

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zonisamide Aristo 25 mg harde capsules  
Zonisamide Aristo 50 mg harde capsules  
Zonisamide Aristo 100 mg harde capsules

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zonisamide Aristo 25 mg harde capsules  
Elke harde capsule bevat 25 mg zonisamide.

Zonisamide Aristo 50 mg harde capsules  
Elke harde capsule bevat 50 mg zonisamide.

Zonisamide Aristo 100 mg harde capsules  
Elke harde capsule bevat 100 mg zonisamide.

Hulpstof met bekend effect:  
Elke harde capsule van 100 mg bevat 0,0487 mg Ponceau 4 R (E124)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Zonisamide Aristo 25 mg harde capsules zijn harde gelatinecapsules met een witte, ondoorzichtige huls en een witte, ondoorzichtige dop en zijn gevuld met witte tot gebroken witte granules. Maat 3 (15,8 mm).

Zonisamide Aristo 50 mg harde capsules zijn harde gelatinecapsules met een witte, ondoorzichtige huls en een grijze, ondoorzichtige dop en zijn gevuld met witte tot gebroken witte granules. Maat 3 (15,8 mm).

Zonisamide Aristo 100 mg harde capsules zijn harde gelatinecapsules met een witte, ondoorzichtige huls en een roze, ondoorzichtige dop en zijn gevuld met witte tot gebroken witte granules. Maat 1 (19,5 mm).

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Zonisamide Aristo 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

### *Dosisescalatie en -onderhoud*

Zonisamide Aristo 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 Aristo gestopt moet worden, dient deze geleidelijk afgebouwd te worden (zie rubriek 4.4). In klinische onderzoeken bij volwassen patiënten zijn doseringverlagingen 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 - nieuw gediagnosticeerde volwassen patiënten	100 mg/dag (eenmaal daags)	200 mg/dag (eenmaal daags)	300 mg/dag (eenmaal daags)	300 mg per dag (eenmaal daags). Wanneer een hogere dosering 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	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 stoffen; of bij een nier- of leverinsufficiëntie	Week 1 + 2	Week 3 + 4	Week 5 tot 10	300 tot 500 mg per dag (eenmaal daags of twee verdeelde doses). Sommige patiënten kunnen reageren op lagere doses.
	50 mg/dag (in twee verdeelde doses)	100 mg/dag (in twee verdeelde doses)	Verhogen met tussenpozen van twee weken in stappen van maximaal 100 mg	

## Algemeen doseringsadvies voor Zonisamide Aristo bij speciale patiëntenpopulaties

### Pediatrische patiënten (6 jaar en ouder)

#### *Dosisescalatie en -onderhoud*

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

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

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

**N.B.:**

- a. Om te garanderen 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 dosering van 500 mg/dag.

De veiligheid en werkzaamheid van Zonisamide Aristo 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 in de leeftijd van 6 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van minder dan 20 kg.

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

*Staken van de behandeling*

Wanneer de behandeling met Zonisamide Aristo gestopt moet worden, dient deze 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 titratieschema voor het afbouwen van de behandeling**

<b>Gewicht</b>	<b>Met tussenpozen van een week verlagen in stappen van:</b>
----------------	--

20 - 28 kg	25 tot 50 mg/dag*
29 - 41 kg	50 tot 75 mg/dag*
42 - 55 kg	100 mg/dag*
>55 kg	100 mg/dag*

N.B.:

\* Alle doseringen zijn eenmaal daags.

### Ouderen

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

### Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij het behandelen van patiënten met nierinsufficiëntie dient men voorzichtig te zijn, omdat er weinig informatie is over het gebruik bij dergelijke patiënten en mogelijk tragere titratie van Zonisamide Aristo nodig kan zijn. Daar zonisamide en de metabolieten ervan 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 nierinsufficiëntie werd de nierklaring van eenmalige doses zonisamide positief gecorreleerd aan de creatinineklaring. De plasma-AUC van zonisamide was 35% hoger bij proefpersonen met een creatinineklaring < 20 ml/min.

### Patiënten met leverinsufficiëntie

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

### Wijze van toediening

Zonisamide Aristo harde capsules zijn bestemd voor oraal gebruik.

### Effect van voedsel

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

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor Ponceau-4R (alleen de sterkte van 100 mg) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor sulfonamiden.

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

### Onverklaarbare huiduitslag

**Tijdens de behandeling met Zonisamide Aristo 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 Aristo. Alle patiënten die huiduitslag ontwikkelen tijdens het gebruik van Zonisamide Aristo moeten nauwlettend worden gecontroleerd, waarbij men nog voorzichtiger moet zijn met patiënten die gelijktijdig anti-epileptica ontvangen die zelfstandig huiduitslag kunnen induceren.

#### Aanvallen bij staken van de behandeling

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

#### Reacties op sulfonamide

Zonisamide Aristo is een benzisoxazoolderivaat, 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 ernstige 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 voor het bepalen van het eventuele verband tussen dosis en duur van de behandeling en deze voorvallen.

#### Acute myopie en secundair geslotenkamerhoekglaucoom

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

#### Suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag

Het optreden van suïcidale ideevorming en -gedrag is gemeld bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met anti-epileptica laat ook een kleine toename van het risico zien op suïcidale ideevorming en -gedrag. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico voor Zonisamide Aristo niet uit.

Patiënten moeten daarom nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale ideevorming en -gedrag en een geschikte behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en hun verzorgers) moeten erop gewezen worden dat indien er zich tekenen van suïcidale ideevorming of -gedrag voordoen er medisch advies ingewonnen moet worden.

#### 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 medicatie gebruiken die met nefrolithiase in verband zijn gebracht een verhoogd risico hebben. Een verhoogde vloeistofinname en urineproductie kunnen het risico op steenvorming helpen verkleinen, met name bij personen met predisponerende risicofactoren.

### Metabole acidose

Hyperchloremische, non-anion-gap, metabole acidose (d.w.z. verlaagd serum bicarbonaatgehalte onder het normale referentiebereik in afwezigheid van chronische respiratoire alkalose) wordt in verband gebracht met behandeling met Zonisamide Aristo. 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 in placebogecontroleerde, klinische studies 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 het bicarbonaatgehalte wordt verlaagd zijn gewoonlijk klein tot matig (gemiddelde verlaging van ongeveer 3,5 mEq/l bij dagelijkse doses van 300 mg bij volwassenen); in zeldzame gevallen kunnen patiënten ernstiger verlagingen 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 bicarbonaatverlagende effecten van zonisamide.

Het risico op door zonisamide geïnduceerde metabole acidose lijkt vaker voor te komen en ernstiger te zijn bij jongere patiënten. Passende evaluatie en controle van serum bicarbonaatpiegels dienen te worden uitgevoerd bij patiënten die zonisamide gebruiken en die onderliggende aandoeningen hebben die het risico op acidose zouden kunnen vergroten, bij patiënten die groter risico lopen op nadelige gevolgen van metabole acidose en bij patiënten met symptomen die mogelijk wijzen op metabole acidose. Wanneer metabole acidose ontstaat en blijft aanhouden, dient te worden overwogen om de dosis te verlagen of met Zonisamide Aristo 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 Aristo ondanks aanhoudende acidose, dient behandeling met alkali te worden overwogen.

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

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

### Pancreatitis

Bij patiënten die Zonisamide Aristo 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, is het aanbevolen om stopzetting van Zonisamide Aristo te overwegen en een passende behandeling in te stellen.

### Rabdomyolyse

Bij patiënten die Zonisamide Aristo 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 verhoogd zijn en er geen andere voor de hand liggende oorzaak is, zoals trauma of tonisch-klonische aanvallen, is het aanbevolen om stopzetting van Zonisamide Aristo 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 Aristo (zie rubriek 4.6). Zonisamide Aristo 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 Aristo 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 Aristo 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 Aristo 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 Aristo gebruiken. Artsen die patiënten met Zonisamide Aristo 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 Aristo 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 Aristo te worden overwogen. 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 pediatrie patiënten. De hieronder genoemde waarschuwingen en voorzorgen zijn meer relevant voor pediatrie patiënten en adolescenten.

#### *Hitteberoerte en uitdroging*

##### Preventie van oververhitting en uitdroging bij kinderen

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

Wanneer een kind Zonisamide Aristo inneemt:

- Het kind dient koel te blijven, met name bij zeer warm weer
- Het kind moet inspannende lichaamsbeweging vermijden, met name bij zeer warm weer
- Het kind moet veel koud water drinken
- Het kind mag geen van de volgende geneesmiddelen innemen: 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 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

Gevalen van verminderde transpiratie en verhoogde lichaamstemperatuur zijn voornamelijk bij pediatrie patiënten gemeld. In sommige gevallen werd 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, te bespreken. Patiënten of hun verzorgers moeten worden gewaarschuwd ervoor te zorgen hun vochtopname op peil te houden en blootstelling aan excessieve temperaturen en inspannende lichaamsbeweging te vermijden, afhankelijk van de toestand 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 verschijnselen of symptomen van dehydratie, oligohydratie of verhoogde lichaamstemperatuur dient stoppen met Zonisamide Aristo te worden overwogen.

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

#### *Lichaamsgewicht*

Gewichtsverlies dat leidt tot verslechtering van de algemene toestand en het niet innemen van anti-epileptische medicatie is in verband gebracht met een fatale uitkomst (zie rubriek 4.8). Zonisamide Aristo wordt afgeraden voor pediatrie 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 groeicurves dient een voedingssupplement of verhoogde voedselopname te worden overwogen, anders dient met Zonisamide Aristo 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 op 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 incidentie van een laag bicarbonaatgehalte). Het effect op lange termijn van lage bicarbonaatspiegels op de groei en ontwikkeling is niet bekend.

Zonisamide Aristo 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 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.

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

#### *Leverinsufficiëntie*

Verhoogde concentraties van lever/gal-parameters zoals alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT), gammaglutamyltransferase (gamma-GT) en bilirubine hebben zich voorgedaan bij pediatrische patiënten en adolescenten, zonder enig consistent patroon in observaties van waarden boven de bovenlimiet van normaal. Desondanks dient, wanneer het vermoeden bestaat van een probleem met de lever, de leverfunctie te worden geëvalueerd en dient stoppen met Zonisamide Aristo 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 anti-epileptica. In een placebogecontroleerd onderzoek dat met zonisamide werd uitgevoerd bij pediatrische patiënten en adolescenten, was het aantal patiënten met aangetaste cognitie numeriek hoger in de zonisamidegroep in vergelijking met de placebogroep.

#### Zonisamide Aristo 100 mg bevat Ponceau 4R (E124)

Ponceau 4R (E124) kan allergische reacties veroorzaken.

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

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

*In vitro* onderzoeken waarbij humane levermicrosomen worden gebruikt, tonen geen of weinig (< 25%) remming van cytochroom P450-iso-enzymen 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 Aristo naar verwachting geen invloed hebben op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen via cytochroom P450-gemedieerde mechanismen, zoals *in vivo* is aangetoond voor carbamazepine, fenytoïne, ethinylestradiol en desipramine.

### Vermogen van Zonisamide Aristo om andere geneesmiddelen te beïnvloeden

#### *Anti-epileptica*

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

Zonisamide Aristo dient bij pediatrie patiënten niet als gelijktijdige medicatie 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 IC<sub>50</sub> van 267 µmol/l en de theoretische mogelijkheid bestaat dat Zonisamide Aristo de farmacokinetiek van middelen die P-gp-substraten zijn, beïnvloedt. Men dient voorzichtig te zijn bij het starten of stoppen met behandeling met zonisamide of het veranderen van de dosis zonisamide bij patiënten die ook geneesmiddelen gebruiken die P-gp-substraten zijn (bijv. digoxine, kinidine).

### Mogelijke geneesmiddelinteracties die invloed hebben op Zonisamide Aristo

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

Zonisamide wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 (reductieve splitsing) en ook door 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 Aristo wordt toegevoegd aan bestaande therapie. Veranderingen in zonisamideconcentraties kunnen zich echter voordoen wanneer gelijktijdige behandeling met 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 Aristo nodig zijn. Rifampicine is een krachtige CYP3A4-inductor. Wanneer gelijktijdige toediening

noodzakelijk is, dient de patiënt nauwlettend te worden gecontroleerd en dient de dosis van Zonisamide Aristo 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. Steady-state-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 Aristo 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 Aristo.

Zonisamide Aristo 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 Zonegran 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 Aristo 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 Aristo mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij dit strikt noodzakelijk is en alleen wanneer het mogelijke voordeel het risico voor de foetus rechtvaardigt. Wanneer

Zonisamide Aristo 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 Aristo 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 een maand na het voltooien van de behandeling met Zonisamide Aristo.

#### 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 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 na het in de handel brengen in Japan sinds 1989 en in de VS sinds 2000 uitgebreide ervaring met zonisamide.

Er moet worden opgemerkt dat Zonisamide Aristo 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 ernstige hematologische stoornissen 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 vaakst voorkomende bijwerkingen in een gerandomiseerde, gecontroleerde monotherapiestudie waarin zonisamide werd vergeleken met carbamazepine met verlengde afgifte waren verlaagd bicarbonaatgehalte, verminderde eeflucht en gewichtsafname. De incidentie van een duidelijk abnormaal laag serumbicarbonaatgehalte (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%.

#### Tabel met bijwerkingen

In de tabel hieronder worden de bijwerkingen weergegeven die met zonisamide in verband zijn gebracht op basis van klinische onderzoeken en post-marketing-surveillance. De frequenties worden weergegeven volgens het volgende schema:

zeer vaak	≥ 1/10
vaak	≥ 1/100, < 1/10
soms	≥ 1/1.000, < 1/100
zelden	≥ 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, verkregen uit klinische onderzoeken met betrekking tot adjuvant gebruik en postmarketings surveillance

Stelsel/orgaan-klasse (MedDRA-terminologie)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zeer zelden
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>			Pneumonie, Urineweginfectie	
<b>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</b>		Ecchymose		Agranulocytose, Aplastische anemie, Leukocytose, Leukopenie, Lymfadenopathie, Pancytopenie, Trombocytopenie
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>		Overgevoeligheid		Geneesmiddel-geïnduceerd overgevoeligheids-syndroom, Geneesmiddel-geïnduceerde uitslag met eosinofilie en systemische symptomen
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Anorexie		Hypokaliëmie	Metabole acidose, Renale tubulaire acidose
<b>Psychische stoornissen</b>	Agitatie, Prikkelbaarheid, Verwarde toestand, Depressie	Affectlabiliteit, Angst, Insomnia, Psychotische stoornis	Woede, Agressie, Suïcidale ideevorming, Zelfmoordpoging	Hallucinatie
<b>Zenuwstelsel-aandoeningen</b>	Ataxie, Duizeligheid, Geheugen vermindering, Slaperigheid	Bradyfrenie, Aandachtsstoornis, Nystagmus, Paresthesie, Spraakstoornis, Tremor	Convulsie	Amnesie, Coma, Tonisch-klonische aanval, Myasthenisch syndroom, Neuroleptisch maligne syndroom, Status epilepticus
<b>Oogaandoeningen</b>	Diplopie			Geslotenkamerhoekglaucoom Oogpijn Myopie Gezichtsvermogen wazig Scherpzien gereduceerd
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>				Dyspneu, Aspiratiepneumonie, Ademhalingsstoornis, Overgevoeligheids-pneumonitis

<b>Systeem/orgaan-klasse</b> (MedDRA-terminologie)	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zeer zelden</b>
<b>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</b>		Abdominale pijn, Constipatie, Diarree, Dyspepsie, Misselijkheid	Braken	Pancreatitis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>			Cholecystitis, Cholelithiasis	Hepatocellulaire beschadiging
<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>		Uitslag, Pruritus, Alopecia		Anhidrose, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom, Toxische epidermale necrolyse
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>				Rabdomyolyse
<b>Nier- en urineweg-aandoeningen</b>		Nefrolithiase	Urinesteen	Hydronefrose, Nierfalen, Abnormale urine
<b>Algemene aandoeningen en toedienings-plaatsstoornissen</b>		Vermoeidheid, Influenza-achtig ziektebeeld, Pyrexie, Perifeer oedeem		
<b>Onderzoeken</b>	Verlaagd bicarbonaat-gehalte	Gewichtsverlies		Creatinefosfokinase in bloed verhoogd, Bloedcreatinine verhoogd, Bloedureum verhoogd, Leverfunctietests abnormaal
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties</b>				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 gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek met monotherapie waarin zonisamide werd vergeleken met carbamazepine met verlengde afgifte

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

<b>stoornissen</b>			
<b>Psychische stoornissen</b>		Agitatie, Depressie, Insomnia, Stemmingswisselingen, Angst	Verwarde toestand, Acute psychose, Agressie, Suïcidale ideatie, Hallucinaties
<b>Zenuwstelsel-aandoeningen</b>		Ataxie, Duizeligheid, Geheugen verminderd, Slaperigheid, Bradyfrenie, Aandachtsstoornis, Paresthesie	Nystagmus, Sprakstoornis, Tremor, Convulsie
<b>Oogaandoeningen</b>	Diplopie		
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>			Ademhalingsstoornis
<b>Maagdarmstelsel-aandoeningen</b>		Constipatie, Diarree, Dyspepsie, Nausea, Braken	Abdominale pijn
<b>Lever- en galaandoeningen</b>			Acute cholecystitis
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Uitslag	Pruritus, Ecchymose
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen</b>		Vermoeidheid, Pyrexie, Prikkelbaarheid	
<b>Onderzoeken</b>	Verlaagd bicarbonaat-gehalte	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 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: Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en door geneesmiddel geïnduceerd overgevoeligheidssyndroom.

*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 pediatriese veiligheidsdatabase (inclusief nog eens 67 proefpersonen uit de verlengingsfase van het gecontroleerde klinische studie) waren 7 gevallen van overlijden (1,5%;

14,6/1000 persoon-jaren): 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 neurologische stoornissen door verschillende oorzaken (2 gevallen van pneumonie-geïnduceerde sepsis/orgaanfalen, 1 SUDEP en 1 hoofdletsel). In totaal had 70,4% van de pediatrie patiënten die in het gecontroleerde onderzoek of de open-label verlenging ervan zonisamide 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 pediatrie 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 rinitis, abdominale pijn, braken, uitslag 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 een verlaging in het lichaamsgewicht van 10% of meer was 10,7% (zie rubriek 4.4). In sommige gevallen van gewichtsafname was er een vertraging in de overgang naar het volgende Tannerstadium en in botmaturing.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

### **4.9 Overdosering**

Er zijn gevallen geweest van onbedoelde en opzettelijke overdosering bij volwassen en pediatrie 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 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 Aristo 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 hemodialyse de plasmaconcentraties van zonisamide bij een patiënt met verminderde nierfunctie en kan dit worden overwogen als behandeling van overdosering indien klinisch aangewezen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**



Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica, overige anti-epileptica, ATC-code: N03AX15

Zonisamide is een benzisoxazoolderivaat. Het is een anti-epilepticum met zwakke koolzuuranhydrase-activiteit *in-vitro*. Chemisch is 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 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 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 dubbelblinde, parallelle groep, non-inferioriteitsvergelijking met carbamazepine met verlengde afgifte 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 streefdosering van 600 mg carbamazepine of 300 mg zonisamide. Proefpersonen die een aanval doormaakten, werden getitreerd naar de volgende streefdosering, dat wil zeggen 800 mg carbamazepine of 400 mg zonisamide. Proefpersonen die daarna nog een aanval doormaakten, werden getitreerd naar de maximale streefdosering van 1.200 mg carbamazepine of 500 mg zonisamide. Proefpersonen die gedurende 26 weken op een streefdosering vrij van aanvallen waren, gingen nog eens 26 weken door op deze dosering.

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

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

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

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

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

\*Primair eindpunt

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

Bij volwassenen is de werkzaamheid van zonisamide aangetoond in 4 dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met periodes van maximaal 24 weken met een- of tweemaal daagse dosering. Deze onderzoeken tonen aan dat de mediane vermindering in partiële aanvalsfrequentie is gerelateerd aan de dosis zonisamide, met een blijvende werkzaamheid bij doseringen 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, placebogecontroleerd onderzoek met 207 proefpersonen en een behandelingsduur van maximaal 24 weken. Bij 50% van de met zonisamide behandelde proefpersonen en bij 31% van de patiënten met placebo werd een verlaging van 50% of meer ten opzichte van de baseline waargenomen wat betreft de frequentie van aanvallen gedurende de periode van 12 weken waarin de patiënten een stabiele dosering toegediend kregen.

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 piek serum- 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

piek plasma- 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 meervoudige doses in het dosisbereik van eenmaal daags 100 - 400 mg. De verhoging bij steady-state was iets meer dan verwacht op basis van de dosering, 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 (dat wil zeggen 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 te vormen en ook door N-acetylering. Het uitgangspunt en 2-sulfamoylacetylfenol kunnen bovendien worden geglycuronideerd. De metabolieten, die niet konden worden gedetecteerd in plasma, hebben geen anticonvulsieve activiteit. Er zijn geen aanwijzingen dat zonisamide het eigen 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. De eliminatiehalfwaardetijd was onafhankelijk van de dosis en werd niet beïnvloed door herhaalde toediening. De schommeling in serum- of plasmaconcentraties in een doseringsinterval is 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 ( $\geq 12$  jaar) en geslacht hebben tijdens steady-state dosering, na aanpassing voor effecten door lichaamsgewicht, schijnbaar geen effect op de blootstelling van epileptische patiënten aan zonisamide. De dosis van 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 nierinsufficiëntie* werd de nierklaring van eenmalige doses zonisamide positief gecorreleerd aan de 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 leverinsufficiëntie:* De farmacokinetiek van zonisamide bij patiënten met een leverinsufficiëntie 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 de 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 met een zonisamidedosering en maternale plasmaconcentraties die vergelijkbaar met of lager waren dan de therapeutische concentraties bij de mens.

In een onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde orale dosering bij jonge ratten, met blootstellingsniveaus gelijk aan die van de maximale aanbevolen dosering bij pediatrische patiënten, werden dalingen in het lichaamsgewicht en veranderingen in de histopathologie van de nieren en in de klinisch-pathologische parameters evenals gedragsveranderingen waargenomen. 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 de 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 van de capsule

Microkristallijne cellulose

Gehydreerde plantaardige olie  
Macrogolglycerolhydroxystearaat

Het omhulsel van de capsule van 25 mg

Gelatine  
Titaandioxide (E171)

Het omhulsel van de capsule van 50 mg

Gelatine  
Titaandioxide (E171)  
Zwart ijzeroxide (E172)

Het omhulsel van de capsule van 100 mg

Gelatine  
Titaandioxide (E171)  
Ponceau 4R (E124)  
Quinoline geel (E104)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

30 maanden

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

*Zonisamide Aristo 25 mg*

PVC/PVdC/Aluminium blisterverpakkingen van 14 en 28 harde capsules.

*Zonisamide Aristo 50 mg*

PVC/PVdC/Aluminium blisterverpakkingen van 14, 28 en 56 harde capsules.

*Zonisamide Aristo 100 mg*

PVC/PVdC/Aluminium blisterverpakkingen van 28, 56 en 98 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**

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Straße 8-10  
13435 Berlijn  
Duitsland

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

Zonisamide Aristo 25 mg harde capsules RVG 117885  
Zonisamide Aristo 50 mg harde capsules RVG 117886  
Zonisamide Aristo 100 mg harde capsules RVG 117887

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 januari 2017  
Datum van laatste verlenging: 23 januari 2022

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.6: 7 april 2023