

**ZONISAMIDE TEVA 25 MG  
ZONISAMIDE TEVA 50 MG  
ZONISAMIDE TEVA 100 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 12 april 2023**

**Bladzijde : 1**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zonisamide Teva 25 mg, harde capsules

Zonisamide Teva 50 mg, harde capsules

Zonisamide Teva 100 mg, harde capsules

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

25 mg: elke harde capsule bevat 25 mg zonisamide.

50 mg: elke harde capsule bevat 50 mg zonisamide.

100 mg: elke harde capsule bevat 100 mg zonisamide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Harde capsules.

25 mg: een harde capsule, grootte 4, ongeveer 14 mm x 5 mm, met een witte kap en witte romp gevuld met wit tot gebroken wit granulaat en "25" geprint op de romp.

50 mg: een harde capsule, grootte 3, ongeveer 16 mm x 6 mm, met een grijze kap en witte romp gevuld met wit tot gebroken wit granulaat en "50" geprint op de romp.

100 mg: een harde capsule, grootte 1, ongeveer 19 mm x 7 mm, met een oranje kap en witte romp gevuld met wit tot gebroken wit granulaat en "100" geprint op de romp.

**4. KLINISCHE GEGEVENS**

**4.1 Therapeutische indicaties**

Zonisamide Teva is geïndiceerd als:

- monotherapie bij de behandeling van partiële aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie, bij volwassenen met nieuw gediagnosticeerde epilepsie (zie rubriek 5.1).
- adjuvante therapie bij het behandelen van volwassenen, adolescenten en kinderen van 6 jaar en ouder met partiële aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie.

**4.2 Dosering en wijze van toediening**

**Dosering**

**ZONISAMIDE TEVA 25 MG  
ZONISAMIDE TEVA 50 MG  
ZONISAMIDE TEVA 100 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 12 april 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 2**

Volwassenen

*Doseringsescalatie en onderhoud*

Zonisamide Teva kan worden ingenomen als monotherapie of worden toegevoegd aan bestaande therapie bij volwassenen. De dosis dient getitreerd te worden op basis van het klinisch effect. Aanbevolen escalatie- en onderhoudsdoses worden gegeven in Tabel 1. Sommige patiënten, vooral patiënten die geen CYP3A4-inducerende stoffen gebruiken, kunnen mogelijk reageren op lagere doses.

*Staken van de behandeling*

Wanneer de behandeling met Zonisamide Teva gestopt moet worden, dient deze geleidelijk afgebouwd te worden (zie rubriek 4.4). In klinische onderzoeken bij volwassen patiënten zijn dosisverlagingen van 100 mg met tussenpozen van een week gebruikt samen met gelijktijdige aanpassing van doses van andere anti-epileptica (waar nodig).

**Tabel 1. Volwassenen – aanbevolen doseringsescalatie en onderhoudsregime**

Behandelingsregime	Titratiefase			Gebruikelijke onderhoudsdosis
	Week 1 + 2	Week 3 + 4	Week 5 + 6	
Monotherapie - nieuw gediagnosticeerde volwassen patiënten	100 mg / dag (eenmaal daags)	200 mg / dag (eenmaal daags)	300 mg / dag (eenmaal daags)	300 mg per dag (eenmaal daags). Wanneer een hogere dosis nodig is: verhogen met tussenpozen van twee weken in stappen van 100 mg tot maximaal 500 mg
Adjuvante therapie met CYP3A4-inducerende stoffen (zie rubriek 4.5)	Week 1 50 mg / dag (in twee gelijke doses)	Week 2 100 mg/dag (in twee gelijke doses)	Week 3 tot 5 Verhogen met tussenpozen van een week in stappen van 100 mg	300 tot 500 mg per dag (eenmaal daags of twee gelijke doses)
zonder CYP3A4-inducerende stoffen; of bij een nier- of leverfunctiestoornis	Week 1 + 2 50 mg / dag (in twee gelijke doses)	Week 3 + 4 100 mg / dag (in twee gelijke doses)	Week 5 tot 10 Verhogen met tussenpozen van twee weken in stappen van maximaal 100 mg	300 tot 500 mg per dag (eenmaal daags of twee gelijke doses).

**ZONISAMIDE TEVA 25 MG  
ZONISAMIDE TEVA 50 MG  
ZONISAMIDE TEVA 100 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 12 april 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 3**

				Sommige patiënten kunnen reageren op lagere doses
--	--	--	--	---

Algemene doseringsaanbevelingen voor Zonisamide Teva bij speciale patiëntpopulaties

Pediatrische patiënten (6 jaar en ouder)

*Doseringsescalatie en onderhoud*

Zonisamide Teva moet worden toegevoegd aan de bestaande behandeling voor pediatrische patiënten van 6 jaar en ouder. De dosis dient te worden getitreerd op basis van klinisch effect. Aanbevolen escalatie- en onderhoudsdoses worden gegeven in Tabel 2. Sommige patiënten, met name patiënten die geen CYP3A4-inducerende middelen nemen, kunnen op lagere doses reageren.

Artsen dienen de aandacht van pediatrische patiënten en hun ouders/verzorgers te vestigen op het Waarschuwingkader voor patiënten (in de bijsluiters) met betrekking tot het voorkomen van hitteberoerte (zie rubriek 4.4: Pediatrische patiënten).

**Tabel 2. Pediatrische patiënten (6 jaar en ouder) – aanbevolen doseringsescalatie en onderhoudsregime**

Behandelingsregime	Titratiefase		Gebruikelijke onderhoudsdosis	
	Week 1	Week 2 tot 8	Patiënten met een gewicht van 20 tot 55 kg <sup>a</sup>	Patiënten met een gewicht van > 55 kg
Adjuvante therapie met CYP3A4-inducerende stoffen (zie rubriek 4.5)	1 mg/kg/dag (eenmaal daags)	Verhogen met <b>wekelijkse tussenpozen</b> in stappen van 1 mg/kg	6 tot 8 mg/kg/dag (eenmaal daags)	300 – 500 mg/dag (eenmaal daags)
zonder CYP3A4-inducerende stoffen	<b>Week 1 + 2</b> 1 mg/kg/dag (eenmaal daags)	<b>Week ≥ 3</b> Verhogen met <b>twee-wekelijkse tussenpozen</b> in stappen van 1 mg/kg	6 tot 8 mg/kg/dag (eenmaal daags)	300 – 500 mg/dag (eenmaal daags)

**N.B.:**

- a. Om zeker te stellen dat een therapeutische dosis wordt gehandhaafd moet het gewicht van een kind worden gemonitord en de dosis worden herzien bij het optreden van gewichtsveranderingen tot een gewicht van 55 kg. Het dosisregime is 6-8 mg/kg/dag tot een

**ZONISAMIDE TEVA 25 MG  
ZONISAMIDE TEVA 50 MG  
ZONISAMIDE TEVA 100 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 12 april 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 4**

maximale dosis van 500 mg/dag.

De veiligheid en werkzaamheid van zonisamide bij kinderen onder de leeftijd van 6 jaar of met een lager gewicht dan 20 kg zijn nog niet vastgesteld.

Er zijn beperkte gegevens uit klinische onderzoeken bij patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 20 kg. Daarom dient men voorzichtig te zijn met het behandelen van kinderen van 6 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van minder dan 20 kg.

Het is niet altijd mogelijk om de berekende dosis exact te bereiken met de capsulesterkten van Zonisamide Teva die op de markt beschikbaar zijn. Daarom wordt aanbevolen om in dat geval de totale dosis zonisamide naar boven of beneden af te ronden naar de dichtstbijzijnde beschikbare dosis die kan worden bereikt met de capsulesterkten van Zonisamide Teva die op de markt beschikbaar zijn (25 mg, 50 mg en 100 mg).

*Staken van de behandeling*

Wanneer de behandeling met Zonisamide Teva gestopt moet worden dient het geleidelijk afgebouwd te worden (zie rubriek 4.4). In klinische onderzoeken bij pediatrische patiënten werd neerwaartse titratie uitgevoerd door middel van dosisverlagingen met tussenpozen van een week in stappen van ongeveer 2 mg/kg (d.w.z. conform het schema in Tabel 3).

**Tabel 3. Pediatrische patiënten (6 jaar en ouder) - aanbevolen schema voor neerwaartse titratie**

<b>Gewicht</b>	<b>Met tussenpozen van een week verlagen in stappen van:</b>
20 – 28 kg	25 tot 50 mg / dag*
29 – 41 kg	50 tot 75 mg / dag*
42 – 55 kg	100 mg / dag*
>55 kg	100 mg / dag*

N.B.:

\* Alle doses zijn eenmaal daags.

Ouderen

Bij het begin van de behandeling van ouderen dient men voorzichtig te zijn daar er beperkte informatie beschikbaar is over het gebruik van zonisamide bij deze patiënten. Voorschrijvende artsen dienen ook rekening te houden met het veiligheidsprofiel van zonisamide (zie rubriek 4.8).

Patiënten met nierfunctiestoornis

Bij het behandelen van patiënten met nierfunctiestoornis dient men voorzichtig te zijn, daar er weinig informatie is over het gebruik bij dergelijke patiënten en mogelijk tragere titratie van Zonisamide Teva nodig kan zijn. Daar zonisamide en haar metabolieten renaal worden uitgescheiden, dient men bij patiënten die acuut nierfalen ontwikkelen of bij wie een klinisch significante continue verhoging van serumcreatinine wordt opgemerkt te stoppen met de behandeling.

**ZONISAMIDE TEVA 25 MG  
ZONISAMIDE TEVA 50 MG  
ZONISAMIDE TEVA 100 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 12 april 2023**

**Bladzijde : 5**

Bij proefpersonen met een nierfunctiestoornis werd nierklaring van enkele doses zonisamide positief gecorreleerd aan creatinineklaring. De plasma-AUC van zonisamide was 35% hoger bij proefpersonen met creatinineklaring < 20 ml/min.

Patiënten met leverfunctiestoornis

Gebruik bij patiënten met een leverfunctiestoornis is niet bestudeerd. Gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis wordt daarom afgeraden. Bij het behandelen van patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornis dient men voorzichtig te zijn en tragere titratie van Zonisamide Teva kan nodig zijn.

Wijze van toediening

Zonisamide Teva, harde capsules zijn bestemd voor oraal gebruik.

Effect van voedsel

Zonisamide Teva kan al dan niet met voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor sulfonamiden.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Onverklaarbare huiduitslag

**Tijdens de behandeling met zonisamide kan ernstige huiduitslag optreden waaronder gevallen van het syndroom van Stevens-Johnson**

Bij patiënten die een anderszins onverklaarbare uitslag ontwikkelen, dient men te overwegen te stoppen met Zonisamide Teva. Alle patiënten die een uitslag ontwikkelen tijdens het gebruik van Zonisamide Teva moeten nauwlettend worden gecontroleerd, waarbij men nog voorzichtiger moet zijn met patiënten die gelijktijdig anti-epileptica ontvangen die zelfstandig huiduitslag kunnen induceren.

Aanvallen bij staken van de behandeling

Conform de huidige klinische praktijk moet het stoppen met Zonisamide Teva bij patiënten met epilepsie plaatsvinden door middel van geleidelijke dosisverlaging om de kans op aanvallen bij het stoppen te verkleinen. Er is onvoldoende informatie voor het stoppen met gelijktijdig toegediende anti-epileptica nadat de aanvallen in de toevoegsituatie onder controle zijn gebracht met behulp van Zonisamide Teva, om monotherapie met Zonisamide Teva te bereiken. Men dient daarom voorzichtig te zijn met het stoppen met gelijktijdige anti-epileptica.

Reacties op sulfonamide

Zonisamide Teva is een benzisoxazoolderivaat, dat een sulfonamidegroep bevat. Ernstige bijwerkingen

**ZONISAMIDE TEVA 25 MG  
ZONISAMIDE TEVA 50 MG  
ZONISAMIDE TEVA 100 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 12 april 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 6**

op immuunbasis die in verband worden gebracht met geneesmiddelen die een sulfonamidegroep bevatten zijn onder meer huiduitslag, allergische reactie en aanzienlijke hematologische stoornissen, waaronder aplastische anemie, dat in zeer zeldzame gevallen fataal kan zijn.

Er zijn gevallen van agranulocytose, trombocytopenie, leukopenie, aplastische anemie, pancytopenie en leukocytose gemeld. Er is onvoldoende informatie voor het bepalen van het eventuele verband tussen dosis en duur van de behandeling en deze voorvallen.

Acute myopie en secundair geslotenkamerhoekglaucoom

Een syndroom dat bestaat uit acute myopie, geassocieerd met secundair geslotenkamerhoekglaucoom, is gemeld bij volwassen en pediatrische patiënten die zonisamide krijgen. Symptomen bestaan uit acuut optreden van minder scherpzien en/of oogpijn. Oogheelkundige bevindingen kunnen bestaan uit myopie, ondiepe voorste oogkamer, en oculaire hyperemie (roodheid) en verhoogde intraoculaire druk. Dit syndroom kan geassocieerd zijn met supraciliaire effusie, wat leidt tot anterieure verschuiving van de lens en iris, met secundair geslotenkamerhoekglaucoom. Symptomen kunnen binnen uren tot weken na aanvang van de therapie optreden. De behandeling bestaat uit stopzetting van zonisamide, zo snel als mogelijk is volgens het oordeel van de behandelend arts, en de aangewezen maatregelen om de intraoculaire druk te verlagen. Verhoogde intraoculaire druk met om het even welke etiologie die niet wordt behandeld, kan ernstige gevolgen hebben, waaronder definitief verlies van het gezichtsvermogen. Voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten met een voorgeschiedenis van oogaandoeningen met zonisamide worden behandeld.

Suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag

Suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag zijn gerapporteerd bij patiënten die in verschillende indicaties werden behandeld met anti-epileptica. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebo-gecontroleerde trials met anti-epileptica heeft ook een licht verhoogd risico op suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag laten zien. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico voor zonisamide niet uit.

Daarom dienen patiënten opgevolgd te worden voor tekenen van suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag en dient de aangepaste behandeling overwogen te worden. Deze patiënten (en verzorgers van deze patiënten) dienen de raad te krijgen om medisch advies te vragen indien er tekenen van suïcidale ideatie of suïcidaal gedrag optreden.

Nierstenen

Sommige patiënten, met name die patiënten met een predispositie tot nefrolithiase, kunnen een verhoogd risico hebben op niersteenvorming en bijbehorende klachten en symptomen, zoals nierkoliek, nierpijn of pijn in de zij. Nefrolithiase kan leiden tot chronische nierbeschadiging. Risicofactoren voor nefrolithiase omvatten eerdere steenvorming, een familiegeschiedenis van nefrolithiase en hypercalciurie. Geen van deze risicofactoren kan betrouwbaar steenvorming tijdens behandeling met zonisamide voorspellen. Bovendien kunnen patiënten die andere medicaties gebruiken in verband met nefrolithiase een verhoogd risico hebben. Een verhoogde vloeistofinname en urineproductie kunnen helpen het risico van steenvorming te verkleinen, met name bij personen met

**ZONISAMIDE TEVA 25 MG  
ZONISAMIDE TEVA 50 MG  
ZONISAMIDE TEVA 100 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 12 april 2023**

**Bladzijde : 7**

risicofactoren waardoor zij aanleg hebben.

Metabole acidose

Hyperchloremische, non-aniongap, metabole acidose (d.w.z. verlaagd serumbicarbonaat onder het normale referentiebereik in afwezigheid van chronische respiratoire alkalose) wordt in verband gebracht met behandeling met zonisamide. Deze metabole acidose wordt veroorzaakt door renaal bicarbonaatverlies als gevolg van het remmende effect van zonisamide op koolzuuranhydrase. Een dergelijke verstoring van het elektrolytenevenwicht is opgemerkt bij het gebruik van zonisamide bij placebo-gecontroleerde klinische trials en tijdens de post-marketingperiode. Over het algemeen treedt door zonisamide geïnduceerde metabole acidose vroeg in de behandeling op, hoewel er zich te allen tijde tijdens de behandeling gevallen kunnen voordoen. De hoeveelheden waarmee bicarbonaat wordt verlaagd zijn gewoonlijk klein – middelmatig (gemiddelde verlaging van ongeveer 3,5 mEq/ l bij dagelijkse doses van 300 mg bij volwassenen); in zeldzame gevallen kunnen patiënten ernstiger verlagingen ondervinden. Conditie of therapieën die predisponeren voor acidose (zoals nierziekte, ernstige respiratoire aandoeningen, status epilepticus, diarree, chirurgische ingreep, ketogeen dieet of geneesmiddelen) kunnen bijdragen aan de bicarbonaatverlagende effecten van zonisamide.

Het risico van door zonisamide geïnduceerde metabole acidose schijnt vaker voor te komen en ernstiger te zijn bij jongere patiënten. Passende evaluatie en monitoren van serumbicarbonaatspiegels dienen te worden uitgevoerd bij patiënten die zonisamide gebruiken en die onderliggende aandoeningen hebben die het risico van acidose zouden kunnen vergroten, bij patiënten die groter risico lopen op nadelige gevolgen van metabole acidose en bij patiënten met symptomen die mogelijk wijzen op metabole acidose. Wanneer zich aanhoudende metabole acidose ontwikkelt, dient men het verlagen van de dosis of het stoppen met Zonisamide Teva te overwegen (door geleidelijk te stoppen of het verlagen van een therapeutische dosis) omdat er zich osteopenie zou kunnen ontwikkelen. Wanneer wordt besloten patiënten te laten doorgaan met Zonisamide Teva ondanks aanhoudende acidose, dient behandeling met alkali te worden overwogen.

Metabole acidose kan leiden tot hyperammoniëmie. Dit is gemeld met en zonder encefalopathie tijdens behandeling met zonisamide. Het risico op hyperammoniëmie kan verhoogd zijn bij patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken die kunnen leiden tot hyperammoniëmie (bijv. valproïnezuur) of bij patiënten met een onderliggende ureumcyclusstoornis of verminderde activiteit van levermitochondriën. Bij patiënten die onverklaarde lethargie of veranderingen in de mentale status ontwikkelen tijdens behandeling met zonisamide wordt aanbevolen om rekening te houden met hyperammoniëmie en de ammoniakgehalten te meten.

Bij volwassen patiënten die gelijktijdig worden behandeld met koolzuuranhydraseremmers zoals topiramaat of acetazolamide dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van Zonisamide Teva, daar er onvoldoende informatie is om een farmacodynamische interactie uit te sluiten (zie ook rubriek 4.4 Pediatriche patiënten en rubriek 4.5).

Hitteberoerte

Gevalen van minder transpireren en verhoogde lichaamstemperatuur zijn voornamelijk bij pediatriche

**ZONISAMIDE TEVA 25 MG  
ZONISAMIDE TEVA 50 MG  
ZONISAMIDE TEVA 100 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 12 april 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 8**

patiënten gemeld (zie rubriek 4.4 'Pediatrie patiënten' voor volledige waarschuwing). Bij volwassenen dient men voorzichtig te zijn wanneer Zonisamide Teva samen met andere geneesmiddelen wordt voorgeschreven die patiënten gevoelig maken voor aandoeningen die verband houden met hitte. Dit zijn onder meer koolzuuranhydraseremmers en geneesmiddelen met anticholinergische activiteit (zie ook rubriek 4.4 'Pediatrie patiënten').

Pancreatitis

Bij patiënten die Zonisamide Teva gebruiken en die de klinische klachten en verschijnselen van pancreatitis ontwikkelen, wordt aanbevolen pancreatische lipase- en amylasespiegels te controleren. Wanneer pancreatitis evident is, bij het ontbreken van een andere voor de hand liggende oorzaak, is het raadzaam te overwegen te stoppen met Zonisamide Teva en te beginnen met een passende behandeling.

Rabdomyolyse

Bij patiënten die Zonisamide Teva gebruiken en bij wie zich ernstige spierpijn en/of zwakte ontwikkelen al dan niet met koorts, is het raadzaam markers van spierbeschadiging te beoordelen, met inbegrip van serumcreatinefosfokinase- en aldolasespiegels. Wanneer zij hoog zijn, bij het ontbreken van een andere voor de hand liggende oorzaak zoals trauma of grand mal aanvallen, is het raadzaam te overwegen te stoppen met Zonisamide Teva en te beginnen met een passende behandeling.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie toepassen tijdens de behandeling met Zonisamide Teva en gedurende één maand na het stoppen (zie rubriek 4.6). Zonisamide Teva mag niet worden gebruikt door vruchtbare vrouwen die geen effectieve anticonceptie gebruiken, tenzij absoluut noodzakelijk en alleen als het potentiële voordeel opweegt tegen het risico voor de foetus. Vrouwen die zwanger kunnen worden en die met zonisamide worden behandeld, moeten door een medisch specialist worden geïnformeerd. Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen volledig te worden geïnformeerd over de mogelijke effecten van Zonisamide Teva op de foetus en dienen deze te begrijpen. Het risico in verhouding tot de voordelen moet met hen besproken worden voor de start van de behandeling. Bij een vrouw die zwanger kan worden, dient te worden overwogen om vóór aanvang van de behandeling met Zonisamide Teva een zwangerschapstest uit te voeren. Vrouwen die van plan zijn om zwanger te worden, moeten met hun specialisten overleggen of ze de behandeling met Zonisamide Teva willen voortzetten of een andere behandeling willen overwegen vóór de conceptie en vóór het staken van anticonceptie. Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen te worden geïnformeerd dat zij onmiddellijk contact moeten opnemen met hun arts als zij zwanger worden of denken zwanger te zijn en Zonisamide Teva gebruiken. Artsen die patiënten behandelen met Zonisamide Teva moeten erop toezien dat hun patiënten doordrongen zijn van de noodzaak dat passende effectieve anticonceptie wordt gebruikt en moeten een klinisch beoordeling toepassen bij het bepalen of orale anticonceptiva (OC's), of de doses van de OC-componenten, adequaat zijn op basis van de klinische situatie van de individuele patiënt.

Lichaamsgewicht

Zonisamide Teva kan gewichtsverlies veroorzaken. Een voedingssupplement of verhoogde



**ZONISAMIDE TEVA 25 MG  
ZONISAMIDE TEVA 50 MG  
ZONISAMIDE TEVA 100 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 12 april 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 9**

voedselinname kan worden overwogen wanneer de patiënt gewicht verliest of onvoldoende weegt tijdens het gebruik van deze medicatie. Wanneer aanzienlijk ongewenst gewichtsverlies optreedt, dient stoppen met Zonisamide Teva overwogen te worden. Gewichtsverlies is potentieel ernstiger bij kinderen (zie rubriek 4.4. Pediatrische patiënten).

Pediatrische patiënten

De bovengenoemde waarschuwingen en voorzorgen zijn ook van toepassing op adolescenten en pediatrische patiënten. De hieronder genoemde waarschuwingen en voorzorgen zijn meer relevant voor pediatrische patiënten en adolescenten.

*Hitteberoerte en uitdroging*

Preventie van oververhitting en uitdroging bij kinderen

Zonisamide Teva kan ervoor zorgen dat kinderen minder gaan zweten en oververhit raken en als het kind niet wordt behandeld kan dit leiden tot hersenbeschadiging en overlijden. Kinderen lopen, met name bij zeer warm weer, het meeste risico.

Wanneer een kind Zonisamide Teva neemt:

- het kind dient koel te blijven, met name bij zeer warm weer
- het kind moet inspannende lichaamsbeweging vermijden, met name bij zeer warm weer
- het kind moet veel koud water drinken
- het kind mag geen van deze geneesmiddelen nemen:  
koolzuuranhydraseremmers (zoals topiramaat en acetazolamide) en anticholinergica (zoals clomipramine, hydroxyzine, difenhydramine, haloperidol, imipramine en oxybutynine).

**IN HET VOLGENDE GEVAL HEEFT HET KIND DRINGEND MEDISCHE ZORG NODIG:**

De huid voelt zeer heet aan met weinig of geen transpiratie, of het kind raakt verward of heeft spierkrampen, of de hartslag of ademhaling van het kind versnelt.

- Breng het kind naar een koele plek in de schaduw.
- Houd de huid van het kind koel met water.
- Geef het kind koud water te drinken.

Gevallen van verminderd transpireren en verhoogde lichaamstemperatuur zijn voornamelijk bij pediatrische patiënten gemeld. In sommige gevallen werd hitteberoerte gediagnosticeerd. Hitteberoerte waarvoor behandeling in het ziekenhuis nodig was en die de dood tot gevolg had is gerapporteerd. De meeste meldingen deden zich voor tijdens perioden met warm weer. Artsen dienen met patiënten en hun verzorgers de mogelijke ernst van hitteberoerte, situaties waarin zij zich kunnen voordoen, evenals stappen die genomen moeten worden bij klachten of symptomen, te bespreken. Patiënten of hun verzorgers moeten worden gewaarschuwd ervoor te zorgen hun vochtopname op peil te houden en blootstelling aan excessieve temperaturen en inspannende lichaamsbeweging te vermijden, afhankelijk

**ZONISAMIDE TEVA 25 MG  
ZONISAMIDE TEVA 50 MG  
ZONISAMIDE TEVA 100 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 12 april 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 10**

van de conditie van de patiënt. Voorschrijvende artsen dienen de aandacht van pediatrische patiënten en hun ouder/verzorgers te vestigen op het gegeven advies in de bijsluiter met betrekking tot het voorkomen van hitteberoerte en oververhitting bij kinderen. In het geval van klachten of symptomen van dehydratie, oligohydrose of verhoogde lichaamstemperatuur dient stoppen met Zonisamide Teva te worden overwogen.

Bij pediatrische patiënten dient Zonisamide Teva niet te worden gebruikt als gelijktijdige medicatie met andere geneesmiddelen waardoor patiënten gevoelig worden voor aandoeningen die verband houden met hitte. Dit zijn onder meer koolzuuranhydraseremmers en geneesmiddelen met anticholinergische activiteit.

*Lichaamsgewicht*

Gewichtsverlies dat leidt tot verslechtering van de algemene conditie en het niet innemen van anti-epilepsiemedicatie is in verband gebracht met een fatale uitkomst (zie rubriek 4.8). Zonisamide Teva wordt afgeraden voor pediatrische patiënten die een te laag gewicht hebben (definitie conform de door de WHO op leeftijd aangepaste BMI-categorieën) of minder eetlust hebben.

De incidentie van een te laag lichaamsgewicht is consistent onder leeftijdsgroepen (zie rubriek 4.8); gezien de potentiële ernst van gewichtsverlies bij kinderen, dient het gewicht bij deze patiëntengroep echter te worden gemonitord. Wanneer de patiënt niet aankomt in overeenstemming met groeitabellen dient een dieetsupplement of verhoogde voedselopname te worden overwogen, anders dient gestopt te worden met Zonisamide Teva.

Er zijn beperkte gegevens uit klinische onderzoeken bij patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 20 kg. Daarom dient men voorzichtig te zijn met het behandelen van kinderen van 6 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van minder dan 20 kg. Het effect van gewichtsverlies bij pediatrische patiënten op de lange termijn op groei en ontwikkeling is niet bekend.

*Metabole acidose*

Het risico van door zonisamide geïnduceerde metabole acidose schijnt vaker voor te komen en ernstiger te zijn bij pediatrische patiënten en adolescenten. Bij deze populatie dient passende evaluatie en controle van serumbicarbonaatspiegels te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4 - Metabole acidose voor volledige waarschuwing; zie rubriek 4.8 voor incidentie van laag bicarbonaat). Het effect op de lange termijn van lage bicarbonaatspiegels op groei en ontwikkeling is niet bekend.

Zonisamide Teva dient bij pediatrische patiënten niet als gelijktijdige medicatie met andere koolzuuranhydraseremmers zoals topiramaat en acetazolamide te worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

*Nierstenen*

Nierstenen hebben zich voorgedaan bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.4 Nierstenen voor de volledige waarschuwing).

Sommige patiënten, met name die patiënten met een predispositie tot nefrolithiase, kunnen een verhoogd risico hebben op niersteenvorming en bijbehorende klachten en symptomen zoals nierkoliek,

**ZONISAMIDE TEVA 25 MG  
ZONISAMIDE TEVA 50 MG  
ZONISAMIDE TEVA 100 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 12 april 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 11**

nierpijn of pijn in de zij. Nefrolithiase kan leiden tot chronische nierbeschadiging. Risicofactoren voor nefrolithiase omvatten eerdere steenvorming, een familiegeschiedenis van nefrolithiase en hypercalciurie. Geen van deze risicofactoren kunnen betrouwbaar steenvorming tijdens behandeling met zonisamide voorspellen.

Een verhoogde vloeistofinname en urineproductie kunnen helpen het risico van steenvorming te verkleinen, met name bij personen met risicofactoren waardoor zij aanleg hebben. Een nierecho dient naar inzicht van de arts te worden uitgevoerd. In het geval dat nierstenen worden waargenomen, dient te worden gestopt met Zonisamide Teva.

#### *Leverfunctiestoornis*

Verhoogde concentraties van lever/gal-parameters zoals alanine-aminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT), gamma-glutamyltransferase (GGT) en bilirubine hebben zich voorgedaan bij pediatrische patiënten en adolescenten, zonder enig consistent patroon in observaties van waarden boven de bovenlimiet van normaal. Desondanks dient, wanneer het vermoeden bestaat van een probleem met de lever, de leverfunctie te worden geëvalueerd en dient stoppen met Zonisamide Teva te worden overwogen.

#### *Cognitie*

Cognitieve verslechtering bij patiënten die lijden aan epilepsie is in verband gebracht met de onderliggende pathologie en/of de toediening van behandeling met anti-epileptica. In een placebo-gecontroleerd onderzoek dat werd uitgevoerd bij pediatrische patiënten en adolescenten, was het aantal patiënten met aangetaste cognitie numeriek hoger in de zonisamidegroep in vergelijking met de placebogroep.

#### Hulpstoffen

##### *Natrium*

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Effect van Zonisamide Teva op cytochroom P450-enzymen

*In vitro* onderzoeken waarbij humane levermicrosomen worden gebruikt tonen geen of weinig (<25%) remming van cytochroom P450-isozymen 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 of 3A4 aan bij zonisamidespiegels van ongeveer twee keer of meer dan klinisch relevant ongebonden serumconcentraties. Daarom zal Zonisamide Teva naar verwachting geen invloed hebben op de farmacokinetica van andere geneesmiddelen via cytochroom P450-gemedieerde mechanismen, als aangetoond *in vivo* voor carbamazepine, fenytoïne, ethinylestradiol en desipramine.

### Potentieel voor Zonisamide Teva om andere geneesmiddelen te beïnvloeden

**ZONISAMIDE TEVA 25 MG  
ZONISAMIDE TEVA 50 MG  
ZONISAMIDE TEVA 100 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 12 april 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 12**

*Anti-epileptica*

Bij patiënten met epilepsie had steady-state-dosering met zonisamide geen klinisch relevante farmacokinetische effecten op carbamazepine, lamotrigine, fenytoïne of natriumvalproaat.

*Orale anticonceptiva*

In klinische onderzoeken bij gezonde proefpersonen had steady-state-dosering met zonisamide geen invloed op serumconcentraties van ethinylestradiol of norethisteron in een gecombineerd oraal anticonceptivum.

*Koolzuuranhydraseremmers*

Bij volwassen patiënten die gelijktijdig worden behandeld met koolzuuranhydraseremmers zoals topiramaat en acetazolamide dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van Zonisamide Teva, daar er onvoldoende informatie is om een mogelijke farmacodynamische interactie uit te sluiten (zie rubriek 4.4).

Zonisamide Teva dient bij pediatrische patiënten niet als gelijktijdige medicatie met andere koolzuuranhydraseremmers zoals topiramaat en acetazolamide te worden gebruikt (zie rubriek 4.4 Pediatrische patiënten).

*P-gp-substraat*

Een *in vitro*-onderzoek toont aan dat zonisamide een zwakke remmer is van P-gp (MDR1) met een IC<sub>50</sub> van 267 µmol/l en de theoretische mogelijkheid bestaat dat zonisamide de farmacokinetica van middelen die P-gp-substraten zijn beïnvloedt. Men dient voorzichtig te zijn bij het starten of stoppen met behandeling met zonisamide of het veranderen van de dosis zonisamide bij patiënten die ook geneesmiddelen gebruiken die P-gp-substraten zijn (bijv. digoxine, kinidine).

Mogelijke geneesmiddelinteracties die invloed hebben op Zonisamide Teva

In klinische onderzoeken had gelijktijdige toediening van lamotrigine geen zichtbaar effect op zonisamidefarmacokinetica. De combinatie van Zonisamide Teva met andere geneesmiddelen die kunnen leiden tot urolithiasis kan het risico van het ontwikkelen van nierstenen vergroten. Gelijktijdige toediening van dergelijke geneesmiddelen dient daarom vermeden te worden.

Zonisamide wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 (reductieve splitsing) en ook door N-acetyl-transferasen en geconjugeerd met glucuronzuur. Daarom kunnen stoffen die deze enzymen kunnen induceren of remmen de farmacokinetica van zonisamide beïnvloeden:

- Enzyminductie: blootstelling aan zonisamide is lager bij epileptische patiënten die CYP3A4-inductors zoals fenytoïne, carbamazepine en fenobarbital ontvangen. Deze effecten zullen waarschijnlijk niet van klinische significantie zijn wanneer Zonisamide Teva wordt toegevoegd aan bestaande therapie. Veranderingen in zonisamideconcentraties kunnen zich voordoen wanneer gelijktijdig CYP3A4-inducerende anti-epileptica of andere geneesmiddelen worden gestaakt, de dosis wordt aangepast of geïntroduceerd en instelling van de Zonisamide Teva -dosis kan nodig zijn. Rifampicine is een potente CYP3A4-inductor. Wanneer gelijktijdige toediening noodzakelijk

**ZONISAMIDE TEVA 25 MG  
ZONISAMIDE TEVA 50 MG  
ZONISAMIDE TEVA 100 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 12 april 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 13**

is, dient de patiënt nauwlettend gecontroleerd te worden en dient de dosis van Zonisamide Teva en andere CYP3A4-substraten naar behoefte bijgesteld te worden.

- CYP3A4-remming: op basis van klinische gegevens, schijnen bekende specifieke en niet-specifieke CYP3A4-remmers geen klinisch relevante invloed te hebben op farmacokinetische blootstellingsparameters van zonisamide. Steady-state dosering van ketoconazol (400 mg/dag) of cimetidine (1200 mg/dag) had geen klinisch relevante effecten op de enkel-dosis farmacokinetica van aan gezonde proefpersonen gegeven zonisamide. Daarom zou aanpassing van Zonisamide Teva -dosering niet noodzakelijk zijn bij gelijktijdige toediening met bekende CYP3A4-remmers.

Pediatrie patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Zonisamide Teva, en gedurende een maand na het stoppen van de behandeling.

Zonisamide Teva mag niet worden gebruikt door vruchtbare vrouwen die geen effectieve anticonceptie gebruiken, tenzij absoluut noodzakelijk en alleen als het potentiële voordeel opweegt tegen het risico voor de foetus. Vrouwen die zwanger kunnen worden en die met zonisamide worden behandeld, moeten door een medisch specialist worden geïnformeerd. Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen volledig te worden geïnformeerd over de mogelijke effecten van Zonisamide Teva op de foetus en dienen deze te begrijpen. Het risico in verhouding tot de voordelen moet met hen besproken worden voor de start van de behandeling. Bij een vrouw die zwanger kan worden, dient te worden overwogen om vóór aanvang van de behandeling met zonisamide een zwangerschapstest uit te voeren. Vrouwen die van plan zijn om zwanger te worden, moeten met hun specialisten overleggen of ze de behandeling met zonisamide willen voortzetten of een andere behandeling willen overwegen vóór de conceptie en vóór het staken van anticonceptie.

Zoals met alle anti-epileptica moet het plotseling staken van de behandeling met zonisamide worden vermeden aangezien dit kan leiden tot doorbraakinsulten die ernstige gevolgen kunnen hebben voor de vrouw en het ongeboren kind. Het risico op aangeboren afwijkingen wordt verhoogd met een factor 2 tot 3 bij de nakomelingen van moeders die worden behandeld met een anti-epilepticum. De meest voorkomende zijn een hazenlip, cardiovasculaire misvormingen en neuralebuisdefect. Meervoudige antiepilepticatherapie wordt in verband gebracht met een hoger risico op aangeboren misvormingen dan monotherapie.

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van Zonisamide Teva bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Bij mensen is het potentiële risico op ernstige aangeboren afwijkingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen niet

**ZONISAMIDE TEVA 25 MG  
ZONISAMIDE TEVA 50 MG  
ZONISAMIDE TEVA 100 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 12 april 2023**

**Bladzijde : 14**

bekend.

Uit een registeronderzoek blijkt een toename van het aantal baby's dat geboren wordt met een laag geboortegewicht, dat vroegtijdig wordt geboren of klein is in verhouding tot de zwangerschapsduur (SGA). Het gaat om stijgingen van ongeveer 5% tot 8% voor een laag geboortegewicht, van ongeveer 8% tot 10% voor vroegtijdige geboortes en van ongeveer 7% tot 12% voor klein voor de zwangerschapsduur in vergelijking met moeders die alleen met lamotrigine werden behandeld.

Zonisamide Teva dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk en alleen wanneer het mogelijke voordeel het risico voor de foetus rechtvaardigt. Wanneer Zonisamide Teva tijdens de zwangerschap wordt voorgeschreven, moeten patiënten volledig worden geïnformeerd over de mogelijke schade voor de foetus; de minimaal effectieve dosis wordt aanbevolen samen met zorgvuldige controle.

#### Borstvoeding

Zonisamide wordt uitgescheiden in borstvoeding; de concentratie in borstvoeding komt overeen met plasma van de moeder. Er dient een beslissing genomen te worden over het stoppen met het geven van borstvoeding of te stoppen met/af te zien van de behandeling met Zonisamide Teva. In verband met de lange retentietijd van zonisamide in het lichaam mag het geven van borstvoeding pas worden hervat nadat een maand is verstreken na het voltooien van de behandeling met Zonisamide Teva.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de effecten van zonisamide op de menselijke vruchtbaarheid. Uit experimenteel onderzoek bij dieren zijn veranderingen in vruchtbaarheidsparameters gebleken (zie rubriek 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Maar omdat sommige patiënten slaperigheid of problemen met de concentratie kunnen ondervinden, met name in het begin van de behandeling of na een verhoging van de dosis, dient men patiënten te adviseren voorzichtig te zijn tijdens activiteiten waarvoor een hoge mate van alertheid, bijv. autorijden of het bedienen van machines, is vereist.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Zonisamide is in klinische onderzoeken toegediend aan meer dan 1.200 patiënten, waarvan er meer dan 400 gedurende minimaal 1 jaar zonisamide hebben ontvangen. Bovendien is er na het in de handel brengen in Japan sinds 1989 en in de VS sinds 2000 uitgebreide ervaring met zonisamide.

Wij willen erop wijzen dat Zonisamide Teva een benzisoxazoolderivaat is dat een sulfonamidegroep

**ZONISAMIDE TEVA 25 MG  
ZONISAMIDE TEVA 50 MG  
ZONISAMIDE TEVA 100 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 12 april 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 15**

bevat. Ernstige bijwerkingen op immuunbasis die in verband worden gebracht met geneesmiddelen die een sulfonamidegroep bevatten zijn onder meer huiduitslag, allergische reactie en aanzienlijke hematologische stoornissen waaronder aplastische anemie, dat in zeer zeldzame gevallen fataal kan zijn (zie rubriek 4.4)

De meest voorkomende bijwerkingen in gecontroleerde adjuvante-therapie-onderzoeken waren slaperigheid, duizeligheid en anorexia. De vaakst voorkomende bijwerkingen in een gerandomiseerde, gecontroleerde monotherapie-trial waarin zonisamide werd vergeleken met carbamazepine met verlengde afgifte waren verlaagd bicarbonaat, verminderde eetlust en gewichtsafname. De incidentie van duidelijk abnormaal laag serum bicarbonaat (een vermindering tot minder dan 17 mEq/l en met meer dan 5 mEq/l) was 3,8%. De incidentie van duidelijke gewichtsverlagingen van 20% of meer was 0,7%.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen in verband met zonisamide verkregen uit klinische onderzoeken en surveillance na het in de handel brengen worden hieronder getabellariseerd. De frequenties zijn opgesteld volgens het volgende schema:

Zeer vaak	≥ 1/10
Vaak	≥ 1/100 tot < 1/10
Soms	≥ 1/1.000 tot < 1/100
Zelden	≥ 1/10.000 tot < 1/1.000
Zeer zelden	< 1/10.000
Niet bekend	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

**Tabel 4 Bijwerkingen in verband met zonisamide, verkregen uit klinische onderzoeken met betrekking tot adjuvant gebruik en postmarketingsurveillance**

<b>Systeem/orgaan-klasse</b> (MedDRA-terminologie)	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zeer zelden</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>			Longontsteking Infectie van urinekanaal	
<b>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</b>		Ecchymose		Agranulocytose Aplastische anemie Leukocytose Leukopenie Lymfadenopathie Pancytopenie Trombocytopenie
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>		Overgevoeligheid		Geneesmiddel-geïnduceerd

**ZONISAMIDE TEVA 25 MG  
ZONISAMIDE TEVA 50 MG  
ZONISAMIDE TEVA 100 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 12 april 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 16**

				overgevoeligheids- syndroom (DIHS) Geneesmiddel- exantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
<b>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</b>	Anorexia		Hypokaliëmie	Metabole acidose Renale tubulaire acidose
<b>Psychische stoornissen</b>	Agitatie Prikkel- baarheid Verwarde toestand Depressie	Emotionele instabiliteit Angst Slapeloosheid Psychotische stoornis	Woede Agressie Suicide-ideatie Zelfmoordpoging	Hallucinatie
<b>Zenuwstelsel- aandoeningen</b>	Ataxie Duizeligheid Geheugen- zwakte Slaperigheid	Bradyfrenie Aandachts- stoornis Nystagmus Paresthesie Sprakestoornis Tremor	Convulsie	Geheugenverlies Coma Grand mal aanval Myasthenisch syndroom Neuroleptisch maligne syndroom Status epilepticus
<b>Oogaandoeningen</b>	Diplopie			Geslotenkamerhoek- glaucoom Oogpijn Myopie Gezichtsvermogen wazig Scherpzien gereduceerd
<b>Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</b>				Dyspneu Aspiratiepneumonie Ademhalingsstoornis Overgevoeligheids- pneumonitis
<b>Maagdarmstelsel- aandoeningen</b>		Buikpijn Constipatie Diarree Dyspepsie Misselijkheid	Braken	Pancreatitis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>			Cholecystitis Cholelithiasis	Hepatocellulaire beschadiging
<b>Huid- en onderhuid-</b>		Huiduitslag		Anhidrose



**ZONISAMIDE TEVA 25 MG  
ZONISAMIDE TEVA 50 MG  
ZONISAMIDE TEVA 100 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 12 april 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 17**

aandoeningen		Pruritus Alopecia		Erythema multiforme Syndroom van Stevens- Johnson Toxische epidermale necrolyse
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen				Rabdomyolysis
Nier- en urine- aandoeningen		Nefrolithiase	Urinsteinen	Hydronefrose Nierfalen Urine-afwijking
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornissen		Vermoeidheid Griepachtige ziekte Pyrexie Perifeer oedeem		
Onderzoeken	Verlaagd bicarbonaat	Gewichtsverlies		Creatinefosfokinase in bloed verhoogd Bloedcreatinine verhoogd Bloedureum verhoogd Leverfunctietests abnormaal
Letsel, intoxicaties en verrichtingen- complicaties				Warmtesteek

Bovendien zijn er geïsoleerde gevallen geweest van Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients (SUDEP) (plotseling onverklaarbaar overlijden van epilepsiepatiënten) die zonisamide ontvingen.

**Tabel 5 Bijwerkingen in een gerandomiseerde, gecontroleerde monotherapie-trial waarin zonisamide werd vergeleken met carbamazepine met verlengde afgifte**

<b>Systeem/orgaanklasse (MedDRA- terminologie†)</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>			Urineweginfectie Longontsteking
<b>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</b>			Leukopenie Trombocytopenie
<b>Voedings- en</b>		Verminderde eetlust	Hypokaliëmie

**ZONISAMIDE TEVA 25 MG  
ZONISAMIDE TEVA 50 MG  
ZONISAMIDE TEVA 100 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 12 april 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 18**

<b>stofwisselings- stoornissen</b>			
<b>Psychische stoornissen</b>		Agitatie Depressie Slapeloosheid Stemmingswisselingen Angst	Verwarde toestand Acute psychose Agressie Suicidale ideatie Hallucinatie
<b>Zenuwstelsel- aandoeningen</b>		Ataxie Duizeligheid Geheugenzwakte Somnolentie Bradyfrenie Aandachtsstoornis Paresthesie	Nystagmus Sprakstoornis Tremor Convulsie
<b>Oogaandoeningen</b>		Diplopie	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</b>			Ademhalingsstoornis
<b>Maagdarmstelsel- aandoeningen</b>		Constipatie Diarree Dyspepsie Misselijkheid Braken	Buikpijn
<b>Lever- en galaandoeningen</b>			Acute cholecystitis
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Huiduitslag	Pruritus Ecchymose
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen</b>		Vermoeidheid Pyrexie Prikkelbaarheid	
<b>Onderzoeken</b>	Verlaagd bicarbonaat	Gewichtsverlies Creatinefosfokinase in bloed verhoogd Alanineaminotransferase verhoogd Aspartaataminotransferase verhoogd	Urineanalyse abnormaal

† MedDRA versie 13.1

Aanvullende informatie over speciale populaties

**ZONISAMIDE TEVA 25 MG  
ZONISAMIDE TEVA 50 MG  
ZONISAMIDE TEVA 100 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 12 april 2023**

**Bladzijde : 19**

*Ouderen*

Een samengevoegde analyse van veiligheidsgegevens van 95 oudere patiënten heeft in vergelijking met de volwassen populatie een relatief hogere rapportagefrequentie van perifeer oedeem en pruritus aangetoond.

Bestudering van postmarketinggegevens suggereert dat patiënten van 65 jaar en ouder een hogere frequentie van de volgende aandoeningen melden dan de algemene populatie: syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en door geneesmiddel geïnduceerd overgevoeligheidssyndroom (DIHS).

*Pediatrische patiënten*

Het bijwerkingenprofiel van zonisamide bij pediatrische patiënten van 6 tot 17 jaar in placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken kwam overeen met dat van volwassenen. Onder 465 proefpersonen in de pediatrische veiligheidsdatabase (inclusief nog eens 67 proefpersonen uit de verlengingsfase van de gecontroleerde klinische trial) waren 7 gevallen van overlijden (1,5%; 14,6/1000 persoonsjaren): 2 gevallen van status epilepticus, waarvan er één verband hield met ernstig gewichtsverlies (10% binnen 3 maanden) bij een proefpersoon met ondergewicht en vervolgens het niet innemen van geneesmiddelen; 1 geval van hoofdletsel/hematoom en 4 gevallen van overlijden bij proefpersonen met reeds bestaande functionele neurologische tekorten door verschillende oorzaken (2 gevallen van pneumonie-geïnduceerde sepsis/orgaanfalen, 1 SUDEP en 1 hoofdletsel). In totaal had 70,4% van de pediatrische patiënten die in het gecontroleerde onderzoek of de open-label verlenging ervan ZNS hadden ontvangen ten minste één uit de behandeling naar voren komende bicarbonaatmeting van minder dan 22 mmol/l. De duur van lage bicarbonaatmetingen was eveneens lang (mediaan 188 dagen).

Een samengevoegde analyse van veiligheidsgegevens over 420 pediatrische proefpersonen (183 proefpersonen in de leeftijd van 6 tot 11 jaar en 237 proefpersonen van 12 tot 16 jaar met een gemiddelde blootstellingsduur van ongeveer 12 maanden) heeft een relatief hogere rapportagefrequentie van longontsteking, dehydratie, verminderde transpiratie, abnormale leverfunctietests, otitis media, faryngitis, sinusitis en infectie van de bovenste luchtwegen, hoesten, epistaxis en rinitis, buikpijn, braken, uitslag en eczeem en koorts aangetoond in vergelijking met de volwassen populatie (met name bij proefpersonen van jonger dan 12 jaar) en, op een lage incidentie, amnesie, verhoogde creatinine, lymfadenopathie en trombocytopenie. De incidentie van een verlaging in het lichaamsgewicht van 10% of meer was 10,7% (zie rubriek 4.4). In sommige gevallen van gewichtsafname was er een vertraging in overgang naar de volgende Tanner-fase en in botmaturing.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

**ZONISAMIDE TEVA 25 MG  
ZONISAMIDE TEVA 50 MG  
ZONISAMIDE TEVA 100 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 12 april 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 20**

Er zijn gevallen geweest van onbedoelde en opzettelijke overdosering bij volwassen en pediatrie patiënten. In sommige gevallen waren de overdoses asymptomatisch, met name waar emesis of lavage prompt was. In andere gevallen werd de overdosis gevolgd door symptomen zoals slaperigheid, misselijkheid, gastritis, nystagmus, myoclonus, coma, bradycardie, verminderde nierfunctie, hypotensie en respiratoire depressie. Een zeer hoge plasmaconcentratie van 100,1 µg/ml zonisamide werd ongeveer 31 uur nadat een patiënt een overdosis zonisamide en clonazepam had genomen genoteerd. De patiënt werd comateus en had respiratoire depressie, maar kwam vijf dagen later bij bewustzijn en had geen bijverschijnselen.

Behandeling

Er zijn geen specifieke antidota voor overdosering met Zonisamide Teva beschikbaar. Na een vermoedelijk recente overdosis, kan het ledigen van de maag door middel van maaglavage of door het induceren van emesis worden geïndiceerd met de gebruikelijke voorzorgen ter bescherming van de luchtwegen. Algemene ondersteunende zorg is geïndiceerd, inclusief frequent controleren van vitale functies en nauwlettende controle. Zonisamide heeft een lange eliminatiehalfwaardetijd zodat de effecten persistent kunnen zijn. Hoewel het niet officieel is onderzocht voor de behandeling van overdosis, reduceerde hemodialyse plasmaconcentraties van zonisamide bij een patiënt met verminderde nierfunctie en kan worden gezien als behandeling van overdosis indien klinisch geïndiceerd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, overige anti-epileptica, ATC-code: N03A X15.

Zonisamide is een benzisoxazoolderivaat. Het is een anti-epilepticum met zwakke koolzuuranhydrase-activiteit *in-vitro*. Chemisch heeft het geen relatie met andere anti-epileptica.

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van zonisamide is niet helemaal opgehelderd, maar het schijnt te werken op spanningsgevoelige natrium- en calciumkanalen, waarbij de gesynchroniseerde neuronale afvuring wordt verstoord, zodat de spreiding van aanvalontladingen wordt verminderd en de daaropvolgende epileptische activiteit wordt verstoord. Zonisamide heeft ook een modulerend effect op GABA-gemedieerde neuronale remming.

Farmacodynamische effecten

De anticonvulsiewerking van zonisamide is geëvalueerd in een verscheidenheid aan modellen, in verschillende species met geïnduceerde of natuurlijke aanvallen en zonisamide schijnt in deze modellen te werken als een breed-spectrum anti-epilepticum. Zonisamide voorkomt maximale elektroshockaanvallen en beperkt de spreiding van aanvallen, inclusief de propagatie van aanvallen vanaf cortex naar sub-corticale structuren en onderdrukt epileptogene focusactiviteit. In tegenstelling tot

**ZONISAMIDE TEVA 25 MG  
ZONISAMIDE TEVA 50 MG  
ZONISAMIDE TEVA 100 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 12 april 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 21**

fenytoïne en carbamazepine werkt zonisamide echter bij voorkeur op aanvallen die hun oorsprong hebben in de cortex.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

*Monotherapie bij partiële aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie*

De werkzaamheid van zonisamide als monotherapie werd vastgesteld in een dubbelblind vergelijkend non-inferioriteitsonderzoek in parallelle groepen met carbamazepine met verlengde afgifte (PR) bij 583 volwassen proefpersonen met nieuw gediagnosticeerde partiële aanvallen met of zonder secundair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen. Proefpersonen werden gerandomiseerd naar carbamazepine en zonisamide en ontvingen behandeling voor de duur van maximaal 24 maanden, afhankelijk van de respons. Proefpersonen werden getitreerd op de aanvankelijke streefdosis van 600 mg carbamazepine of 300 mg zonisamide. Proefpersonen die een aanval doormaakten werden getitreerd op de volgende streefdosis, d.w.z. 800 mg carbamazepine of 400 mg zonisamide. Proefpersonen die daarna nog een aanval doormaakten werden getitreerd op de maximale streefdosis, van 1.200 mg carbamazepine of 500 mg zonisamide. Proefpersonen die gedurende 26 weken op een streefdosis vrij van aanvallen waren gingen nog eens 26 weken door op deze dosis.

De voornaamste resultaten van dit onderzoek worden weergegeven in deze tabel:

**Tabel 6 Werkzaamheidsresultaten voor Monotherapie-onderzoek 310**

	<b>Zonisamide</b>	<b>Carbamazepine</b>		
n (ITT-populatie)	281	300		
<b>Zes maanden vrij van aanvallen</b>			Versch	BI <sub>95%</sub>
PP-populatie*	79,4%	83,7%	-4,5%	-12,2% ; 3,1%
ITT-populatie	69,4%	74,7%	-6,1%	-13,6% ; 1,4%
≤ 4 aanvallen gedurende 3 maanden baselineperiode	71,7%	75,7%	-4,0%	-11,7% ; 3,7%
> 4 aanvallen gedurende 3 maanden baselineperiode	52,9%	68,9%	-15,9%	-37,5% ; 5,6%
<b>Twaalf maanden vrij van aanvallen</b>				
PP-populatie	67,6%	74,7%	-7,9%	- 17,2% ; 1,5%
ITT-populatie	55,9%	62,3%	-7,7%	- 16,1% ; 0,7%
≤ 4 aanvallen gedurende 3 maanden baselineperiode	57,4%	64,7%	-7,2%	-15, % ; 1,3%

**ZONISAMIDE TEVA 25 MG  
ZONISAMIDE TEVA 50 MG  
ZONISAMIDE TEVA 100 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 12 april 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 22**

> 4 aanvallen gedurende 3 maanden baselineperiode	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9% ; 17,4%
<b>Aanval subtype (6 maanden vrij van aanvallen -PP-populatie)</b>				
Alle partieel	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2% ; 0,0%
Enkelvoudig partieel	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0% ; 14,7%
Complex partieel	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3% ; -5,9%
Alle gegeneraliseerd tonisch-klonisch	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5% ; 6,0%
Secundair tonisch-klonisch	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4% ; 7,1%
Gegeneraliseerd tonisch-klonisch	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1% ; 10,5%

PP = Per-protocolpopulatie; ITT = Intention-to-treat populatie

\*Primair eindpunt

*Adjuvante therapie bij de behandeling van partiële aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen*

Bij volwassenen is de werkzaamheid van zonisamide aangetoond in 4 dubbelblinde placebo-gecontroleerde onderzoeken van periodes van maximaal 24 weken met een- of tweemaal daagse dosering. Deze onderzoeken tonen aan dat de mediane vermindering in partiële aanvalfrequentie is gerelateerd aan de dosis zonisamide met blijvende werkzaamheid in doses van 300-500 mg per dag.

Pediatrische patiënten

*Adjuvante therapie bij de behandeling van partiële aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie, bij adolescenten en pediatrische patiënten (van 6 jaar en ouder).*

Bij pediatriche patiënten (van 6 jaar en ouder) is de werkzaamheid aangetoond met zonisamide in een dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek, dat 207 proefpersonen omvatte en een behandelingsduur had van maximaal 24 weken. Een verlaging van 50% of meer vanaf de basislijn in frequentie van aanvallen gedurende de stabiele dosisperiode van 12 weken werd opgemerkt bij 50% van de met zonisamide behandelde proefpersonen en 31% van de patiënten op placebo.

Specifieke veiligheidskwesaties die men in de pediatriche onderzoeken tegenkwam waren: verminderde eetlust en gewichtsverlies, lagere bicarbonaatpiegels, verhoogd risico op nierstenen en dehydratie. Al deze effecten en met name gewichtsverlies kunnen nadelige implicaties hebben op de groei en ontwikkeling en kunnen leiden tot algemene verslechtering van de gezondheid. Over het geheel genomen zijn gegevens over effecten op de groei en ontwikkeling op de lange termijn beperkt.

**5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

**ZONISAMIDE TEVA 25 MG  
ZONISAMIDE TEVA 50 MG  
ZONISAMIDE TEVA 100 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 12 april 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 23**

Absorptie

Zonisamide wordt bijna volledig geabsorbeerd na orale toediening en bereikt over het algemeen piekserum- of plasmaconcentraties binnen 2 tot 5 uur na dosering. Naar men aanneemt is het first-pass-metabolisme te verwaarlozen. De absolute biobeschikbaarheid is naar schatting ongeveer 100%. Orale biobeschikbaarheid wordt niet beïnvloed door voedsel, hoewel piek-plasma- en serumconcentraties kunnen worden vertraagd.

AUC- en  $C_{max}$ -waarden van zonisamide stegen bijna lineair na een enkele dosis over het dosisbereik van 100-800 mg en na multiële doses over het dosisbereik van eenmaal daags 100-400 mg. De verhoging bij steady-state was iets meer dan verwacht op basis van dosis, waarschijnlijk als gevolg van de verzadigbare binding van zonisamide aan erythrocyten. Steady-state werd binnen 13 dagen bereikt. Iets grotere accumulatie dan verwacht treedt op vergeleken met enkele dosering.

Distributie

Zonisamide wordt voor 40-50 % gebonden aan humane plasmaproteïnen, waarbij *in vitro* onderzoeken aantonen dat dit niet wordt beïnvloed door de aanwezigheid van verschillende anti-epileptica (d.w.z., fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine en natriumvalproaat). Het schijnbare distributievolume is ongeveer 1,1-1,7 l/kg bij volwassenen, hetgeen erop wijst dat zonisamide extensief wordt gedistribueerd naar weefsels. Erythrocyt/plasmaratio's zijn ongeveer 15 bij lage concentraties en ongeveer 3 bij hogere concentraties.

Biotransformatie

Zonisamide wordt primair gemetaboliseerd door middel van reductieve splitsing van de benzisoxazoolring van het uitgangproduct door CYP3A4 om 2-sulfamoylacetylfenol (SMAP) te vormen en ook door N-acetylering. Uitgangproduct en SMAP kunnen bovendien worden geglycuronideerd. De metabolieten die niet konden worden ontdekt in plasma, hebben geen anticonvulsieve activiteit. Er zijn geen aanwijzingen dat zonisamide haar eigen metabolisme induceert.

Eliminatie

Schijnbare klaring van zonisamide bij steady-state na orale toediening is ongeveer 0,70 l/u en de terminale eliminatiehalfwaarde is ongeveer 60 uur in afwezigheid van CYP3A4 inductors. De eliminatiehalfwaardetijd was onafhankelijk van dosis en werd niet beïnvloed door herhaalde toediening. Schommeling in serum- of plasmaconcentraties over een doseringsinterval is laag (< 30 %). De hoofduitscheidingsroute van zonisamidemetabolieten en onveranderd geneesmiddel is via de urine. Nierklaring van onveranderde zonisamide is relatief laag (ongeveer 3,5 ml/min); ca. 15-30 % van de dosis wordt onveranderd uitgescheiden.

Lineariteit/non-lineariteit

Blootstelling aan zonisamide neemt in de loop van de tijd toe tot na ongeveer 8 weken steady-state is bereikt. Bij vergelijking van hetzelfde dosisniveau schijnen proefpersonen met een hoger totaal lichaamsgewicht lagere steady-state serumconcentraties te hebben, maar dit effect schijnt relatief bescheiden te zijn. Leeftijd ( $\geq 12$  jaar) en geslacht hebben tijdens steady-state dosering na aanpassing op effecten van lichaamsgewicht geen schijnbaar effect op blootstelling aan zonisamide van epileptische

**ZONISAMIDE TEVA 25 MG  
ZONISAMIDE TEVA 50 MG  
ZONISAMIDE TEVA 100 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 12 april 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 24**

patiënten. Dosisaanpassing met een van de AED's (anti-epileptica) inclusief CYP3A4- inductoren is niet nodig.

Farmacokinetische-farmacodynamische relatie

Zonisamide verlaagt de gemiddeld 28 dagen durende aanvalfrequentie en de verlaging is proportioneel (log-lineair) ten opzichte van gemiddelde zonisamideconcentratie.

Speciale patiëntengroepen

*Bij proefpersonen met een nierfunctiestoornis* werd nierklaring van enkele doses zonisamide positief gecorreleerd aan creatinineklaring. De plasma-AUC van zonisamide was 35% hoger bij proefpersonen met creatinineklaring < 20 ml/min (zie ook rubriek 4.2.).

*Patiënten met een leverfunctiestoornis:* De farmacokinetiek van zonisamide bij patiënten met leverfunctiestoornis is niet adequaat onderzocht.

*Ouderen*

Er werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetica opgemerkt tussen jongeren (21-40 jaar) en ouderen (65-75 jaar).

*Pediatrische patiënten (5-18 jaar)*

Beperkte gegevens geven aan dat farmacokinetica bij kinderen en adolescenten gedoseerd tot steady-state bij 1, 7 of 12 mg/kg per dag, in verdeelde doses, overeenkomen met de bij volwassenen opgemerkte na instelling op lichaamsgewicht.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet in klinische onderzoeken opgemerkte bevindingen, maar gezien bij de hond op blootstellingsniveaus die overeenkomen met klinisch gebruik waren veranderingen in de lever (vergroting, donkerbruine verkleuring, milde hepatocytvergroting met concentrische lamellaire lichamen in het cytoplasma en cytoplasmische vacuolatie) in verband gebracht met verhoogd metabolisme.

Zonisamide was niet genotoxisch en heeft geen carcinogeen potentieel.

Zonisamide veroorzaakte abnormaliteiten in de ontwikkeling bij muizen, ratten en honden en was letaal voor embryo's van apen, indien toegediend tijdens de periode van organogenese bij zonisamidedosering en moederplasmaspiegels gelijk aan of lager dan therapeutische spiegels bij de mens.

In een toxiciteitsonderzoek met herhaalde orale dosis bij jonge ratten, op blootstellingsniveaus die overeenkomen met de blootstellingsniveaus die worden waargenomen bij pediatrische patiënten op de maximaal aanbevolen dosis, werden dalingen in lichaamsgewicht en verandering in nierhistopathologie en klinische pathologieparameters en gedragsveranderingen waargenomen. Van veranderingen in nierhistopathologie en klinische pathologieparameters werd aangenomen dat zij verband hielden met



**ZONISAMIDE TEVA 25 MG  
ZONISAMIDE TEVA 50 MG  
ZONISAMIDE TEVA 100 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 12 april 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 25**

koolzuuranhydraseremming door zonisamide. De effecten op dit dosisniveau waren reversibel tijdens de herstelperiode. Op een hoger dosisniveau (2-3 keer de systemische blootstelling in vergelijking met therapeutische blootstelling) waren de histopathologische effecten op de nieren ernstiger en slechts gedeeltelijk reversibel. De meeste waargenomen bijwerkingen bij de jonge ratten kwamen overeen met de waargenomen bijwerkingen in de toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosis van zonisamide bij volwassen ratten, maar hyalinedruppeltjes in de tubuli renales en transitionele hyperplasie werden alleen waargenomen in het onderzoek met jonge ratten. Op dit hogere niveau vertoonden jonge ratten een vermindering in groei, leren en ontwikkelingsparameters. Deze effecten werden waarschijnlijk gerelateerd geacht aan het lagere lichaamsgewicht en zeer sterke farmacologische effecten van zonisamide op de maximaal getolereerde dosis.

Bij ratten werden lagere aantallen corpora lutea en implantatielocaties opgemerkt op blootstellingsniveaus die overeenkomen met de maximale therapeutische dosis bij mensen; onregelmatige oestrus-cycli en een lager aantal levende foetussen werd geobserveerd op blootstellingsniveaus die drie keer hoger waren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Inhoud van capsule

Microkristallijne cellulose

Natriumlaurylsulfaat

Siliciumdioxide, gehydrateerd Gehydrogeneerde plantaardige olie, type I

#### Omhuulsels van capsules

Titaandioxide (E171)

Gelatine

IJzeroxide zwart (E172) (50 mg)

IJzeroxide rood (E172) (100 mg)

#### Drukinkt

Schellak

Propyleenglycol

Sterke ammonia-oplossing

IJzeroxide zwart

Kaliumhydroxide

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**ZONISAMIDE TEVA 25 MG  
ZONISAMIDE TEVA 50 MG  
ZONISAMIDE TEVA 100 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 12 april 2023**

**Bladzijde : 26**

**6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

25 mg, 50 mg en 100 mg:

Zonisamide Teva harde capsules worden verpakt in

- PVC/Aclar/PVC-aluminium blisterverpakking
- PVC/PE/PVdC-aluminium blisterverpakking
- OPA/Al/PVC-aluminium (aluminium-aluminium) blisterverpakking.

Zonisamide 25 mg en 50 mg is verpakt in blisterverpakkingen à 7, 14, 28, 30, 56, 60 of 100 harde capsules.

Zonisamide 100 mg is verpakt in blisterverpakkingen à 7, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 98, 100 of 196 (2 x 98 - multipack) harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva Nederland B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 117165 – 25 mg  
RVG 117169 – 50 mg  
RVG 117170 – 100 mg

**ZONISAMIDE TEVA 25 MG  
ZONISAMIDE TEVA 50 MG  
ZONISAMIDE TEVA 100 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 12 april 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 27**

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 december 2015

Datum van laatste verlenging: 30 juli 2020

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.6: 26 mei 2023.

0423.8v.LD