

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zonisamide Sandoz 25 mg, harde capsules
Zonisamide Sandoz 50 mg, harde capsules
Zonisamide Sandoz 100 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 25 mg capsule bevat 25 mg zonisamide.
Elke 50 mg capsule bevat 50 mg zonisamide.
Elke 100 mg capsule bevat 100 mg zonisamide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

25 mg: witte capsule, 'maat 4', welke 14,4 mm lang is. De capsule heeft een witte, ondoorzichtige romp en een wit ondoorzichtig kapje, en is bedrukt met "Z 25" in het zwart.

50 mg: witte capsule, 'maat 3', welke 15,8 mm lang is. De capsule heeft een witte, ondoorzichtige romp en een wit ondoorzichtig kapje, en is bedrukt met "Z 50" in het rood.

100 mg: witte capsule, 'maat 1', welke 19,3 mm lang is. De capsule heeft een witte, ondoorzichtige romp en een wit ondoorzichtig kapje, en is bedrukt met "Z 100" in het zwart.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zonisamide Sandoz is geïndiceerd als:

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering - Volwassenen

Dosisescalatie en onderhoud

Zonisamide Sandoz kan worden ingenomen als monotherapie of worden toegevoegd aan bestaande therapie bij volwassenen. De dosis dient getitreerd te worden op basis van het klinische 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 Sandoz gestopt wordt, dient de dosis 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 dosisescalatie en onderhoudsregime

Behandelingsregime	Titratiefase			Gebruikelijke onderhoudsdosis
	Week 1 + 2	Week 3 + 4	Week 5 + 6	
Monotherapie Recent gediagnosticeerde volwassen patiënten	100 mg/dag (eenmaal daags)	200 mg/dag (eenmaal daags)	300 mg/dag (eenmaal daags)	300 mg per dag (eenmaal daags). Als 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	

Algemene doseringsaanbevelingen voor Zonisamide Sandoz bij speciale patiëntenpopulaties

Pediatrische patiënten (6 jaar en ouder)

Dosisescalatie en onderhoud

Zonisamide Sandoz 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 bijsluiter) met betrekking tot het voorkomen van hitteberoerte (zie rubriek 4.4: Pediatrische patiënten).

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

Behandelingsregime	Titratiefase		Gebruikelijke onderhoudsdosis	
	Week 1	Week 2 tot 8	Patiënten met een gewicht van 20 tot 55 kg ^a	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 wekelijkse tussenpozen in stappen van 1 mg/kg	6 tot 8 mg/kg/dag (eenmaal daags)	300-500 mg/dag (eenmaal daags)
- zonder CYP3A4-inducerende stoffen	Week 1 + 2 1 mg/kg/dag (eenmaal daags)	Week ≥3 Verhogen met tussenpozen van twee weken in stappen van 1 mg/kg	6 tot 8 mg/kg/dag (eenmaal daags)	300-500 mg/dag (eenmaal daags)

N.B.:

- Om er zeker van te zijn 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 maximale dosis van 500 mg/dag.

De veiligheid en werkzaamheid van zonisamide bij kinderen jonger dan 6 jaar of lichter 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 of 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 Sandoz die op de markt beschikbaar zijn. Daarom wordt aanbevolen om in dat geval de totale dosis Zonisamide Sandoz naar boven of beneden af te ronden naar de dichtstbijzijnde beschikbare dosis die kan worden bereikt met de capsulesterkten van Zonisamide Sandoz die op de markt beschikbaar zijn (25 mg, 50 mg en 100 mg).

Staken van de behandeling

Wanneer de behandeling met Zonisamide Sandoz gestopt wordt, dient de dosis 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**

Gewicht	Met tussenpozen van een week verlagen in stappen van:
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 Sandoz (zie rubriek 4.8).

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Bij het behandelen van patiënten met een nierfunctiestoornis dient men voorzichtig te zijn, daar er weinig informatie is over het gebruik bij dergelijke patiënten en mogelijk tragere titratie van Zonisamide Sandoz nodig kan zijn. Omdat zonisamide en zijn 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.

Bij personen met een nierfunctiestoornis had de nierklaring van enkelvoudige doses zonisamide een positieve correlatie met de creatinineklaring. De plasma-AUC van zonisamide was 35% hoger bij personen met een creatinineklaring <20 ml/min.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

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

Wijze van toediening

Zonisamide Sandoz harde capsules zijn voor oraal gebruik.

Effect van voedsel

Zonisamide Sandoz kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Onverklaarde huiduitslag

Tijdens de behandeling met Zonisamide Sandoz kan ernstige huiduitslag optreden, waaronder gevallen van het syndroom van Stevens-Johnson.

Bij patiënten die een anderszins onverklaarde uitslag ontwikkelen, dient men te overwegen te stoppen met Zonisamide Sandoz. Alle patiënten die uitslag ontwikkelen tijdens het gebruik van Zonisamide Sandoz, moeten nauwlettend worden gecontroleerd, waarbij men nog voorzichtiger moet zijn bij 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 Sandoz bij patiënten met epilepsie plaatsvinden door middel van geleidelijke dosisverlaging om de kans op aanvallen bij het stoppen te verkleinen. Er is onvoldoende informatie over het stoppen met gelijktijdig toegediende anti-epileptica nadat de aanvallen in de toevoegsituatie onder controle zijn gebracht met behulp van Zonisamide Sandoz, om monotherapie met Zonisamide Sandoz te bereiken. Men dient daarom voorzichtig te zijn met het stoppen met gelijktijdige anti-epileptica.

Reacties op sulfonamide

Zonisamide is een benzisoxazoolderivaat, dat een sulfonamidegroep bevat. Ernstige bijwerkingen op immuunbasis die in verband worden gebracht met geneesmiddelen die een sulfonamidegroep bevatten, zijn onder meer huiduitslag, allergische reacties en aanzienlijke hematologische stoornissen, waaronder aplastische anemie, die in zeer zeldzame gevallen fataal kunnen zijn.

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

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 bij Zonisamide Sandoz niet uit.

Daarom dienen patiënten gecontroleerd te worden op tekenen van suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag en dient 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 patiënten met een predispositie voor 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 die in verband gebracht zijn met nefrolithiase, een verhoogd risico hebben. Een verhoogde vloeistofinname en urineproductie kunnen helpen het risico op steenvorming te verkleinen, met name bij personen met predisponerende risicofactoren.

Metabole acidose

Behandeling met Zonisamide Sandoz wordt in verband gebracht met hyperchloremische, non-aniongap, metabole acidose (d.w.z. verlaagd serumbicarbonaat onder het normale referentiebereik in afwezigheid van chronische respiratoire alkalose). 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 gezien bij het gebruik van zonisamide in placebo-gecontroleerde klinische trials en tijdens de post-marketingperiode. Over het algemeen treedt door zonisamide geïnduceerde metabole acidose vroeg in de behandeling op, hoewel gevallen zich op ieder moment tijdens de behandeling kunnen voordoen. De daling van het bicarbonaat is gewoonlijk klein tot matig (gemiddelde daling van ongeveer 3,5 mEq/l bij dagelijkse doses van 300 mg bij volwassenen); in zeldzame gevallen kunnen patiënten ernstiger dalingen ondervinden. Condities of therapieën die predisponeren voor acidose (zoals nierziekte, ernstige respiratoire aandoeningen, status epilepticus, diarree, chirurgische ingreep, ketogeen dieet of geneesmiddelen) kunnen een additief effect hebben op de bicarbonaatverlagende effecten van zonisamide.

Het risico op door zonisamide geïnduceerde metabole acidose lijkt groter 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 op acidose kunnen vergroten, bij patiënten die meer risico lopen op nadelige gevolgen van metabole acidose en bij patiënten met symptomen die mogelijk wijzen op metabole acidose. Als zich aanhoudende metabole acidose ontwikkelt, dient men te overwegen de dosis van Zonisamide Sandoz

te verlagen of te stoppen met de behandeling (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 Sandoz 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 onderliggend ureumcyclusdefect 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 hyperammoniemische encefalopathie 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, omdat er onvoldoende informatie is om een farmacodynamische interactie uit te sluiten (zie ook rubriek 4.4 Pediatriche patiënten en zie rubriek 4.5).

Hitteberoerte

Gevallen van minder transpireren en verhoogde lichaamstemperatuur zijn voornamelijk bij pediatriche patiënten gemeld (zie rubriek 4.4 Pediatriche patiënten voor volledige waarschuwing). Bij volwassenen dient men voorzichtig te zijn wanneer Zonisamide Sandoz samen met andere geneesmiddelen wordt voorgeschreven die patiënten gevoelig maken voor warmte-gerelateerde aandoeningen. Dit zijn onder meer koolzuuranhydraseremmers en geneesmiddelen met anticholinergische activiteit (zie ook rubriek 4.4 Pediatriche patiënten).

Pancreatitis

Bij patiënten die Zonisamide Sandoz gebruiken en die klinische klachten en verschijnselen van pancreatitis ontwikkelen, wordt aanbevolen de pancreaslipase- en amylasespiegels te controleren. Als pancreatitis evident is, bij het ontbreken van een andere duidelijke oorzaak, is het raadzaam te overwegen te stoppen met Zonisamide Sandoz en te beginnen met een passende behandeling.

Rabdomyolyse

Bij patiënten die Zonisamide Sandoz gebruiken en bij wie zich ernstige spierpijn en/of -zwakte ontwikkelt, al dan niet met koorts, is het raadzaam markers van spierbeschadiging te beoordelen, met inbegrip van serumcreatinefosfokinase- en aldolasespiegels. Als die verhoogd zijn, bij het ontbreken van een andere duidelijke oorzaak zoals trauma of grand mal aanvallen, is het raadzaam te overwegen te stoppen met Zonisamide Sandoz en te beginnen met een passende behandeling.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende één maand na de behandeling met Zonisamide (zie rubriek 4.6). Zonisamide 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 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. 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 gebruiken. Artsen die patiënten met Zonisamide behandelen, moeten erop toezien dat hun patiënten doordrongen zijn van de noodzaak dat passende effectieve anticonceptie wordt gebruikt en moeten een klinische beoordeling toepassen bij het bepalen of orale anticonceptiva (OAC's), dan wel de doses van de OAC-bestanddelen, adequaat zijn op basis van de klinische situatie van de individuele patiënt.

Lichaamsgewicht

Zonisamide Sandoz kan gewichtsverlies veroorzaken. Een voedingssupplement of verhoogde voedselinname kan worden overwogen als de patiënt gewicht verliest of ondergewicht krijgt tijdens het gebruik van deze medicatie. Wanneer aanzienlijk ongewenst gewichtsverlies optreedt, dient stoppen met Zonisamide Sandoz 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 relevanter voor pediatrische patiënten en adolescenten.

Hitteberoerte en uitdroging

Preventie van oververhitting en uitdroging bij kinderen

Zonisamide Sandoz 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, vooral bij zeer warm weer, het meeste risico.

Wanneer een kind zonisamide gebruikt:

- Het kind dient koel te blijven, vooral bij zeer warm weer
- Het kind moet zware lichaamsbeweging vermijden, vooral bij zeer warm weer
- Het kind moet veel koud water drinken
- Het kind mag geen van de volgende geneesmiddelen gebruiken:
koolzuuranhydraseremmers (zoals topiramaat en acetazolamide) en anticholinergica (zoals clomipramine, hydroxyzine, difenhydramine, haloperidol, imipramine en oxybutynine).

IN DE VOLGENDE GEVALLEN HEEFT HET KIND DRINGEND MEDISCHE ZORG NODIG:

De huid voelt erg warm 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 pediatrie 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 te spreken over de mogelijke ernst van hitteberoerte, situaties waarin die zich kan voordoen, evenals maatregelen die genomen moeten worden bij klachten of symptomen. Patiënten of hun verzorgers moeten worden gewaarschuwd ervoor te zorgen hun vochtinname op peil te houden en blootstelling aan excessieve temperaturen en inspannende lichaamsbeweging te vermijden, afhankelijk van de conditie van de patiënt. Voorschrijvende artsen dienen de aandacht van pediatrie 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, oligohydratie of verhoogde lichaamstemperatuur dient stoppen met Zonisamide Sandoz te worden overwogen.

Bij pediatrie patiënten dient Zonisamide Sandoz niet te worden gebruikt als comedicaatie met andere geneesmiddelen die patiënten predisponeren voor warmte-gerelateerde aandoeningen. 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-epileptische medicatie is in verband gebracht met een fatale uitkomst (zie rubriek 4.8). Zonisamide Sandoz wordt afgeraden voor pediatrie patiënten die ondergewicht hebben (definitie conform de door de WHO voor leeftijd gecorrigeerde BMI-categorieën) of minder eetlust hebben.

De incidentie van een verlaagd lichaamsgewicht is consistent bij alle 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 groeitabel, dient een voedingssupplement of verhoogde voedselinname te worden overwogen, anders dient gestopt te worden met Zonisamide Sandoz.

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 of ouder met een lichaamsgewicht van minder dan 20 kg. Het effect van gewichtsverlies op groei en ontwikkeling van pediatrie patiënten op de lange termijn is niet bekend.

Metabole acidose

Het risico op door zonisamide geïnduceerde metabole acidose lijkt groter en ernstiger te zijn bij pediatrie patiënten en adolescenten. Bij deze populatie dienen 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 groei en ontwikkeling op de lange termijn van lage bicarbonaatspiegels is niet bekend.

Zonisamide Sandoz dient bij pediatrie patiënten niet als comedicaatie met andere koolzuuranhydraseremmers zoals topiramaat en acetazolamide te worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Nierstenen

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

Sommige patiënten, vooral patiënten met een predispositie voor 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.

Een verhoogde vloeistofinname en urineproductie kunnen helpen het risico op steenvorming te verkleinen, vooral bij personen met predisponerende risicofactoren. Een nierecho dient naar inzicht van de arts te worden uitgevoerd. In het geval dat nierstenen worden waargenomen, dient te worden gestopt met Zonisamide Sandoz.

Leverfunctiestoornis

Verhoogde concentraties van lever/gal-parameters zoals alanineaminotransferase (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 een probleem met de lever vermoed wordt, de leverfunctie te worden geëvalueerd en dient stoppen met Zonisamide Sandoz te worden overwogen.

Cognitie

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van zonisamide op cytochroom P450-enzymen

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

Potentieel voor zonisamide om andere geneesmiddelen te beïnvloeden

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 personen 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 Sandoz, omdat er onvoldoende informatie is om een mogelijke farmacodynamische interactie uit te sluiten (zie rubriek 4.4).

Zonisamide Sandoz dient bij pediatrie patiënten niet als comedicaatie met andere koolzuuranhydraseremmers zoals topiramaat en acetazolamide te worden gebruikt (zie rubriek 4.4 Pediatrie patiënten).

P-gp-substraat

Een *in vitro*-onderzoek toont aan dat zonisamide een zwakke remmer is van P-gp (MDR1) met een IC₅₀ van 267 µmol/l en de theoretische mogelijkheid bestaat dat zonisamide de farmacokinetiek van middelen die P-gp-substraten zijn beïnvloedt. Men dient voorzichtig te zijn bij het starten of stoppen van 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

In klinische onderzoeken leek gelijktijdige toediening van lamotrigine geen effect te hebben op de farmacokinetiek van zonisamide. De combinatie van zonisamide met andere geneesmiddelen die kunnen leiden tot urolithiase, kan het risico op 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-acetyltransferasen en conjugatie met glucuronzuur. Daarom kunnen stoffen die deze enzymen kunnen induceren of remmen de farmacokinetiek van zonisamide beïnvloeden:

- Enzyminductie: Blootstelling aan zonisamide is lager bij epileptische patiënten die CYP3A4-induceerders zoals fenytoïne, carbamazepine en fenobarbital ontvangen. Deze effecten zullen waarschijnlijk niet van klinische significantie zijn wanneer zonisamide wordt toegevoegd aan bestaande therapie. Veranderingen in zonisamideconcentraties kunnen zich echter voordoen als gelijktijdig toegediende CYP3A4-inducerende anti-epileptica of andere geneesmiddelen worden gestaakt, de dosis wordt aangepast of geïntroduceerd en aanpassing van de zonisamidedosis kan nodig zijn. Rifampicine is een sterke CYP3A4-induceerder. Wanneer gelijktijdige toediening noodzakelijk is, dient de patiënt nauwlettend gecontroleerd te worden en dienen de doses van Zonisamide Sandoz en andere CYP3A4-substraten naar behoefte bijgesteld te worden.
- CYP3A4-remming: Op basis van klinische gegevens lijken bekende specifieke en niet-specifieke CYP3A4-remmers geen klinisch relevant effect 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 enkele-dosis farmacokinetiek van zonisamide toegediend aan gezonde personen. Daarom is aanpassing van de dosis Zonisamide Sandoz waarschijnlijk niet noodzakelijk bij gelijktijdige toediening met bekende CYP3A4-remmers.

Pediatrische 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 en gedurende één maand na de behandeling met Zonisamide.

Zonisamide 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 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 anti-epilepticatherapie wordt in verband gebracht met een hoger risico op aangeboren misvormingen dan monotherapie.

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van Zonisamide Sandoz bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren heeft reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Bij mensen is het potentiële risico op ernstige aangeboren afwijkingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen niet 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 mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij dit strikt noodzakelijk en alleen wanneer het mogelijke voordeel het risico voor de foetus rechtvaardigt. Wanneer Zonisamide 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 die in het 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. In verband met de lange retentietijd van zonisamide in het lichaam mag het geven van borstvoeding pas een maand na het beëindigen van de behandeling met Zonisamide Sandoz worden hervat.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de effecten van zonisamide op de menselijke vruchtbaarheid. Experimenteel onderzoek bij dieren heeft veranderingen in vruchtbaarheidsparameters aangetoond (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 is vereist, bijv. autorijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Zonisamide is een benzisoxazoolderivaat dat een sulfonamidegroep bevat. Ernstige bijwerkingen op immuunbasis die in verband zijn gebracht met geneesmiddelen die een sulfonamidegroep bevatten, zijn onder meer huiduitslag, allergische reactie en aanzienlijke hematologische stoornissen, waaronder aplastische anemie, die in zeer zeldzame gevallen fataal kunnen 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 serumbicarbonaat (een vermindering tot minder dan 17 mEq/l en met meer dan 5 mEq/l) was 3,8%. De incidentie van duidelijke gewichtsafname van 20% of meer was 0,7%.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen in verband met zonisamide verkregen uit klinische onderzoeken en postmarketingsurveillance worden hieronder getabelleerd. De frequenties zijn opgesteld volgens het volgende schema:

zeer vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100$ tot $< 1/10$

Soms	≥1/1000 tot <1/100
Zelden	≥1/10.000 tot <1/1000
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 postmarketing surveillance**

Systeem/orgaanklasse (MedDRA terminologie)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zeer zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen			Longontsteking Urineweginfectie	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Ecchymose		Agranulocytose Aplastische anemie Leukocytose Leukopenie Lymfadenopathie Pancytopenie Trombocytopenie
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid		Geneesmiddelgeïnduceerd overgevoeligheidssyndroom (DIHS) Geneesmiddel-exantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia		Hypokaliëmie	Metabole acidose Renale tubulaire acidose
Psychische stoornissen	Agitatie Prikkelbaarheid Verwarde toestand Depressie	Emotionele instabiliteit Angst Slapeloosheid Psychotische stoornis	Woede Agressie Suïcidale ideatie Zelfmoordpoging	Hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	Ataxie Duizeligheid Geheugenzwakte Slaperigheid	Bradyfrenie Aandachtsstoornis Nystagmus Paresthesie Sprakstoornis Tremor	Convulsie	Geheugenverlies Coma Grand mal aanval Myasthenisch syndroom Maligne neurolepticasyndroom Status epilepticus
Oogaandoeningen	Diplopie			Geslotenkamerhoekglaucoom Oogpijn

				Myopie Gezichtsvermogen wazig, Scherpzien gereduceerd
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				Dyspneu Aspiratiepneumonie Ademhalingsstoornis Overgevoeligheids-pneumonitis
Maagdarmstelselaandoeningen		Buikpijn Constipatie Diarree Dyspepsie Misselijkheid	Braken	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen			Cholecystitis Cholelithiasis	Hepatocellulaire beschadiging
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag Pruritus Alopecia		Anhidrose Erythema multiforme Syndroom van Stevens-Johnson Toxische epidermale necrolyse
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				Rabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen		Nefrolithiase	Urinesteen	Hydronefrose Nierfalen Urine-afwijking
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid Griepachtige ziekte Pyrexie Perifeer oedeem		
Onderzoeken	Verlaagd bicarbonaat	Gewichtsverlies		Creatinefosfokinase in bloed verhoogd Bloedcreatinine verhoogd Bloedureum verhoogd Leverfunctietests abnormaal
Letsel, intoxicaties en verrichtingencomplicaties				Hitteberoerte

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**

Systeem/orgaanklasse (MedDRA terminologie†)	Zeer vaak	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen			Urineweginfectie Longontsteking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Leukopenie Trombocytopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust	Hypokaliëmie
Psychische stoornissen		Agitatie Depressie Slapeloosheid Stemmingswisselingen Angst	Verwarde toestand Acute psychose Agressie Suïcidale ideatie Hallucinatie
Zenuwstelselaandoeningen		Ataxie Duizeligheid Geheugenzwakte Somnolentie Bradyfrenie Aandachtsstoornis Paresthesie	Nystagmus Sprakestoornis Tremor Convulsie
Oogaandoeningen		Diplopie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Ademhalingsstoornis
Maagdarmstelselaandoeningen		Constipatie Diarree Dyspepsie Misselijkheid Braken	Buikpijn
Lever- en galaandoeningen			Acute cholecystitis
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag	Pruritus Ecchymose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid Pyrexie Prikkelbaarheid	
Onderzoeken	Verlaagd bicarbonaat	Gewichtsverlies Creatinefosfokinase in bloed verhoogd Alanineaminotransferase verhoogd Aspartaataminotransferase verhoogd	Urineanalyse abnormaal

† MedDRA versie 13.1

Aanvullende informatie over speciale populaties

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 geneesmiddel-geïnduceerd overgevoeligheidssyndroom (DIHS).

Pediatrische patiënten

Het bijwerkingenprofiel van zonisamide bij pediatrische patiënten van 6 tot 17 jaar in placebogecontroleerde 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 personen met reeds bestaande functionele neurologische tekorten door verschillende oorzaken (2 gevallen van pneumonie-geïnduceerde sepsis/orgaanfalen, 1 SUDEP en 1 hoofdletsel). In totaal hadden 70,4% van de pediatrische patiënten die in het gecontroleerde onderzoek of de open-label verlenging ervan ZNS hadden ontvangen ten minste één tijdens de behandeling ontstane 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 patiënten (183 in de leeftijd van 6 tot 11 jaar en 237 van 12 tot 16 jaar met een gemiddelde blootstellingsduur van ongeveer 12 maanden) liet een relatief hogere rapportagefrequentie zien 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 in vergelijking met de volwassen populatie (met name bij patiënten jonger dan 12 jaar) en, met een lage incidentie, amnesie, verhoogd creatinine, lymfadenopathie en trombocytopenie. De incidentie van verlaging van het lichaamsgewicht van 10% of meer was 10,7% (zie rubriek 4.4). In sommige gevallen van gewichtsafname was er een vertraging van de overgang naar de volgende Tanner-fase en van botmaturatie.

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.

4.9 Overdosering

Er zijn gevallen geweest van onopzettelijke en opzettelijke overdosering bij volwassen en pediatriche patiënten. In sommige gevallen waren de overdoses asymptomatisch, in het bijzonder waar emesis of lavage prompt uitgevoerd werd. In andere gevallen werd de overdosis gevolgd door symptomen zoals slaperigheid, misselijkheid, gastritis, nystagmus, myoclonie, coma, bradycardie,

verminderde nierfunctie, hypotensie en respiratoire depressie. Een zeer hoge plasmaconcentratie van 100,1 µg/ml zonisamide werd gezien ongeveer 31 uur nadat een patiënt een overdosis zonisamide en clonazepam had genomen. De patiënt werd comateus en had respiratoire depressie, maar kwam vijf dagen later bij bewustzijn en had geen restverschijnselen.

Behandeling

Er zijn geen specifieke antidota voor overdosering met zonisamide beschikbaar. Na een vermoedelijke recente overdosis kan het ledigen van de maag door middel van maaglavage of door het induceren van emesis geïndiceerd zijn met de gebruikelijke voorzorgen ter bescherming van de luchtwegen. Algemene ondersteunende zorg is geïndiceerd, inclusief frequent controleren van vitale functies en nauwlettende observatie. Zonisamide heeft een lange eliminatiehalfwaardetijd zodat de effecten persistent kunnen zijn. Hoewel het niet formeel is onderzocht voor de behandeling van overdosis, reduceerde hemodialyse de plasmaconcentraties van zonisamide bij een patiënt met een verminderde nierfunctie en kan het 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 benzisoxazolderivaat. Het is een anti-epilepticum met zwakke koolzuuranhydraseactiviteit *in vitro*. Chemisch heeft het geen verwantschap met andere anti-epileptica.

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

De anticonvulsieve werking van zonisamide is geëvalueerd in een verscheidenheid aan modellen, in verschillende species met geïnduceerde of natuurlijke aanvallen en zonisamide lijkt in deze modellen te werken als een breedspectrum anti-epilepticum. Zonisamide voorkomt maximale elektroshockaanvallen en beperkt de spreiding van aanvallen, inclusief de propagatie van aanvallen vanaf de cortex naar subcorticale structuren, en onderdrukt epileptogene focusactiviteit. In tegenstelling tot 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 is vastgesteld in een dubbelblind vergelijkend non-inferioriteitsonderzoek in parallelle groepen met carbamazepine met verlengde afgifte (PR) bij

583 volwassen personen met recent gediagnosticeerde partiële aanvallen met of zonder secundair gegeneraliseerd tonisch-clonische aanvallen. De deelnemers werden gerandomiseerd naar carbamazepine en zonisamide en ontvingen behandeling voor een duur van maximaal 24 maanden, afhankelijk van de respons. Deelnemers werden getitreerd naar de aanvankelijke streefdosis van 600 mg carbamazepine of 300 mg zonisamide. Deelnemers die een aanval doormaakten, werden getitreerd naar de volgende streefdosis, d.w.z. 800 mg carbamazepine of 400 mg zonisamide. Deelnemers die daarna nog een aanval doormaakten, werden getitreerd naar de maximale streefdosis van 1200 mg carbamazepine of 500 mg zonisamide. Deelnemers die op een streefdosis gedurende 26 weken 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

	Zonisamide	Carbamazepine		
n (ITT-populatie)	281	300		
Zes maanden vrij van aanvallen			Versch.	BI _{95%}
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%
Twaalf maanden vrij van aanvallen				
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%	-15,7%; 1,3%
>4 aanvallen gedurende 3 maanden baselineperiode	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9%; 17,4%
Aanval subtype (6 maanden vrij van aanvallen - PP-populatie)				
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-clonisch	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5%; 6,0%
Secundair tonisch-clonisch	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4%; 7,1%
Gegeneraliseerd tonisch-clonisch	85,7%	92,0%	-6,3%	-23,1%; 10,5%

PP = Per-protocolpopulatie; ITT = Intention-to-treatpopulatie

*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 placebogecontroleerde onderzoeken met een duur van maximaal 24 weken met een- of tweemaal daagse toediening. Deze onderzoeken tonen aan dat de mediane vermindering van partiële aanvalsfrequentie gerelateerd is aan de dosis zonisamide met blijvende werkzaamheid bij 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 pediatrische patiënten (van 6 jaar en ouder) is de werkzaamheid aangetoond met zonisamide in een dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek, dat 207 deelnemers omvatte en een behandelingsduur had van maximaal 24 weken. Een verlaging van de aanvalsfrequentie van 50% of meer ten opzichte van de uitgangswaarde gedurende de stabiele dosisperiode van 12 weken werd gezien bij 50% van de met zonisamide behandelde patiënten en 31% van de patiënten op placebo.

Specifieke veiligheidskwetsies in de pediatrische onderzoeken waren: verminderde eetlust en gewichtsverlies, lagere bicarbonaatpiegels, verhoogd risico op nierstenen en dehydratie. Al deze effecten en in het bijzonder gewichtsverlies kunnen nadelige gevolgen hebben voor groei en ontwikkeling en kunnen leiden tot een 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

Absorptie

Zonisamide wordt bijna volledig geabsorbeerd na orale toediening en bereikt over het algemeen binnen 2 tot 5 uur na toediening maximale serum- of plasmaconcentraties. Naar men aanneemt is het firstpass-metabolisme te verwaarlozen. De absolute biologische beschikbaarheid is naar schatting ongeveer 100%. De orale biologische beschikbaarheid wordt niet beïnvloed door voedsel, hoewel de maximale 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 meervoudige 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 enkelvoudige toediening.

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, wat erop wijst dat zonisamide extensief wordt gedistribueerd

naar weefsels. Erytrocyt/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 uitgangspproduct door CYP3A4, waarbij 2-sulfamoylacetylfenol (SMAP) gevormd wordt, en ook door N-acetylering. Uitgangspproduct en SMAP kunnen bovendien worden geglucuronideerd. De metabolieten, die niet konden worden aangetoond in plasma, hebben geen anticonvulsieve activiteit. Er zijn geen aanwijzingen dat zonisamide zijn eigen metabolisme induceert.

Eliminatie

De schijnbare klaring van zonisamide bij steady-state na orale toediening is ongeveer 0,70 l/h en de terminale eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 60 uur in afwezigheid van CYP3A4-induceerders. De eliminatiehalfwaardetijd was onafhankelijk van de dosis en werd niet beïnvloed door herhaalde toediening. De schommeling in serum- of plasmaconcentraties over een doseringsinterval is laag (<30%). De voornaamste uitscheidingsroute van zonisamidemetabolieten en onveranderd geneesmiddel is via de urine. De nierklaring van onveranderd 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 toe met de tijd, tot na ongeveer 8 weken steady-state wordt bereikt. Bij vergelijking van hetzelfde dosisniveau lijken patiënten met een hoger totaal lichaamsgewicht lagere steady-state serumconcentraties te hebben, maar dit effect lijkt relatief bescheiden te zijn. Leeftijd (≥ 12 jaar) en geslacht hebben geen zichtbaar effect op de blootstelling aan zonisamide bij epileptische patiënten tijdens steady-state toediening na correctie voor de effecten van lichaamsgewicht. Dosisaanpassing met andere anti-epileptica, waaronder CYP3A4-induceerders, is niet nodig.

Farmacokinetische-farmacodynamische relatie

Zonisamide verlaagt de gemiddelde 28-daagse aanvalsfrequentie en de verlaging is proportioneel (log-lineair) met de gemiddelde zonisamideconcentratie.

Speciale patiëntengroepen

Bij personen met een nierfunctiestoornis had nierklaring van enkelvoudige doses zonisamide een positieve correlatie met creatinineklaring. De plasma-AUC van zonisamide was 35% hoger bij personen met een creatinineklaring <20 ml/min (zie ook rubriek 4.2).

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

Ouderen: Er werden geen klinisch significante verschillen in farmacokinetiek gezien tussen jongeren (21-40 jaar) en ouderen (65-75 jaar).

Kinderen en adolescenten (5-18 jaar): Beperkte gegevens wijzen erop dat de farmacokinetiek bij kinderen en adolescenten die dagelijks, in verdeelde doses, 1, 7 of 12 mg/kg kregen tot aan steady-state, overeenkomt met die bij volwassenen, na correctie voor lichaamsgewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bevindingen die niet in klinische onderzoek gedaan zijn maar gezien bij de hond bij blootstellingsniveaus die overeenkomen met klinisch gebruik, waren veranderingen in de lever (vergroting, donkerbruine verkleuring, lichte hepatocytvergroting met concentrische lamellaire lichamen in het cytoplasma en cytoplasmische vacuolatie), die verband hielden 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 wanneer het werd toegediend tijdens de periode van organogenese, bij zonisamidedoses en maternale plasmaspiegels gelijk aan of lager dan therapeutische spiegels bij de mens.

In een toxiciteitsonderzoek met herhaalde orale doses bij jonge ratten, bij blootstellingsniveaus die overeenkomen met de niveaus waargenomen bij pediatrie patiënten die de maximaal aanbevolen dosis krijgen, werden daling van het lichaamsgewicht, veranderingen in nierhistopathologie en klinische pathologieparameters en gedragsveranderingen waargenomen. Van de veranderingen in nierhistopathologie en klinische pathologieparameters werd aangenomen dat zij verband hielden met koolzuuranhydraseremming door zonisamide. De effecten op dit dosisniveau waren reversibel tijdens de herstelperiode. Op een hoger dosisniveau (2-3 keer 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 zonisamidedoses bij volwassen ratten, maar hyalinedruppels in de niertubuli en transitionele hyperplasie werden alleen waargenomen in het onderzoek met jonge ratten. Op dit hogere dosisniveau vertoonden jonge ratten een vermindering van groei-, leer- en ontwikkelingsparameters. Deze effecten werden beschouwd als waarschijnlijk gerelateerd aan het lagere lichaamsgewicht en de zeer sterke farmacologische effecten van zonisamide in de maximaal getolereerde dosis.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud:

Microkristallijne cellulose
Gehydreerde plantaardige olie
Natriumlaurylsulfaat

Capsulewand:

Gelatine
Titaandioxide (E171)

Drukinkt (25 mg):

Schellak
Zwart ijzeroxide (E172)
Kaliumhydroxide

Drukinkt (50 mg):

Schellak
Rood ijzeroxide (E172)

Drukinkt (100 mg):

Schellak
Zwart ijzeroxide (E172)
Kaliumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 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: PVC/PVDC-aluminium blisterverpakkingen met 14, 28 en 56 harde capsules
50 mg: PVC/PVDC-aluminium blisterverpakkingen met 14, 28 en 56 harde capsules
100 mg: PVC/PVDC-aluminium blisterverpakkingen met 28, 56, 98 en 196 harde capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Zonisamide Sandoz 25 mg, harde capsules	RVG 117188
Zonisamide Sandoz 50 mg, harde capsules	RVG 117190
Zonisamide Sandoz 100 mg, harde capsules	RVG 117191

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 april 2016.
Datum van laatste verlenging: 9 maart 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de opmaak in rubrieken 4.4 en 4.6: 25 april 2023