

SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

[Voor 25 mg]

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke harde capsule bevat 0,75 mggehydrogeneerde plantaardige olie (van sojabonen)

[Voor 50 mg]

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke harde capsule bevat 1,5 mggehydrogeneerde plantaardige olie (uit sojabonen)

[Voor 100 mg]

Hulpstoffen met bekend effect:

Zonnegeel (E110): 0,005 mg/capsule; allura rood (E129): 0,14 mg/capsule.

Elke harde capsule bevat 3,0 mggehydrogeneerde plantaardige olie (uit sojabonen)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Capsule 25 mg: wit-opaak witte, harde gelatinecapsule maat “4”, met een zwart gedrukte “I” op het kapje en “22” op de romp, gevuld met wit tot gebroken wit poeder.

Afmeting capsule ong. 14,4 mm, +/- 0,4 mm.

Capsule 50 mg: grijs-opaak witte, harde gelatinecapsule maat “3”, met een zwart gedrukte “I” op het kapje en “21” op de romp, gevuld met wit tot gebroken wit poeder.

Afmeting capsule ong. 15,8 mm, +/- 0,4 mm.

Capsule 100 mg: rood-opaak witte, harde gelatinecapsule maat “1”, met een zwart gedrukte “I” op het kapje en “20” op de romp, gevuld met wit tot gebroken wit poeder.

Afmeting capsule ong. 19,3 mm, +/- 0,4 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zonisamide Indoco 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 in de leeftijd van 6 jaar en ouder met partiële aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering - Volwassenen

Doseringsescalatie en onderhoud

Zonisamide Indoco 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 reageren op lagere doses.

Staken van de behandeling

Wanneer de behandeling met Zonisamide Indoco 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 dosisesescalatie en onderhoudsregime

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

stoffen; of bijeen nier- of leverfunctiestoornis	(in twee verdeelde doses)	(in twee verdeelde doses)	tussenpozen van twee weken in stappen van maximaal 100 mg	verdeelde doses). Sommige patiënten kunnen reageren op lagere doses.
--	---------------------------------	---------------------------------	--	---

Algemene doseringsadvies voor Zonisamide Indoco bij speciale patiëntpopulaties

Pediatrische patiënten (6 jaar en ouder)

Doseringsscalatie en onderhoud

Zonisamide Indoco moet worden toegevoegd aan de bestaande behandeling voor pediatrische patiënten in de leeftijd 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 innemen, kunnen op lagere doses reageren.

Artsen dienen de aandacht pediatriche patiënten en hun ouders/verzorgers te vestigen op het Waarschuwingkader voor patiënten (in de bijsluiter) met betrekking tot het voorkomen van een hitteberoerte (zie rubriek 4.4 “Pediatriche patiënten”).

Tabel 2. Pediatriche patiënten (6 jaar en ouder) – aanbevolen dosisescalatie en onderhoudsregime

Behandelingsregime	Titratiefase		Gebruikelijke onderhoudsdosis	
Adjuvante therapie -met CYP3A4- inducerende (zie rubriek 4.5)	Week 1	Weeks 2 tot 8	Patiënten met een gewicht van 20 tot 55 kg^a	Patiënten met een gewicht van >55 kg
	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	Weeks ≥ 3	6 tot 8 mg/kg/dag (eenmaal daags)	300-500 mg/dag (eenmaal daags)
	1 mg/kg/dag (eenmaal daags)	verhogen met tweewekelijkse tussenpozen in stappen van 1 mg/kg		

N.B.:

- Om zeker te stellen dat een therapeutische dosis wordt gehandhaafd, moet het gewicht van een kind gemonitord en de dosis worden herzien bij het optreden van gewichtsveranderingen dient 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 Indoco bij kinderen jonger dan 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 lager dan 20 kg.

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

Staken van de behandeling

Wanneer de behandeling met Zonisamide Indoco gestopt moet worden, dient ze geleidelijk afgebouwd te worden (zie rubriek 4.4). In klinische onderzoeken bij pediatrie 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 van Tabel 3).

Tabel 3. Pediatrie 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 Indoco bij deze patiënten. Voorschrijvende artsen dienen ook rekening te houden met het veiligheidsprofiel van Zonisamide Indoco (zie rubriek 4.8).

Patiënten met een nierinsufficiëntie

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 Indoco kan zijn. Daar zonisamide en de 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 proefpersonen met een nierfunctiestoornis werd de nierklaring van enkele zonisamide positief gecorreleerd aan creatinineklaring. De plasma-AUC van zonisamide was 35% hoger bij proefpersonen met een 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 Indoco kan nodig zijn.

Wijze van toediening

Harde capsules Zonisamide Indoco zijn bestemd voor oraal gebruik.

Effect van voedsel

Zonisamide Indoco kan al dan niet met 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.

. Zonisamide Indoco bevat gehydrogeneerde plantaardige olie (van sojabonen). Patiënten mogen dit geneesmiddel niet gebruiken als zij allergisch zijn voor pinda's of soja. **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Onverklaarbare huiduitslag

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

Bij patiënten die een anderszins onverklaarbare huiduitslag ontwikkelen, dient men te overwegen te stoppen met Zonisamide Indoco. Alle patiënten die een gebruik van zonisamide moeten nauwlettend worden gecontroleerd ; waarbij men nog voorzichtiger moet zijn met patiënten die gelijktijdig anti-epileptica die ontvangen die op zich huiduitslag kunnen induceren.

Aanvallen bij het staken van de behandeling

Conform de huidige klinische praktijk moet het stoppen met Zonisamide Indoco bij patiënten met epilepsie plaatsvinden door middels van geleidelijke dosisverlaging, om de kans op aanvallen bij het stoppen te verkleinen. Zonisamide Indoco is er onvoldoende informatie voor het stoppen met gelijktijdig toegediende anti-epileptica nadat de aanvallen tijdens aanvullende behandeling onder controle zijn gebracht met behulp van Zonisamide Indoco, om monotherapie met Zonisamide Indoco te bereiken. . Men dient daarom voorzichtig te zijn met het stoppen met gelijktijdig anti-epileptica.

Reacties op sulfonamide

Zonisamide Indoco is een benzisoxazolderivaat, dat een sulfonamidegroep bevat. Ernstige immuungerelateerde bijwerkingen die in verband worden gebracht met geneesmiddelen die een

sulfonamidegroep bevatten zijn onder meer huiduitslag, allergische reactie en aanzienlijke hematologische 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 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 pediatrie 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.

Suïcide ideatie en suïcidaal gedrag

Suïcide ideatie en suïcidaal gedrag zijn gerapporteerd bij patiënten die voor verschillende indicaties werden behandeld met anti-epileptica. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebo-gecontroleerde trials met anti-epileptica liet ook een licht verhoogd risico op suïcide 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 Indoco niet uit.

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

Nierstenen

Sommige patiënten, met name die patiënten met een predispositie voor nefrolithiase, kunnen een verhoogd risico hebben op niersteenvorming en bijbehorende verschijnselen 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 steenvorming tijdens behandeling met zonisamide betrouwbaar voorspellen. Bovendien kunnen patiënten die andere medicaties gebruiken, die met nefrolithiase in verband zijn gebracht een verhoogd risico hebben. Een Verhoogde vloeistofinname en urineproductie kunnen helpen het risico van op steenvorming helpen verkleinen, met name bij personen met predisponerende risicofactoren.

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 Indoco. 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 Indoco 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 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 een ernstigere verlaging ondervinden. Aandoeningen of therapieën die predisponeren voor acidose (zoals nierziekte, ernstige respiratoire aandoeningen, status epilepticus, diarree, chirurgische ingreep, ketogeen dieet of geneesmiddelen) kunnen bijdragen aan de bicarbonaat verlagende effecten van zonisamide.

Het risico van door zonisamide geïnduceerde metabole acidose lijkt voor te komen en ernstiger te zijn bij jongere patiënten. Passende evaluatie en controle van serumbicarbonaatspiegels dienen te worden uitgevoerd patiënten die zonisamide gebruiken en die onderliggende aandoeningen hebben die het risico van acidose zouden kunnen vergroten, bij patiënten die groter risico lopen op de nadelige gevolgen van metabole acidose, en bij patiënten met symptomen die mogelijk wijzen op metabole acidose. Wanneer metabole acidose en blijft aanhouden, dient te worden overwogen om de dosis te verlagen of met Zonisamide Indoco te stoppen (door geleidelijk te stoppen of een therapeutische dosis te verlagen) omdat osteopenie kan ontstaan.

Wanneer wordt besloten patiënten te laten doorgaan met Zonisamide Indoco ondanks aanhoudende acidose, dient behandeling met alkali te worden overwogen.

Metabole acidose kan leiden tot hyperammoniëmie. Dit is gemeld met of 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 onverklaarbare lethargie of veranderingen in de mentale toestand ontwikkelen tijdens de behandeling met zonisamide, wordt aanbevolen om rekening te houden met hyperammoniëmie en de ammoniakgehalten te meten.

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

Hitteberoerte

Gevalen van verminderd transpireren en verhoogde lichaamstemperatuur zijn voornamelijk bij pediatrische patiënten gemeld (zie rubriek 4.4 “Pediatrische patiënten” voor de volledige waarschuwing). Bij volwassenen dient men voorzichtigheid te zijn wanneer Zonisamide Indoco wordt voorgeschreven samen met andere geneesmiddelen die patiënten gevoelig maken voor

aandoeningen die verband houden met hitte. Dit zijn onder meer koolzuuranhydrase-remmers en geneesmiddelen met anticholinergische activiteit (zie ook rubriek 4.4 “Pediatrie patiënten”).

Pancreatitis

Bij patiënten die Zonisamide Indoco gebruiken en die de klinische verschijnselen en symptomen van pancreatitis ontwikkelen, wordt aanbevolen pancreatische lipase- en amylasespiegels te controleren. Wanneer pancreatitis aantoonbaar is en er geen andere voor de hand liggende oorzaak, is het aanbevolen om stopzetting van Zonisamide Indoco te overwegen en een passende behandeling in te stellen.

Rabdomyolyse

Bij patiënten die Zonisamide Indoco gebruiken en bij wie zich ernstige spierpijn en/of -zwakte ontstaat, al dan niet met koorts, is het raadzaam kenmerken van spierbeschadiging te beoordelen, met inbegrip van serumcreatinefosfokinase-- en aldolasespiegels. Wanneer deze spiegels hoog zijn en er geen andere voor de hand liggende oorzaak is zoals trauma of tonisch-clonische aanvallen, is het aanbevolen om stopzetting van Zonisamide Indoco te overwegen en een passende behandeling in te stellen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende één maand na de behandeling met Zonisamide Indoco (zie rubriek 4.6). Zonisamide Indoco 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 Indoco op de foetus en dienen deze te begrijpen. Het risico in verhouding tot de voordelen 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 Indoco 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 Indoco 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 Indoco gebruiken. Artsen die patiënten met Zonisamide Indoco behandelen, moeten erop toezien dat hun patiënten doordrongen zijn van de noodzaak dat passende 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 Indoco kan gewichtsverlies veroorzaken. Een voedingssupplement of verhoogde 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 Indoco te worden overwogen.. Gewichtsverlies is potentieel ernstiger bij kinderen (zie rubriek 4.4. “Pediatrie patiënten”).

Pediatrische patiënten

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

Hitteberoerte en uitdroging

Preventie van oververhitting en uitdroging bij kinderen

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

Als een kind Zonisamide Indoco inneemt:

- Het kind dient koel te blijven, met name bij zeer warm weer
- Het kind dient inspannende lichaamsbeweging te vermijden, met name bij zeer warm weer
- Het kind moet veel koud water drinken
- Het kind mag geen van deze medicijnen innemen: koolzuuranhydrase-remmers (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 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 pediatriche patiënten gemeld. In sommige gevallen werd een hitteberoerte gediagnosticeerd waarvoor behandeling in het ziekenhuis nodig was. Er is melding gemaakt van hitteberoerte waarvoor behandeling in het ziekenhuis nodig was en die de dood tot gevolg had,. 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. 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 van de toestand van de patiënt. Voorschrijvende artsen dienen de aandacht van pediatriche patiënten en hun ouders/verzorgers te vestigen op het gegeven advies in de bijsluiter met betrekking tot het voorkomen van hitteberoerte en oververhitting bij kinderen. In geval van klachten of symptomen van dehydratie, oligohydratie of verhoogde lichaams-temperatuur, dient stoppen met Zonisamide Indoco te worden overwogen

Bij pediatriche patiënten mag Zonisamide Indoco 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 koolzuuranhydrase-remmers en geneesmiddelen met anticholinergische activiteit.

Lichaamsgewicht

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

De incidentie van een verminderd 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 de groeitabellen dient een voedingssupplement of verhoogde voedselopname te worden overwogen, anders dient met Zonisamide Indoco te worden gestopt.

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 in de leeftijd van 6 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van minder dan 20 kg. Het effect van gewichtsverlies bij pediatrische patiënten op lange termijn op de groei en ontwikkeling is niet bekend.

Metabole acidose

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

Zonisamide Indoco 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 voor nefrolithiase, kunnen een verhoogd risico hebben op niersteenvorming en verschijnselen 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 steenvorming tijdens behandeling met zonisamide betrouwbaar voorspellen.

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

Leverinsufficiëntie

Verhoogde concentraties van lever/gal-parameters zoals alanine-aminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT), gamma-glutamyltransferase (Y-GT) en bilirubine deden zich voor bij pediatrische patiënten en adolescenten, zonder enig consistent patroon in observaties van waarden boven de bovenlimiet van normaal. Desondanks dient, wanneer het van een probleem met de lever, de leverfunctie te worden geëvalueerd en dient stoppen met Zonisamide Indoco 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 met zonisamidewerd uitgevoerd bij pediatrische patiënten en adolescenten, was het aantal patiënten met aangetaste cognitie numeriek hoger in de zonisamidegroep in vergelijking met de placebogroep.

Hulpstoffen met bekend effect

De harde capsules van Zonisamide Indoco 100 mg bevatten de gele kleurstof zonnegeel (E110), en de rode kleurstof allura rood AC (E129), die allergische reacties kunnen veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van Zonisamide Indoco 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 relevante ongebonden serumconcentraties,. Daarom zal Zonisamide Indoco naar verwachting geen invloed hebben op de farmacokinetica van andere geneesmiddelen via cytochroom P450-gemedieerde mechanismen, zoals *in vivo* is aangetoond voor carbamazepine, fenytoïne, ethinylestradiol en desipramine.

Potentieel voor Zonisamide Indoco om andere geneesmiddelen te beïnvloeden

Anti-epileptica

Bij patiënten met epilepsie had steady-state-dosering met Zonisamide Indoco 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 Indoco 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 Indoco, daar er onvoldoende informatie is om een mogelijke farmacodynamische interactie uit te sluiten (zie rubriek 4.4).

Zonisamide Indoco 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 IC₅₀ van 267 µmol/l; en de theoretische mogelijkheid bestaat dat zonisamide de farmacokinetiek van middelen die P-gp-s substraten zijn, 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 Indoco

In klinische onderzoeken had gelijktijdige toediening van lamotrigine geen schijnbaar effect op de farmacokinetiek van zonisamide. De combinatie van Zonisamide Indoco met andere geneesmiddelen die kunnen leiden tot urolithiase, kan het risico van het ontwikkelen van nierstenen vergroten. Gelijktijdige toediening van dergelijke geneesmiddelen dient daarom te worden vermeden.

Zonisamide wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 (reductieve splitsing,) en ookdoor N- acetyl-transferasen 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-inductoren, zoals fenytoïne, carbamazepine en fenobarbital ontvangen. Deze effecten zijn waarschijnlijk niet van klinische significantie wanneer Zonisamide Indoco wordt toegevoegd aan bestaande therapie. Veranderingen in zonisamideconcentraties kunnen zich echter voordoen, wanneergelijktijdig toegediende CYP3A4-inducerende anti-epileptica of andere geneesmiddelen; worden gestaakt, de dosis wordt aangepast of geïntroduceerd en in dat geval kan een aanpassing van de dosis zonisamide vereist. Rifampicine is een krachtige CYP3A4-inductor. Wanneer gelijktijdige toediening noodzakelijk is, dient de patiënt nauwlettend te worden gecontroleerd, en dient de dosis van Zonisamide Indoco en andere CYP3A4-substraten naar behoefte te worden bijgesteld.
- CYP3A4-remming: Op basis van klinische gegevens lijken bekende specifieke en niet-specifieke CYP3A4-remmers geen klinisch relevante invloed te hebben op farmacokinetische blootstellingsparameters van zonisamide. -Steadystate dosering van ketoconazol (400 mg/dag) of cimetidine (1200 mg/dag) had geen klinisch relevante effecten op de farmacokinetiek van zonisamide bij een enkelvoudige dosis. toegediend aan gezonde proefpersonen. Daarom zou een aanpassing van de

dosis Zonisamide Indoco niet noodzakelijk moeten zijn 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 Indoco.

Zonisamide Indoco 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 Indoco 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 Indoco bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (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 Indoco mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij dit strikt noodzakelijk en alleen wanneer het mogelijke voordeel het risico voor de foetus rechtvaardigt. Indoco Wanneer Wanneer Zonisamide Indoco 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 de moedermelk; de concentratie in de moedermelk komt overeen met die in het plasma van de moeder. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Zonisamide Indoco moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld. In verband met de lange retentietijd van zonisamide in het lichaam, mag het geven van borstvoeding pas worden hervat worden een maand na het voltooien van de behandeling met Zonisamide Indoco

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de effecten van zonisamide op de menselijke vruchtbaarheid. Uit dieronderzoek 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 is vereist, bijv. autorijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Zonisamide Indoco is in klinische onderzoeken toegediend aan meer dan 1.200 patiënten, van wie er meer dan 400 gedurende minimaal 1 jaar Zonisamide Indoco 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 Indoco een benzisoxazoolderivaat is, dat een sulfonamidegroep bevat. Ernstige immuungerelateerde bijwerkingen die in verband worden gebracht met geneesmiddelen die een sulfonamidegroep bevatten zijn onder meer: huiduitslag, allergische reactie en aanzienlijke hematologische afwijkingen waaronder aplastische anemie, die in zeer zeldzame gevallen fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.4).

De meest voorkomende bijwerkingen in gecontroleerde onderzoeken met adjuvante therapie waren slaperigheid, duizeligheid en anorexie. De vaakstvoorkomende bijwerkingen in een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek met monotherapie 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 gewichtsverlagingen van 20% of meer was 0,7%.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Aan Zonisamide Indoco In de tabel hieronder worden de bijwerkingen weergegeven die met Zonisamide Indoco in verband zijn gebracht op basis van klinische onderzoeken en postmarketing surveillance. De frequenties worden weergegeven volgens het volgende schema:

zeer vaak	$\geq 1/10$
vaak	$\geq 1/100, < 1/10$
soms	$\geq 1/1.000, < 1/100$
zelden	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
zeer zelden	$< 1/10.000$
niet bekend	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Tabel 4. Bijwerkingen in verband met Zonisamide Indoco 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			Pneumonie Urinary tract infectie	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Ecchymose		Agranulocytose Aplastische anemie Leukocytose Leukopenie Lymfadenopathie Pancytopenie Trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoelighed		Ge Geneesmiddelgeïnduceerd overgevoeligheidssyndroom Geneesmiddelgeïnduceerde rash met eosinofilie en systemische symptomen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie		Hypokaliëmie	Metabole acidose Renale tubulaire acidose
Psychische stoornissen	Agitatie Prikkelbaarheid Verwardetoestand Depressie	Affectlabilit eit Angst Insomnia Psychotische stoornis	Woede Agressie Suïcidale ideatie Zelfmoordpoging	Hallucinat

Zenuwstelsel-aandoeningen	Ataxie Duizeligheid Geheugenvermindering Slaperigheid	Bradyfrenie Aandachtsstoornis Nystagmus Paresthesie Spraakstoornis Tremor	Convulsie	Amnesie Coma Tonisch- klonische aanval Myasthenisch syndroom Neuroleptisch maligne syndroom Status epilepticus
Oogaandoeningen	Diplopie			Geslotenkamerhoekglaucoom Oogpijn Myopie Gezichtsvermogen wazig Scherpzien gereduceerd
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				Dyspneu Aspiratiepneumonie Ademhalingsstoornis Overgevoeligheids-pneumonitis
Maagdarmsstelselaandoeningen		Abdominale pijn Constipatie Diarree Dyspepsie eid	Braken	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen			Cholecystitis Cholelithiasis	Hepatocellulaire beschadiging
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Rash Pruritus Alopecia		Anhidrose Erythema multiforme Stevens-Johnson syndroom Toxische epidermale necrolyse
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				Rhabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen		Nefrolithiasis	Urinesteen	Hydronefrose Nierfalen Abnormale urine
Algemene aandoeningen en toediening-splaats stoornissen		Vermoeidheid Influenzaachtige ziekte		

		Pyrexie Perifeer oedeem		
Onderzoeken	Verlaagd bicarbonaat	Gewichtsverlies		Creatininekinase in bloed verhoogd Bloedcreatinine verhoogd Bloedureum verhoogd Leverfunctietests abnormaal
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties				Hitteberoerte

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

Tabel 5. Bijwerkingen in een gerandomiseerde, gecontroleerde studie met monotherapie, waarin zonisamide werd vergeleken met carbamazepine met verlengde afgifte

Systeem/orgaanklasse (MedDRA-terminologie†)	Zeer vaak	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen			Urineweginfectie Pneumonie
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen			Leukopenie Trombocytopenie
Voedings- en stofwisselings- stoornissen		Verminderde eetlust	Hypokaliëmie
Psychische stoornissen		Agitatie Depressie Insomnia Stemmingswisselingen Angst	Verwarde toestand Acute psychose Agressie Suïcide ideatie Hallucinaties
Zenuwstelsel-aandoeningen		Ataxie Duizeligheid Geheugen verminderd Slaperigheid Bradyfrenie Concentratieverlies Paresthesie	Nystagmus Sprakestoornis Tremor Convulsie
Oogaandoeningen		Diplopie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Ademhalingsstoornis
Maagdarmstelsel		Constipatie	Abdominale pijn

aandoeningen		Diarree Dyspepsie Nausea Braken	
Lever- en galaandoeningen			Acute cholecystitis
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash	Pruritus Ecchymose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid Pyrexie Prikkelbaarheid	
Onderzoeken	Verlaagd bicarbonaat	Gewichtsverlies Creatininefosfatase 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 meldingsfrequentie van perifeer oedeem en pruritus aangetoond..

De beoordeling van postmarketinggegevens suggereert dat patiënten in de leeftijd van 65 jaar of ouder een hogere frequentie van de volgende aandoeningen: melden dan de algemene populatie: StevensJohnson syndroom (SJS) en door geneesmiddel geïnduceerd overgevoeligheidssyndroom (DIHS).

Pediatrische patiënten

Het bijwerkingenprofiel van zonisamide bij pediatrische patiënten in de leeftijd 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 gecontroleerd klinisch onderzoek) 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 met als gevolg het onvermogen om medicatie in te nemen; 1 geval van hoofdletsel/hematoom en 4 gevallen van overlijden bij proefpersonen met reeds bestaande functionele stoornissen afwijkingen 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 bicarbonaatmeting van minder dan 22 mmol/l tijdens de behandeling. De duur van lage bicarbonaatmetingen was eveneens lang (mediaan 188 dagen).

Een samengevoegde analyse van veiligheidsgegevens afkomstig van 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 meldingsfrequentie van pneumonie, dehydratie, verminderde transpiratie, abnormale leverfunctietests, otitis media, faryngitis, sinusitis en bovenste luchtweginfectie, hoesten,

epistaxis en rhinitis, abdominale pijn, braken, rash en eczeem, en koorts aangetoond in vergelijking met de volwassen populatie (met name bij proefpersonen jonger dan 12 jaar) en, een lage incidentie, van amnesie, verhoogde creatinine, lymfadenopathie en trombocytopenie. De incidentie van gewichtsverlies van 10% of meer was 10,7% (zie rubriek 4.4). In sommige gevallen van gewichtsafname was er een vertraging in de 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 verhouding tussen de voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het **nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Er zijn gevallen geweest van onbedoelde en opzettelijke overdosering bij volwassen en pediatrische patiënten. In sommige gevallen waren de overdoseringen asymptomatisch, met name wanneer emesis of een maagspoeling snel plaatsvond. In andere gevallen werd de overdosering gevolgd door symptomen zoals slaperigheid, nausea, 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 Indoco en clonazepam had genomen genoteerd. De patiënt werd comateus en had respiratoire depressie, maar kwam vijf dagen later bij bewustzijn en had geen verdere gevolgen..

Behandeling

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica, overige andere anti-epileptica, ATC-code: overige

Zonisamide is een benzisoxazolderivaat. Het is anti-epilepticum met een zwakke koolzuuranhydraseactiviteit *in vitro*. Chemisch het niet verwant 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 afvuring 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 anticonvulsievewerking van zonisamide is geëvalueerd in een verscheidenheid aan modellen, in verschillende species met geïnduceerde of natuurlijke aanvallen. Zonisamide lijkt in deze modellen te werken als een breedspectrum anti-epilepticum. Zonisamide voorkomt maximale elektroshockaanvallen en beperkt de spreiding van aanvallen, inclusief de verspreiding van aanvallen van 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 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. De proefpersonen werden gerandomiseerd naar carbamazepine en zonisamide en, ontvingen behandeling voor een duur van maximaal 24 maanden, afhankelijk van de respons. De proefpersonen werden getitreerd naar de aanvankelijke streefdosis van 600 mg carbamazepine of 300 mg zonisamide. Proefpersonen die een aanval doormaakten werden getitreerd naar de volgende streefdosis, met name 800 mg carbamazepine of 400 mg zonisamide. Proefpersonen die daarna nog een aanval doormaakten werden getitreerd naar 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

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			Verschil	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,%; 1,3%
>4 aanvallen gedurende 3 maanden baselineperiode	44,1%	48,9%	-4,8%	-26,9%; 17,4%
Aanval subtype (6 maanden vrij van				
Alle partiële	76,4%	86,0%	-9,6%	-19,2%; 0,0%
Enkelvoudig partiële	72,3%	75,0%	-2,7%	-20,0%; 14,7%
Complex partiële	76,9%	93,0%	-16,1%	-26,3%; -5,9%
Alle gegeneraliseerde, tonischklonische	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5%; 6,0%
Secundairetonisch- klonische	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4%; 7,1%
Gegeneraliseerd tonisch- Gegeneraliseerde, tonischklonische	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 Indoco aangetoond in 4 dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken met periodes van maximaal 24 weken, met een- of tweemaal daags dagse dosering. Deze onderzoeken tonen aan dat de mediane vermindering in partiële aanvalsfrequentie is gerelateerd aan de dosis Zonisamide Indoco, met een blijvende werkzaamheidbijdoses 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 (in de leeftijd van 6 jaar en ouder)

Bij pediatrische patiënten (6 jaar en ouder) is de werkzaamheid van zonisamide aangetoond in een dubbelblind, placebogecontroleerdonderzoek. met 207 proefpersonen en een behandelingsduur van maximaal 24 weken. Bij 50% van de met zonisamide behandelde proefpersonen en bij 31% van de patiënten op placebo werd een verlaging van 50% of meer ten opzichte van de basislijn waargenomen voor wat betreft de frequentie van aanvallen gedurende de periode van 12 weken waarin de patiënt op een stabiele dosis stond. Specifieke veiligheidskwesaties die in de pediatrische onderzoeken werden opgemerkt waren: verminderde eetlust en gewichtsverlies, verlaagde 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 de 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 piekserum- of -plasmaconcentraties binnen 2 tot 5 uur na toediening. Er wordt verondersteld dat het first-pass-metabolisme te verwaarlozen is. De absolute biologische beschikbaarheid is naar schatting ongeveer 100%. De orale biologische beschikbaarheid wordt niet beïnvloed door voedsel, hoewel de piekplasma- en serumconcentraties kunnen worden vertraagd.

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

Distributie

Zonisamide wordt voor 40-50% gebonden aan humane plasma-eiwitten, waarbij *in vitro* onderzoeken aantonen dat dit niet wordt beïnvloed door de aanwezigheid van verschillende anti-epileptica (met name 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. Erythrocyt/plasmaratio's zijn ongeveer 15 bij lage concentraties, en ongeveer 3 bij hogere concentraties.

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

Lineariteit/non-lineariteit

De 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 lijken proefpersonen 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 tijdens steady-state dosering, na aanpassing voor effecten van lichaamsgewicht, geen schijnbaareffect op de blootstelling van epileptische patiënten aan zonisamide. De dosis. van AED's (anti-epileptica), inclusief CYP3A4-inductoren, hoeft niet te worden aangepast.

Farmacokinetische-farmacodynamische relatie

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

Speciale patiëntengroepen

Bij proefpersonen met een nierfunctiestoornis werd de nierklaring van enkele doses zonisamide positief gecorreleerd aan creatinineklaring. De plasma-AUC van zonisamide was 35% hoger bij proefpersonen 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 voldoende onderzocht.

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

Kinderen en adolescenten (5-18 jaar): Beperkte gegevens geven aan dat farmacokinetiek bij kinderen en adolescenten die tot steady-state (gedoseerd waren met 1, 7 of 12 mg/kg/ per dag, in verdeelde doses overeenkomt met de farmacokinetiek bij volwassenen na aanpassing voor lichaamsgewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bevindingen die niet in klinische onderzoeken, maar bij de hond werden gezien bij 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 vacuolisatie) die gepaard gingen met een verhoogd metabolisme.

Zonisamide was niet genotoxisch en heeft geen carcinogeen potentieel.

, Zonisamide veroorzaakte afwijkingen in de ontwikkeling bij muizen, ratten en honden, en was letaal voor embryo's van apen, indien toegediend tijdens de periode van organogenese bij een zonisamidedosering en maternale plasmaconcentraties die vergelijkbaar met of lager waren dan de therapeutische concentraties bij de mens.

In onderzoek naartoxiciteit bij herhaalde orale dosering met jonge ratten, werden dalingen in het lichaamsgewicht en veranderingen in de histopathologie van de nieren en in de klinisch-pathologische parameters evenals gedragsveranderingen waargenomen. Dit gebeurde bij blootstellingsniveaus die overeenkomen met de blootstellingsniveaus die bij pediatrische patiënten worden waargenomen met de maximale aanbevolen dosis. Van de veranderingen in de -histopathologie van de nieren en in klinisch pathologische parameters werd aangenomen dat zij verband hielden met de 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 de therapeutische blootstelling) waren de histopathologische effecten op de nieren ernstiger en slechts gedeeltelijk reversibel. De meeste bijwerkingen die bij de jonge ratten werden waargenomen, waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die in de onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde-dosering met zonisamide bij volwassen ratten werden waargenomen maar hyaline druppeltjes in de niertubuli en voorbijgaande hyperplasie werden alleen waargenomen in het onderzoek met jonge ratten. Op dit hogere dosisniveau vertoonden jonge ratten een vermindering in groei, leren en ontwikkelingsparameters. Deze effecten waren waarschijnlijk gerelateerd aan het lagere lichaamsgewicht en de overdreven farmacologische effecten van zonisamide bij de maximaal getolereerde dosis.

Bij ratten werden lagere aantallen corpora lutea en implantatielocaties waargenomen bij blootstellingsniveaus die overeenkomen met de maximale therapeutische dosis bij de mens. Bij blootstellingsniveaus die drie keer hoger waren, werden onregelmatige oestruscycli en een lager aantal levende foetussen waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud capsule

Microkristallijne cellulose
Gehydrogeneerde plantaardige olie (van soja)
Natriumlaurylsulfaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Capsulewand (harde capsules 25 mg)

Gelatine
Water
Titaandioxide (E171)

Capsulewand (harde capsule 50 mg)

Gelatine
Water
Zwart ijzeroxide (E172)
Titaandioxide (E171)

Capsulewand (harde capsules 100 mg)

Gelatine
Water

Titaandioxide (E171)
Zonnegeel (E110)
Allura rood (E129)

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 en 50 mg: doorzichtige PVC/PVdC/aluminiumblisterverpakkingen met 14, 28, 56, 84 en 98 harde capsules;
100 mg: doorzichtige PVC/PVdC/aluminiumblisterverpakkingen met 14, 28, 56, 84, 98 en 196 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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

INDOCO REMEDIES CZECH s.r.o.
Třtinová 260/1, Čakovice,
196 00 Praag 9,
Tsjechië

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

25 mg: RVG 117375
50 mg: RVG 117376
100 mg: RVG 117377

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 februari 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.6: 24 april 2023