurzuvaTM bei postpubertären Mädchen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es gibt keinen relevanten Nutzen von ZurzuvaTM bei präpubertären Mädchen.

Art der Anwendung

ZurzuvaTM muss einmal täglich abends oral mit fetthaltigen Lebensmitteln als Mahlzeit oder Zwischenmahlzeit eingenommen werden (z. B. fetthaltige Milchprodukte, Fleisch und öliger Fisch, Avocado, Hummus, Sojaprodukte, Nüsse, Erdnussbutter, Schokolade oder fetthaltige Ernährungsriegel oder -getränke (siehe Abschnitt 5.2).

ZurzuvaTM-Kapseln werden unzerkaut geschluckt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Teilnahme an potenziell gefährlichen Aktivitäten

Zuranolon beeinträchtigt die Fahrtüchtigkeit aufgrund der dämpfenden Wirkung auf das zentrale Nervensystem (ZNS). Die Patientinnen müssen angewiesen werden, mindestens 12 Stunden nach Einnahme jeder Zuranolon-Dosis kein Fahrzeug zu führen oder andere potenziell gefährliche Tätigkeiten auszuüben. Die Patientinnen müssen darauf hingewiesen werden, dass sie möglicherweise nicht in der Lage sind, ihre eigene Fähigkeit zur Ausübung dieser Tätigkeiten zu beurteilen (siehe Abschnitt 4.7).

Dämpfende Wirkungen auf das zentrale Nervensystem

Zuranolon kann dämpfende Wirkungen auf das ZNS wie Somnolenz und Sedierung hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8). Alkohol und andere ZNS-Depressiva können die dämpfende Wirkung auf das ZNS oder die Beeinträchtigung der psychomotorischen Leistungsfähigkeit verstärken (siehe Abschnitt 4.5).

Die Zuranolon-Dosis muss je nach Schwere der Nebenwirkung und der individuellen Empfindlichkeit der Patientin gegenüber diesen Wirkungen reduziert oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 oder 4.5).

Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Zuranolon mit CYP3A-Induktoren muss vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Missbrauchspotenzial und Abhängigkeit

Bei Zuranolon besteht ein Missbrauchspotenzial. In einer Studie zum Missbrauchspotenzial beim Menschen mit Gelegenheitskonsumenten von ZNS-Depressiva (N = 60) wies Zuranolon (30, 60 und 90 mg) im Vergleich zu Alprazolam (1,5 mg und 3 mg) ein dosisabhängiges Missbrauchspotenzial auf, und zwar in Bezug auf die positiven subjektiven Messgrößen „drug liking“ (Attraktivität des Arzneimittels), „overall drug liking“ (Gesamtattraktivität des Arzneimittels), „take drug again“ (Bereitschaft, das Arzneimittel erneut einzunehmen), „high“ (Rausch) und „good drug effects“ (gute Wirkung des Arzneimittels).

Auf der Grundlage von Daten aus klinischen Studien hat Zuranolon ein geringes physisches Abhängigkeitspotenzial.

Vorsicht ist geboten bei Personen mit einer Vorgeschichte von Missbrauch oder Abhängigkeit von Alkohol oder anderen Substanzen.

Sonstige Bestandteile

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

ZNS-dämpfende Arzneimittel und Alkohol

Die gleichzeitige Verabreichung wiederholter Tagesdosen von 50 mg Zuranolon mit Alkohol oder Alprazolam führte zu einer verstärkten Beeinträchtigung der psychomotorischen Leistungsfähigkeit. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit anderen ZNS-dämpfenden Arzneimitteln (wie Opioiden, Benzodiazepinen, Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika, Gabapentinen und sedierenden Antidepressiva) unvermeidbar ist, muss eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Zuranolon

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Zuranolon hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert wird.

CYP3A-Induktoren

Die systemische Exposition (Fläche unter der Kurve bis unendlich [AUC_∞]) gegenüber Zuranolon ist in Gegenwart von Rifampicin (starker CYP3A-Induktor) um 85 % verringert (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von Zuranolon mit einem CYP3A-Induktor verringert die Exposition gegenüber Zuranolon, was die Wirksamkeit von Zuranolon reduzieren kann. Die gleichzeitige Anwendung von Zuranolon mit CYP3A-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Rifampicin, Johanniskraut und Efavirenz) muss vermieden werden.

Starke CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Zuranolon mit einem starken CYP3A-Inhibitor erhöht die Exposition gegenüber Zuranolon. Die systemische Exposition (AUC_∞) gegenüber Zuranolon ist um 62 % erhöht, wenn es in Kombination mit Itraconazol verabreicht wird. Die Dosis von Zuranolon muss auf 30 mg reduziert werden, wenn es zusammen mit einem starken CYP3A-Inhibitor (z. B. Proteasehemmer, Azol-Antimykotika, einige Makrolide wie Clarithromycin oder Telithromycin) angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Grapefruihaltige Produkte sind CYP3A-Inhibitoren und müssen während der Einnahme von Zuranolon vermieden werden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zuranolon ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Zuranolon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für 7 Tage nach Absetzen der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Die Patientinnen müssen

auf die Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode hingewiesen werden.

Stillzeit

Daten aus einer klinischen Stillstudie deuten darauf hin, dass Zuranolon in geringen Mengen in der Muttermilch vorhanden ist. Die berechnete maximale relative Säuglingsdosis betrug < 1 %. Bei den meisten Probandinnen lagen die Konzentrationen von Zuranolon in der Muttermilch 6 Tage nach der letzten Dosis unter der Bestimmungsgrenze (siehe Abschnitt 5.2). Die Auswirkung von Zuranolon auf gestillte Neugeborene/Kinder ist nicht bekannt, und es liegen nur begrenzte Daten über die Auswirkung auf die Milchproduktion vor (siehe Abschnitt 5.3).

Das Stillen soll während der Behandlung mit Zuranolon unterbrochen werden, es sei denn, der Nutzen des Stillens überwiegt nach Einschätzung des Arztes die möglichen Risiken für das Kind.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Zuranolon auf die Fertilität beim Menschen vor. Daten aus tierexperimentellen Studien mit männlichen und weiblichen Tieren zeigten bei klinisch relevanten Dosen keine Zuranolon-bezogenen Auswirkungen auf die Fertilität oder Reproduktionsfunktion (siehe Abschnitt 5.3).

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

Zuranolon hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurde berichtet, dass Zuranolon Somnolenz, Schwindelgefühl, Sedierung und Verwirrtheit verursacht (siehe Abschnitt 4.8).

In zwei computergestützten Fahrsimulationsstudien wurden die Auswirkungen der Verabreichung von 30 mg und 50 mg Zuranolon vor dem Schlafengehen auf die Fahrleistung am nächsten Morgen, 9 Stunden nach der Verabreichung, untersucht. Die Verkehrstüchtigkeit gesunder Erwachsener war nach einmaliger und wiederholter nächtlicher Verabreichung dosisabhängig beeinträchtigt. Eine Expositions-Wirkungs-Modellierung der Daten zur Standardabweichung der Lateralen Position (SDLP) aus den beiden Fahrsimulationsstudien ergab, dass die mittlere placebokorrigierte SDLP 12 Stunden nach

einer Einzeldosis und nach 7 abendlichen Dosen von Zuranolon unter den Schwellenwert fällt, der mit einer Blutalkoholkonzentration (BAK) von 0,05 ‰ assoziiert ist.

Die Patientinnen müssen angewiesen werden, mindestens 12 Stunden nach Einnahme jeder Zuranolon-Dosis keine potenziell gefährlichen Tätigkeiten auszuüben, wie das Führen eines Fahrzeuges oder das Bedienen von Maschinen. Die Patientinnen müssen darauf hingewiesen werden, dass sie möglicherweise nicht in der Lage sind, ihre eigene Fähigkeit zur Ausübung dieser Tätigkeiten zu beurteilen (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Somnolenz (27,6 %), Schwindelgefühl (13,3 %) und Sedierung (11,2 %). Die schwerwiegende Nebenwirkung war Verwirrheitszustand (1,3 %).

Der Anteil der mit Zuranolon behandelten Patientinnen, welche die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen, betrug 2 %. Diese Nebenwirkungen waren Somnolenz (2 %) und Sedierung (1 %). Der Anteil der mit Zuranolon behandelten Patientinnen, bei denen aufgrund von Nebenwirkungen die Dosis reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden musste, betrug 14,3 %. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion oder einer Behandlungsunterbrechung führten, waren Somnolenz (8,2 %), Schwindelgefühl (6,1 %) und Sedierung (3,1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien wurden definiert als sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Tabelle 1. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Patienten/Patientinnen mit PPD, die mit Zuranolon behandelt wurden

Systemorganklasse (SOC)	Unerwünschte Arzneimittelwirkung	Häufigkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Erinnerungsvermögen eingeschränkt	Häufig
	Verwirrheitszustand	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz	Sehr häufig
	Schwindelgefühl	Sehr häufig
	Sedierung	Sehr häufig
	Tremor	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Häufig

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Somnolenz und Sedierung

Bei 26,5 % der mit Zuranolon 50 mg behandelten Patientinnen trat Somnolenz und bei 11,2 % Sedierung auf. Alle Ereignisse wurden hinsichtlich der Schwere als leicht oder moderat eingestuft, wobei 69,7 % der Somnolenz- und 58,3 % der Sedierungseignisse innerhalb der ersten 2 Tage der Behandlung auftraten.

Verwirrheitszustand

Ein Verwirrheitszustand wurde bei 1 Patientin berichtet, die Zuranolon 50 mg erhielt, und führte zu einer Dosisreduktion. Ein schwerer Verwirrheitszustand trat bei 1 Patientin auf, die 30 mg erhielt, und klang noch am selben Tag nach Unterbrechung der Behandlung ab, woraufhin die Behandlung mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen wurde.

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 anzuzeigen (siehe nachstehende Angaben).

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

Belgien

Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte
www.afmps.be
Abteilung Vigilanz:
Website: www.notifierunefetindesirable.be
E-Mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy oder Abteilung Pharmazie und Medikamente (Division de la pharmacie et des médicaments) der Gesundheitsbehörde in Luxemburg
Website: www.guichet.lu/pharmakovigilanz

4.9 Überdosierung

Während der klinischen Studien vor der Markteinführung wurde ein Fall von absichtlicher Überdosierung mit Zuranolon gemeldet. Die Patientin nahm 330 mg (das 6,5-Fache der MRHD) von Zuranolon ein und befand sich Berichten zufolge in einem veränderten Bewusstseinszustand. Das Ereignis klang am nächsten Tag nach der Behandlung mit intravenöser Flüssigkeit ab.

Eine Überdosierung mit Zuranolon kann zu übermäßigen ZNS-dämpfenden Wirkungen führen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung von Zuranolon. Je nach klinischem Zustand des Patienten / der Patientin müssen geeignete unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, andere Antidepressiva, ATC-Code: N06AX31

Wirkmechanismus

Zuranolon ist ein synthetisch hergestelltes neuroaktives Steroid (NAS), das eine starke positive allosterische Modulation des Gamma-Aminobuttersäure-A (GABA_A)-Rezeptors zeigt. Zuranolon verstärkt die GABAerge Aktivität an synaptischen und extrasynaptischen GABA_A-Rezeptoren und erhöhte in *In-vitro*-Studien nachweislich die Zelloberflächenexpression von GABA_A-Rezeptoren. Zuranolon entfaltet möglicherweise eine antidepressive Wirkung, indem es die GABAerge Hemmung verstärkt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Elektrophysiologie des Herzens

Bei einer Dosis bis zum 2-Fachen der MRHD verursacht Zuranolon weder eine klinisch signifikante Verlängerung des QTc-Intervalls noch andere klinisch signifikante Effekte auf andere elektrokardiographische (EKG) Parameter.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Zuranolon zur Behandlung von Frauen mit PPD wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten, multizentrischen Parallelgruppenstudie untersucht (217-PPD-301 [NCT04442503]). Die Patientinnen im Alter von 18 bis 45 Jahren wurden im Verhältnis

1:1 randomisiert und erhielten entweder einmal täglich oral 50 mg Zuranolon oder Placebo. Die teilnehmenden Patientinnen mussten bei Studienbeginn einen Gesamtscore von ≥ 26 auf der 17 Items umfassenden *Hamilton Depression Rating Scale* (HAMD-17) aufweisen. Außerdem mussten die Patientinnen die Kriterien für eine schwere depressive Episode gemäß DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5th Edition*) erfüllen. Die Kriterien waren auf das Auftreten der Symptome im dritten Trimester oder innerhalb von 4 Wochen nach der Entbindung beschränkt. Die Patientinnen begannen die Behandlung innerhalb von 12 Monaten nach der Entbindung. Die Patientinnen wurden nach dem 14-tägigen Behandlungszyklus noch 4 Wochen lang nachbeobachtet.

Siehe Tabelle 2

Die Studie zeigte eine statistische Überlegenheit beim primären Endpunkt, d. h. der Veränderung der depressiven Symptomatik gegenüber dem Ausgangswert an Tag 15, gemessen anhand des HAMD-17-Gesamtscores, im Vergleich zu Placebo. Eine Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse der Studie 217-PPD-301 ist in Tabelle 3 dargestellt.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ZurzuvaTM eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von postpartalen Depressionen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die einmal tägliche Einnahme von 50 mg Zuranolon führte zu einer Akkumulation der

Tabelle 2. Merkmale der Studienpopulation

Parameter		217-PPD-301† (SKYLARK)
Alter (in Jahren) – Mittelwert (min., max.)		30 (19; 44)
Einnahme einer stabilen Dosis oraler Antidepressiva* seit mindestens 30 Tagen vor Studienbeginn		15 %
Ethnische Zugehörigkeit	Weißer	70 %
	Schwarze oder Afro-Amerikanerinnen	22 %
	Asiatinnen	1 %
	Andere/Gemischt	7 %
Ethnische Zugehörigkeit	Hispanisch oder Latina	39 %
Body-Mass-Index (kg/m ²) – Mittelwert (min., max.)		30 (19; 45)
Patientinnen, bei denen PPD nach der Entbindung und innerhalb der ersten 4 Wochen nach der Entbindung aufgetreten ist		67 %
HAMD-17-Gesamtscore bei Studienbeginn – Mittelwert (min., max.)		28,7 (21; 36)
MADRS-Gesamtscore bei Studienbeginn – Mittelwert (min., max.)		35,3 (22; 49)

HAMD-17 = *Hamilton Depression Rating Scale*; min. = niedrigster Wert; max. = höchster Wert

* Zur Teilnahme an den Studien berechtigt waren Patientinnen, die stabil dosierte (≥ 30 Tage) Antidepressiva einnahmen, mit Ausnahme von Nefazodon, Trazodon oder Brexanolon. Das am häufigsten verwendete Antidepressivum war Sertralin.

† Vollständiger Analysesatz (FAS)

Tabelle 3. Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse der Studie 217-PPD-301

Wirksamkeitsendpunkt	Placebo (N = 97)	Zuranolon 50 mg (N = 98)	p-Wert*
Primärer Endpunkt: Tag 15 (EOT) Veränderung des LS-Mittelwerts (SE) des HAMD-17-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert	(n = 90) -11,6 (0,823)	(n = 93) -15,6 (0,817)	0,0007
LS-Mittelwert Behandlungsunterschied (95 %-KI)	-4,0 (-6,3; -1,7)		
Sekundäre Endpunkte			
Tag 3 Veränderung des LS-Mittelwerts (SE) des HAMD-17-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert	(n = 96) -6,1 (0,710)	(n = 98) -9,5 (0,704)	0,0008
LS-Mittelwert Behandlungsunterschied (95 %-KI)	-3,4 (-5,4; -1,4)		
Tag 28 Veränderung des LS-Mittelwerts (SE) des HAMD-17-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert	(n = 85) -13,4 (0,875)	(n = 77) -16,3 (0,884)	0,0203
LS-Mittelwert Behandlungsunterschied (95 %-KI)	-2,9 (-5,4; -0,5)		
Tag 45 Veränderung des LS-Mittelwerts (SE) des HAMD-17-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert	(n = 85) -14,4 (0,902)	(n = 84) -17,9 (0,903)	0,0067
LS-Mittelwert Behandlungsunterschied (95 %-KI)	-3,5 (-6,0; -1,0)		
Tag 15 Anzahl Patientinnen (%) mit HAMD-17-Ansprechen** †	(n = 90) 35 (38,9)	(n = 93) 53 (57,0)	
Relatives Risiko (95 %-KI)	1,409 (1,038; 1,912)		0,0278
Risikodifferenz (95 %-KI)	0,164 (0,022; 0,307)		0,0239
Tag 15 Anzahl Patientinnen (%) mit CGI-I-Ansprechen ‡	(n = 90) 42 (46,7)	(n = 93) 62 (66,7)	
Relatives Risiko (95 %-KI)	1,422 (1,097; 1,843)		0,0078
Risikodifferenz (95 %-KI)	0,195 (0,055; 0,336)		0,0065

CGI-I = *Clinical Global Impression Improvement Scale*; EOT = Ende der Behandlung; HAMD-17 = *Hamilton Depression Rating Scale*; N = Anzahl Patientinnen im FAS; n = Anzahl Patientinnen bei der Visite; KI = Konfidenzintervall; LS = Kleinste Quadrate; SE = Standardfehler

* Die LS-Mittelwerte und die entsprechenden p-Werte und KI stammen aus der Analyse des gemischten Modells für Messwiederholungen (MMRM). Relative Risiken, Risikodifferenzen und entsprechende p-Werte und KI stammen aus der Analyse modellbasierter generalisierter Schätzgleichungen (GEE).

** Ein HAMD-17-Ansprechen ist definiert als ≥ 50 % Verringerung des HAMD-17-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert.

† Von den Patientinnen mit HAMD-17-Ansprechen an Tag 15 erlitten drei (5,7 %) in der Gruppe mit 50 mg Zuranolon einen Rückfall (definiert als mindestens zwei aufeinanderfolgende HAMD-17-Gesamtscores ≥ 20 nach Tag 15), und bei keiner kam es zu einem Rebound (definiert als ein HAMD-17-Gesamtscore größer oder gleich dem Ausgangswert nach Tag 15).

‡ Ein CGI-I-Ansprechen ist definiert als ein CGI-I-Score, der eine sehr starke oder eine starke Verbesserung anzeigt.

systemischen Exposition um das 1,5-Fache, und der Steady-State wurde nach 3 bis 5 Tagen erreicht.

Nach oraler Einnahme werden die Spitzenkonzentrationen von Zuranolon 5 bis 6 Stunden nach der Dosis erreicht.

Wirkung von Lebensmitteln

Nach Gabe von 30 mg Zuranolon an gesunde Freiwillige stieg bei einer fettarmen Mahlzeit die maximale Serumkonzentration ($C_{\max}$) um 228 % und die AUC um 55 % (400 bis 500 Kalorien, 25 % Fett) im Vergleich zu nüchternen Bedingungen. Bei einer fettreichen Mahlzeit (800 bis 1000 Kalorien, 50 % Fett) stieg die $C_{\max}$ um 334 % und die AUC um 90 % im Vergleich zu nüchternen Bedingungen. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration ($t_{\max}$) wurde durch Mahlzeiten nicht beeinflusst. Die Exposition bei Dosen bis zu 90 mg blieb beim Verzehr einer Mahlzeit mit mäßigem Fettgehalt (700 Kalorien; 30 % Fett) ungefähr dosislinear.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Zuranolon nach oraler Einnahme ist hoch (> 500 l) und war unabhängig von der Dosis. Zuranolon verteilte sich nicht bevorzugt in den roten Blutkörperchen.

Zuranolon ist in hohem Maße proteingebunden ($> 99,5$ %) an Plasmaproteine.

Verteilung in die Muttermilch

Die Verteilung von Zuranolon in die Muttermilch wurde an einer Gruppe von 14 gesunden stillenden Frauen untersucht, denen 5 Tage lang täglich 30 mg Zuranolon oral gegeben wurden. Bei Erreichen des Steady-State (Tag 5) war die berechnete Tagesdosis für den Säugling niedrig (etwa 0,00135 mg/kg/Tag), was einer mittleren RID von 0,357 % im Vergleich zur mütterlichen Dosis entsprach. Eine Simulation ergab, dass die erwartete mittlere RID bei einer mütterlichen Dosis von 50 mg 0,738 % für einen Säugling mit einer Milchaufnahme von 150 ml/kg/Tag und 0,984 % für einen Säugling mit einer Milchaufnahme von 200 ml/kg/Tag betrug.

Biotransformation

Zuranolon unterliegt einem umfangreichen Metabolismus, wobei CYP3A als primär beteiligtes Enzym identifiziert wurde. Es zirkulierten keine menschlichen Metaboliten, die mehr als 10 % des gesamten arzneimittelbezogenen Materials ausmachten, und es wird davon ausgegangen, dass keiner davon zu den therapeutischen Wirkungen von Zuranolon beiträgt.

Zuranolon ist kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP2C19 und es ist nicht zu erwarten, dass es in klinisch relevanten Konzentrationen ein Inhibitor von CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 oder CYP3A4 ist.

Es ist nicht zu erwarten, dass Zuranolon in klinisch relevanten Konzentrationen ein Inhibitor von BSEP, BCRP, MDR1, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 oder OCT2 ist. Zuranolon ist kein Substrat von P-Glykoprotein.

Klinische Studien zu Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln deuten darauf hin, dass die wiederholte Verabreichung von Zuranolon vor der Verabreichung von Simvastatin (CYP3A-Substrat) oder Bupropion (CYP2B6-Substrat) die Exposition gegenüber Simvastatin oder Bupropion nicht verändert hat. Es ist nicht zu erwarten, dass Zuranolon durch CYP450-Enzyminduktion eine Arzneimittelwechselwirkung verursacht.

Elimination

Die terminale Halbwertszeit von Zuranolon ($t_{1/2}$) beträgt in der erwachsenen Bevölkerung etwa 19,7 bis 24,6 Stunden. Die Clearance von Zuranolon war unabhängig von der Dosis. Die mittlere scheinbare Clearance (CL/F) von Zuranolon beträgt 32,7 l/h.

Ausscheidung

Nach oraler Einnahme von radioaktiv markiertem Zuranol wurden 45 % der Dosis im Urin als Metaboliten mit vernachlässigbar unverändertem Zuranol und 41 % in den Fäzes als Metaboliten mit weniger als 2 % unverändertem Zuranol wiedergefunden.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Gewicht, ethnische Zugehörigkeit oder Alter

Die Pharmakokinetik (PK) von Zuranol war bei gesunden Probanden und Patientinnen mit PPD ähnlich.

Schwarze oder afroamerikanische Patientinnen hatten einen um 14 % höheren CL/F-Wert als Patientinnen anderer Ethnien (Asiaten, Weiße oder andere), dieser Anstieg war jedoch klinisch unbedeutend.

Es sind keine Dosisanpassungen in Abhängigkeit von Gewicht, ethnischer Zugehörigkeit oder Alter erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Exposition gegenüber Zuranol war bei Patientinnen mit mäßiger (eGFR 30 bis 59 ml/min) und schwerer (eGFR 15 bis 29 ml/min) Nierenfunktionsstörung erhöht (siehe Abschnitt 4.2). Zuranol wurde nicht bei Patientinnen mit einer eGFR < 15 ml/min, die dialysepflichtig sind, untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die C_{max} und die AUC_{inf} für Zuranol waren bei Patientinnen mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Vergleichspersonen unverändert. Bei Patientinnen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) war die C_{max} um 24 % niedriger und die AUC_{inf} um 56 % höher (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionstoxizität

In der Pivotalstudie zur embryo-fötalen Entwicklung bei Ratten wurde bei mittleren und höheren Dosierungen eine geringe Inzidenz fötaler Fehlbildungen festgestellt. Der NOAEL-Wert (*No Observed Adverse Effect Level*) für die Entwicklung betrug 2,5 mg/kg/Tag. Die Exposition bei dieser Dosis liegt etwa 3-mal so hoch wie die erwartete Exposition beim Menschen. Bei Mäusen wurde bei mittleren und höheren Dosierungen eine Zunahme von Gaumenspalten festgestellt, die mit dem geringeren Körpergewicht des Fötus zusammenhängen könnte. Die Expositionsspanne beim NOAEL war 1,9-mal so hoch wie die erwartete Exposition beim Menschen. Bei Kaninchen wurden keine Fehlbildungen beobachtet, jedoch führten alle untersuchten Dosen zu Expositionen, die unter den beim Menschen erwarteten lagen.

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten traten bei mittleren und

höheren Dosierungen ein vollständiger Wurfverlust und eine erhöhte Jungtiersterblichkeit aufgrund mangelnden Säugens auf. Der NOAEL-Wert für die prä- und postnatale Entwicklung lag bei der niedrigsten Dosierung, was zu einer Expositionsspanne führte, die 2-mal so hoch war wie die erwartete Exposition beim Menschen.

Bei einer Exposition gegenüber Zuranol, die um das 5,6-Fache höher war als die MRHD, wurde bei Ratten, die am postnatalen Tag 7 einer Einzeldosis von Zuranol ausgesetzt waren, eine relative Zunahme des neuronalen Absterbens beobachtet, was beim Menschen einem Zeitraum der Gehirnentwicklung entspricht, der im dritten Trimester der Schwangerschaft beginnt und bis zu einigen Jahren nach der Geburt andauert.

Toxizität bei juvenilen Tieren

In Studien zur juvenilen Toxizität bei Ratten stimmten die Ergebnisse im Zusammenhang mit der Zuranol-Behandlung mit denen überein, die bei erwachsenen Tieren festgestellt wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Croscarmellose-Natrium (E 468)
Mannitol (E 421)
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
Natriumstearyl fumarat

Kapselhülle

Gelatine (E 441)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E 172)

Kapselaufdruck (schwarze Drucktinte)

Ammoniumhydroxid (E 527)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Propylenglycol (E 1520)
Schellack (E 904)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

ZurzuvaTM 20 mg Hartkapseln

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen mit einer Folien-Induktionsversiegelung. Packungsgrößen von 14 oder 28 Hartkapseln.

Blisterpackung aus Polyvinylchlorid (PVC) laminiert mit Polychlorotrifluorethylen (PCTFE)/Aluminium.

Packungsgröße von 28 Kapseln in 1 Karton.

ZurzuvaTM 25 mg Hartkapseln

HDPE-Flaschen mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen mit einer Folien-

Induktionsversiegelung. Packungsgrößen von 14 oder 28 Hartkapseln.

Blisterpackung aus PVC laminiert mit PCTFE. Packungsgröße von 28 Kapseln in 1 Karton.

ZurzuvaTM 30 mg Hartkapseln

HDPE-Flaschen mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen mit einer Folien-Induktionsversiegelung. Packungsgröße von 14 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Biogen Netherlands B. V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1977/001
EU/1/25/1977/002
EU/1/25/1977/003
EU/1/25/1977/004
EU/1/25/1977/005
EU/1/25/1977/006
EU/1/25/1977/007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. September 2025

10. STAND DER INFORMATION

10.2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

