

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zonegran 25 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 25 mg zonisamide.

Hulpstof met bekend effect

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Een witte opake huls en een witte opake dop bedrukt met “ZONEGRAN 25” in het zwart.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zonegran 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

Zonegran 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 Zonegran 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 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 dosis nodig is: verhogen met tussenpozen van twee weken in stappen van 100 mg tot maximaal 500 mg.
Adjuvante therapie - met CYP3A4- inducerende stoffen (zie rubriek 4.5)	Week 1 50 mg/dag (in twee verdeelde doses)	Week 2 100 mg/dag (in twee verdeelde doses)	Week 3 tot 5 Verhogen met tussenpozen van een week in stappen van 100 mg	300 tot 500 mg per dag (eenmaal daags of twee verdeelde doses).
- zonder CYP3A4- inducerende stoffen; of bij een nier- of leverfunctiestoornis	Week 1 + 2 50 mg/dag (in twee verdeelde doses)	Week 3 + 4 100 mg/dag (in twee verdeelde doses)	Week 5 tot 10 Verhogen met tussenpozen van twee weken in stappen van maximaal 100 mg	300 tot 500 mg per dag (eenmaal daags of twee verdeelde doses). Sommige patiënten kunnen reageren op lagere doses.

Algemeen doseringsadvies voor Zonegran bij speciale patiëntenpopulatiesPediatrische patiënten (6 jaar en ouder)*Dosisescaliatie en onderhoud*

Zonegran 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 dosisesescalatie en onderhoudsregime

Behandelingsregime	Titratiefase		Gebruikelijke onderhoudsdosis	
	Week 1	Week 2 tot 8	Patiënten met een gewicht van 20 tot 55 kg ^a	Patiënten met een gewicht van > 55 kg
Adjuvante therapie - met CYP3A4-inducerende stoffen (zie rubriek 4.5)	1 mg/kg/dag (eenmaal daags)	Verhogen met wekelijkse tussenpozen in stappen van 1 mg/kg	6 tot 8 mg/kg/dag (eenmaal daags)	300 - 500 mg/dag (eenmaal daags)
- zonder CYP3A4-inducerende stoffen	Week 1 + 2	Week ≥ 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 worden gemonitord en de dosis worden herzien bij het optreden van gewichtsveranderingen tot een gewicht van 55 kg. Het dosisregime is 6 - 8 mg/kg/dag tot een maximale dosis van 500 mg/dag.

De veiligheid en werkzaamheid van Zonegran 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 Zonegran die op de markt beschikbaar zijn. Daarom wordt aanbevolen om in dat geval de totale dosis Zonegran naar boven of beneden af te ronden naar de dichtstbijzijnde beschikbare dosis die kan worden bereikt met de capsulesterkten van Zonegran die op de markt beschikbaar zijn (25 mg, 50 mg en 100 mg).

Staken van de behandeling

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

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

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

N.B.:

- * Alle doses zijn eenmaal daags.

Ouderen

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

Patiënten met nierfunctiestoornis

Bij het behandelen van patiënten met nierfunctiestoornis dient men voorzichtig te zijn, daar er weinig informatie is over het gebruik bij dergelijke patiënten en mogelijk tragere titratie van Zonegran nodig kan zijn. Daar zonisamide en de metaboliëten 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 een nierfunctiestoornis werd de nierklaring van enkele 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 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 Zonegran kan nodig zijn.

Wijze van toediening

Harde capsules Zonegran zijn bestemd voor oraal gebruik.

Effect van voedsel

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

4.3 Contra-indicaties

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

Zonegran 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 Zonegran 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 Zonegran. Alle patiënten die een huiduitslag ontwikkelen tijdens het gebruik van Zonegran moeten nauwlettend worden gecontroleerd, waarbij men nog voorzichtiger moet zijn met patiënten die gelijktijdig anti-epileptica ontvangen die op zich huiduitslag kunnen induceren.

Aanvallen bij staken van de behandeling

Conform de huidige klinische praktijk moet het stoppen met Zonegran 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 Zonegran, om monotherapie met Zonegran te bereiken. Men dient daarom voorzichtig te zijn met het stoppen met gelijktijdige anti-epileptica.

Reacties op sulfonamide

Zonegran 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 aanzienlijke hematologische stoornissen, waaronder aplastische anemie, die in zeer zeldzame gevallen fataal kunnen zijn.

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

Acute myopie en secundair geslotenkamerhoekglaucoom

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

Suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag

Suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag zijn gerapporteerd bij patiënten die voor verschillende indicaties werden behandeld met anti-epileptica. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde trials met anti-epileptica heeft ook een licht verhoogd risico op suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag laten zien. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico voor Zonegran 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 medisch 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 het risico van steenvorming helpen verkleinen, met name bij personen met predisponerende risicofactoren.

Metabole acidose

Hyperchloremische, non-anion gap, metabole acidose (d.w.z. verlaagd serumbicarbonaat onder het normale referentiebereik in afwezigheid van chronische respiratoire alkalose) wordt in verband gebracht met behandeling met Zonegran. 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 Zonegran in placebogecontroleerde, klinische trials en tijdens de post-marketingperiode. Over het algemeen treedt door zonisamide geïnduceerde metabole acidose vroeg in de behandeling op, hoewel er zich te allen tijde tijdens de behandeling gevallen kunnen voordoen. De hoeveelheden waarmee bicarbonaat wordt verlaagd zijn gewoonlijk klein – middelmatig (gemiddelde verlaging van ongeveer 3,5 mEq/l bij dagelijkse doses van 300 mg bij volwassenen); in zeldzame gevallen kunnen patiënten ernstiger verlagingen ondervinden. 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 van door zonisamide geïnduceerde metabole acidose lijkt vaker voor te komen en ernstiger te zijn bij jongere patiënten. Passende evaluatie en controle van serumbicarbonaatspiegels dienen te worden uitgevoerd bij patiënten die zonisamide gebruiken en die onderliggende aandoeningen hebben die het risico van acidose zouden kunnen vergroten, bij patiënten die groter risico lopen op nadelige gevolgen van metabole acidose en bij patiënten met symptomen die mogelijk wijzen op metabole acidose. Wanneer metabole acidose ontstaat en blijft aanhouden, dient te worden overwogen om de dosis te verlagen of met Zonegran te stoppen (door geleidelijk te stoppen of een therapeutische dosis te verlagen) omdat osteopenie kan ontstaan.

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

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

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

Hitteberoerte

Gevallen van verminderde transpiratie en verhoogde lichaamstemperatuur zijn voornamelijk bij pediatriche patiënten gemeld (zie rubriek 4.4 Pediatriche patiënten, voor de volledige waarschuwing). Bij volwassenen dient men voorzichtig te zijn wanneer Zonegran 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 Pediatriche patiënten).

Pancreatitis

Bij patiënten die Zonegran 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 Zonegran te overwegen en een passende behandeling in te stellen.

Rabdomyolyse

Bij patiënten die Zonegran 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-klonische aanvallen, is het aanbevolen om stopzetting van Zonegran 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 Zonegran (zie rubriek 4.6). Zonegran 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 Zonegran een zwangerschapstest uit te voeren. Vrouwen die van plan zijn om zwanger te worden, moeten met hun specialisten overleggen of ze de behandeling met Zonegran 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 Zonegran gebruiken. Artsen die patiënten met Zonegran 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

Zonegran 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 Zonegran te worden overwogen. Gewichtsverlies is potentieel ernstiger bij kinderen (zie rubriek 4.4. Pediatricke patiënten).

Pediatricke patiënten

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

Hitteberoerte en uitdroging

Preventie van oververhitting en uitdroging bij kinderen

Zonegran 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 Zonegran 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 deze 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 bijsluiters met betrekking tot het voorkomen van hitteberoerte en oververhitting bij kinderen. In het geval van verschijnselen of symptomen van dehydratie, oligohydrose of verhoogde lichaamstemperatuur dient stoppen met Zonegran te worden overwogen.

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

Lichaamsgewicht

Gewichtsverlies dat leidt tot verslechtering van de algemene toestand en het niet innemen van anti-epilepsiemedicatie is in verband gebracht met een fatale uitkomst (zie rubriek 4.8). Zonegran 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 groeitabellen dient een voedingssupplement of verhoogde voedselopname te worden overwogen, anders dient met Zonegran 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 pediatrie 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 pediatrie 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 laag bicarbonaat). Het effect op lange termijn van lage bicarbonaatspiegels op de groei en ontwikkeling is niet bekend.

Zonegran 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 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 Zonegran.

Leverfunctiestoornis

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 Zonegran 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 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van Zonegran op cytochroom P450-enzymen

In vitro onderzoeken waarbij humane levermicrosomen worden gebruikt, tonen geen of weinig (< 25%) remming van cytochroom P450-isozyemen 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 Zonegran 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 Zonegran om andere geneesmiddelen te beïnvloeden

Anti-epileptica

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

Orale anticonceptiva

In klinische onderzoeken bij gezonde proefpersonen had steady-state-dosering met Zonegran 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 Zonegran, daar er

onvoldoende informatie is om een mogelijke farmacodynamische interactie uit te sluiten (zie rubriek 4.4).

Zonegran 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-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 Zonegran

In klinische onderzoeken had gelijktijdige toediening van lamotrigine geen schijnbaar effect op de farmacokinetiek van zonisamide. De combinatie van Zonegran 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 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 Zonegran wordt toegevoegd aan bestaande therapie. Veranderingen in zonisamideconcentraties kunnen zich echter voordoen wanneer gelijktijdig 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 Zonegran 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 Zonegran 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 Zonegran 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 Zonegran.

Zonegran 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 Zonegran 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.

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

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

Zonegran is in klinische onderzoeken toegediend aan meer dan 1.200 patiënten, van wie er meer dan 400 gedurende minimaal 1 jaar Zonegran 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 Zonegran 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 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 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

In de tabel hieronder worden de bijwerkingen weergegeven die met Zonegran 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 Zonegran, verkregen uit klinische onderzoeken met betrekking tot adjuvant gebruik en postmarketing surveillance

Systeem/orgaan-klasse (MedDRA-terminologie)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zeer zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen			Pneumonie Urinerweginfectie	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Ecchymose		Agranulocytose Aplastische anemie Leukocytose Leukopenie Lymfadenopathie Pancytopenie, Trombocytopenie

Systeem/orgaan- klasse (MedDRA- terminologie)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zeer zelden
Immuunsysteem- aandoeningen		Overgevoelig- heid		Geneesmiddel- geïnduceerd overgevoeligheids- syndroom Geneesmiddel- geïnduceerde rash met eosinofilie en systemische symptomen
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	Anorexie		Hypokaliëmie	Metabole acidose Renale tubulaire acidose
Psychische stoornissen	Agitatie Prikkel- baarheid Verwarde toestand Depressie	Affectlabiliteit Angst Insomnia Psychotische stoornis	Woede Agressie Suïcidale ideatie Zelfmoordpoging	Hallucinatie
Zenuwstelsel- aandoeningen	Ataxie Duizeligheid Geheugen vermindering Slaperigheid	Bradyfrenie Aandachts- stoornis Nystagmus Paresthesie Sprakstoornis Tremor	Convulsie	Amnesie Coma Tonisch-klonische aanval Myasthenisch syndroom Neuroleptisch maligne syndroom Status epilepticus
Oogaandoeningen	Diplopie			Geslotenkamerhoekglaucoom Oogpijn Myopie Gezichtsvermogen wazig Scherpzien gereduceerd
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen				Dyspneu Aspiratiepneumonie Ademhalingsstoornis Overgevoeligheids- pneumonitis
Maagdarmsstelsel- aandoeningen		Abdominale pijn Constipatie Diarree Dyspepsie Nausea	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 bindweefsel- aandoeningen				Rabdomyolyse

Systeem/orgaan-klasse (MedDRA-terminologie)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zeer zelden
Nier- en urineweg-aandoeningen		Nefrolithiase	Urinesteen	Hydronefrose Nierfalen Abnormale urine
Algemene aandoeningen en toedienings-plaatsstoornissen		Vermoeidheid Influenza-achtige ziekte Pyrexie Perifeer oedeem		
Onderzoeken	Verlaagd bicarbonaat	Gewichts-verlies		Creatinefosfokinase in bloed verhoogd Bloedcreatinine verhoogd Bloedureum verhoogd Leverfunctietests abnormaal
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties				Hitteberoerte

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

Tabel 5 Bijwerkingen in een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek 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 Suïcidale ideatie Hallucinatie
Zenuwstelsel-aandoeningen		Ataxie Duizeligheid Geheugen verminderd Slaperigheid Bradyfrenie Aandachtsstoornis Paresthesie	Nystagmus Sprakestoornis Tremor Convulsie
Oogaandoeningen		Diplopie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Ademhalingsstoornis

Systeem/orgaanklasse (MedDRA-terminologie†)	Zeer vaak	Vaak	Soms
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		Constipatie Diarree Dyspepsie Nausea Braken	Abdominale pijn
Lever- en galaandoeningen			Acute cholecystitis
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash	Pruritus Ecchymose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid Pyrexie Prikkelbaarheid	
Onderzoeken	Verlaagd bicarbonaat	Gewichtsverlies Creatinefosfokinase in bloed verhoogd Alanineaminotransferase verhoogd Aspartaataminotransferase verhoogd	Urineanalyse abnormaal

† MedDRA versie 13.1

Aanvullende informatie over speciale populaties:

Ouderen

Een samengevoegde analyse van veiligheidsgegevens van 95 oudere patiënten heeft in vergelijking met de volwassen populatie een relatief hogere 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 (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 het 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 neurologische stoornissen 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 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 de volgende Tanner-fase en in botmaturing.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het 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 Zonigran 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 Zonigran 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: N03A X15

Zonisamide is een benzisoxazolderivaat. 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 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 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 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 dosis.

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

Tabel 6 Werkzaamheidsresultaten voor Monotherapie-onderzoek 310

	Zonisamide	Carbamazepine		
n (ITT-populatie)	281	300		
Zes maanden vrij van aanvallen			Vershil	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%

	Zonisamide	Carbamazepine		
n (ITT-populatie)	281	300		
Aanval subtype (6 maanden vrij van aanvallen - PP-populatie)				
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, tonisch-klonische	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5%; 6,0%
Secundaire, tonisch-klonische	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4%; 7,1%
Gegeneraliseerde, tonisch-klonische	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 Zonegran 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 Zonegran, met een blijvende werkzaamheid bij doses van 300 - 500 mg per dag.

Pediatrische patiënten

Adjuvante therapie bij de behandeling van partiële aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie, bij adolescenten en pediatrische patiënten (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 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 veiligheidskwesties 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/plasma-ratio'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 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 (≥ 12 jaar) en geslacht hebben tijdens steady-state dosering na aanpassing voor effecten van lichaamsgewicht geen schijnbaar effect 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 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 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 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 hepatocytevergroting 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 een onderzoek naar toxiciteit 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 pediatrie 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 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 capsule

Microkristallijne cellulose

Gehydrogeneerde plantaardige olie (van sojabonen)

Natriumlaurylsulfaat

Omhulsel capsule

Gelatine

Titaandioxide (E171)

Schellak

Propyleenglycol

Kaliumhydroxide

Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen, verpakkingen van 14, 28, 56 en 84 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

Amdipharm Limited

Unit 17, Northwood House,

Northwood Crescent, Northwood,

Dublin 9, D09 V504, Ierland

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

EU/1/04/307/001

EU/1/04/307/005

EU/1/04/307/002

EU/1/04/307/013

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10/03/2005

Datum van laatste verlenging: 21/12/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zonegran 50 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 50 mg zonisamide.

Hulpstof met bekend effect

Elke harde capsule bevat 1,5 mg gehydrogeneerde plantaardige olie (van sojabonen)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Een witte opake huls en een grijze opake dop bedrukt met “ZONEGRAN 50” in het zwart.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zonegran 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

Zonegran 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 Zonegran 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 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 dosis nodig is: verhogen met tussenpozen van twee weken in stappen van 100 mg tot maximaal 500 mg.
Adjuvante therapie - met CYP3A4- inducerende stoffen (zie rubriek 4.5)	Week 1 50 mg/dag (in twee verdeelde doses)	Week 2 100 mg/dag (in twee verdeelde doses)	Week 3 tot 5 Verhogen met tussenpozen van een week in stappen van 100 mg	300 tot 500 mg per dag (eenmaal daags of twee verdeelde doses).
- zonder CYP3A4- inducerende stoffen; of bij een nier- of leverfunctiestoornis	Week 1 + 2 50 mg/dag (in twee verdeelde doses)	Week 3 + 4 100 mg/dag (in twee verdeelde doses)	Week 5 tot 10 Verhogen met tussenpozen van twee weken in stappen van maximaal 100 mg	300 tot 500 mg per dag (eenmaal daags of twee verdeelde doses). Sommige patiënten kunnen reageren op lagere doses.

Algemeen doseringsadvies voor Zonegran bij speciale patiëntenpopulatiesPediatrische patiënten (6 jaar en ouder)*Dosisescaliatie en onderhoud*

Zonegran 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 dosisesescalatie en onderhoudsregime

Behandelingsregime	Titratiefase		Gebruikelijke onderhoudsdosis	
	Week 1	Week 2 tot 8	Patiënten met een gewicht van 20 tot 55 kg ^a	Patiënten met een gewicht van > 55 kg
Adjuvante therapie - met CYP3A4-inducerende stoffen (zie rubriek 4.5)	1 mg/kg/dag (eenmaal daags)	Verhogen met wekelijkse tussenpozen in stappen van 1 mg/kg	6 tot 8 mg/kg/dag (eenmaal daags)	300 - 500 mg/dag (eenmaal daags)
- zonder CYP3A4-inducerende stoffen	Week 1 + 2	Week ≥ 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 worden gemonitord en de dosis worden herzien bij het optreden van gewichtsveranderingen tot een gewicht van 55 kg. Het dosisregime is 6 - 8 mg/kg/dag tot een maximale dosis van 500 mg/dag.

De veiligheid en werkzaamheid van Zonegran 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 Zonegran die op de markt beschikbaar zijn. Daarom wordt aanbevolen om in dat geval de totale dosis Zonegran naar boven of beneden af te ronden naar de dichtstbijzijnde beschikbare dosis die kan worden bereikt met de capsulesterkten van Zonegran die op de markt beschikbaar zijn (25 mg, 50 mg en 100 mg).

Staken van de behandeling

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

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

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

N.B.:

- * Alle doses zijn eenmaal daags.

Ouderen

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

Patiënten met nierfunctiestoornis

Bij het behandelen van patiënten met nierfunctiestoornis dient men voorzichtig te zijn, daar er weinig informatie is over het gebruik bij dergelijke patiënten en mogelijk tragere titratie van Zonegran nodig kan zijn. Daar zonisamide en de metaboliëten 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 een nierfunctiestoornis werd de nierklaring van enkele 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 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 Zonegran kan nodig zijn.

Wijze van toediening

Harde capsules Zonegran zijn bestemd voor oraal gebruik.

Effect van voedsel

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

4.3 Contra-indicaties

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

Zonegran 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 Zonegran 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 Zonegran. Alle patiënten die een huiduitslag ontwikkelen tijdens het gebruik van Zonegran moeten nauwlettend worden gecontroleerd, waarbij men nog voorzichtiger moet zijn met patiënten die gelijktijdig anti-epileptica ontvangen die op zich huiduitslag kunnen induceren.

Aanvallen bij staken van de behandeling

Conform de huidige klinische praktijk moet het stoppen met Zonegran 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 Zonegran, om monotherapie met Zonegran te bereiken. Men dient daarom voorzichtig te zijn met het stoppen met gelijktijdige anti-epileptica.

Reacties op sulfonamide

Zonegran 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 aanzienlijke hematologische stoornissen, waaronder aplastische anemie, die in zeer zeldzame gevallen fataal kunnen zijn.

Er zijn gevallen van agranulocytose, trombocytopenie, leukopenie, aplastische anemie, pancytopenie en leukocytose gemeld. Er is onvoldoende informatie 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 oogandoeningen met zonisamide worden behandeld.

Suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag

Suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag zijn gerapporteerd bij patiënten die voor verschillende indicaties werden behandeld met anti-epileptica. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde trials met anti-epileptica heeft ook een licht verhoogd risico op suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag laten zien. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico voor Zonegran 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 medisch 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 het risico van steenvorming helpen verkleinen, met name bij personen met predisponerende risicofactoren.

Metabole acidose

Hyperchloremische, non-anion gap, metabole acidose (d.w.z. verlaagd serumbicarbonaat onder het normale referentiebereik in afwezigheid van chronische respiratoire alkalose) wordt in verband gebracht met behandeling met Zonegran. 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 Zonegran in placebogecontroleerde, 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 – 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 van door zonisamide geïnduceerde metabole acidose lijkt vaker voor te komen en ernstiger te zijn bij jongere patiënten. Passende evaluatie en controle van serumbicarbonaatspiegels dienen te worden uitgevoerd bij patiënten die zonisamide gebruiken en die onderliggende aandoeningen hebben die het risico van acidose zouden kunnen vergroten, bij patiënten die groter risico lopen op nadelige gevolgen van metabole acidose en bij patiënten met symptomen die mogelijk wijzen op metabole acidose. Wanneer metabole acidose ontstaat en blijft aanhouden, dient te worden overwogen om de dosis te verlagen of met Zonegran te stoppen (door geleidelijk te stoppen of een therapeutische dosis te verlagen) omdat osteopenie kan ontstaan.

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

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

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

Hitteberoerte

Gevallen van verminderde transpiratie en verhoogde lichaamstemperatuur zijn voornamelijk bij pediatric patiënten gemeld (zie rubriek 4.4 Pediatric patiënten, voor de volledige waarschuwing). Bij volwassenen dient men voorzichtig te zijn wanneer Zonegran 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 Pediatric patiënten).

Pancreatitis

Bij patiënten die Zonegran 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 Zonegran te overwegen en een passende behandeling in te stellen.

Rabdomyolyse

Bij patiënten die Zonegran 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-klonische aanvallen, is het aanbevolen om stopzetting van Zonegran 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 Zonegran (zie rubriek 4.6). Zonegran 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 Zonegran een zwangerschapstest uit te voeren. Vrouwen die van plan zijn om zwanger te worden, moeten met hun specialisten overleggen of ze de behandeling met Zonegran 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 Zonegran gebruiken. Artsen die patiënten met Zonegran 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

Zonegran 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 Zonegran te worden overwogen. Gewichtsverlies is potentieel ernstiger bij kinderen (zie rubriek 4.4. Pediatriche patiënten).

Pediatriche patiënten

De bovengenoemde waarschuwingen en voorzorgen zijn ook van toepassing op adolescenten en pediatriche 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

Zonegran 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 Zonegran 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 deze 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 bijsluiters met betrekking tot het voorkomen van hitteberoerte en oververhitting bij kinderen. In het geval van verschijnselen of symptomen van dehydratie, oligohydrose of verhoogde lichaamstemperatuur dient stoppen met Zonegran te worden overwogen.

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

Lichaamsgewicht

Gewichtsverlies dat leidt tot verslechtering van de algemene toestand en het niet innemen van anti-epilepsiemedicatie is in verband gebracht met een fatale uitkomst (zie rubriek 4.8). Zonegran 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 groeitabellen dient een voedingssupplement of verhoogde voedselopname te worden overwogen, anders dient met Zonegran 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 pediatrie 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 pediatrie 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 laag bicarbonaat). Het effect op lange termijn van lage bicarbonaatspiegels op de groei en ontwikkeling is niet bekend.

Zonegran 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 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 Zonegran.

Leverfunctiestoornis

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 Zonegran 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 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van Zonegran op cytochroom P450-enzymen

In vitro onderzoeken waarbij humane levermicrosomen worden gebruikt, tonen geen of weinig (< 25%) remming van cytochroom P450-isozyemen 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 Zonegran 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 Zonegran om andere geneesmiddelen te beïnvloeden

Anti-epileptica

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

Orale anticonceptiva

In klinische onderzoeken bij gezonde proefpersonen had steady-state-dosering met Zonegran 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 Zonegran, daar er

onvoldoende informatie is om een mogelijke farmacodynamische interactie uit te sluiten (zie rubriek 4.4).

Zonegran 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-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 Zonegran

In klinische onderzoeken had gelijktijdige toediening van lamotrigine geen schijnbaar effect op de farmacokinetiek van zonisamide. De combinatie van Zonegran 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 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 Zonegran wordt toegevoegd aan bestaande therapie. Veranderingen in zonisamideconcentraties kunnen zich echter voordoen wanneer gelijktijdig 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 Zonegran 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 Zonegran 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 Zonegran 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 Zonegran.

Zonegran 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 Zonegran 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.

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

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

Zonegran is in klinische onderzoeken toegediend aan meer dan 1.200 patiënten, van wie er meer dan 400 gedurende minimaal 1 jaar Zonegran 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 Zonegran 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 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 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

In de tabel hieronder worden de bijwerkingen weergegeven die met Zonegran 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 Zonegran, verkregen uit klinische onderzoeken met betrekking tot adjuvant gebruik en postmarketing surveillance

Systeem/orgaan-klasse (MedDRA-terminologie)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zeer zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen			Pneumonie Urinerweginfectie	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Ecchymose		Agranulocytose Aplastische anemie Leukocytose Leukopenie Lymfadenopathie Pancytopenie, Trombocytopenie

Systeem/orgaan- klasse (MedDRA- terminologie)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zeer zelden
Immuunsysteem- aandoeningen		Overgevoelig- heid		Geneesmiddel- geïnduceerd overgevoeligheids- syndroom Geneesmiddel- geïnduceerde rash met eosinofilie en systemische symptomen
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	Anorexie		Hypokaliëmie	Metabole acidose Renale tubulaire acidose
Psychische stoornissen	Agitatie Prikkel- baarheid Verwarde toestand Depressie	Affectlabiliteit Angst Insomnia Psychotische stoornis	Woede Agressie Suïcidale ideatie Zelfmoordpoging	Hallucinatie
Zenuwstelsel- aandoeningen	Ataxie Duizeligheid Geheugen vermindering Slaperigheid	Bradyfrenie Aandachts- stoornis 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
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen				Dyspneu Aspiratiepneumonie Ademhalingsstoornis Overgevoeligheids- pneumonitis
Maagdarmsstelsel- aandoeningen		Abdominale pijn Constipatie Diarree Dyspepsie Nausea	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 bindweefsel- aandoeningen				Rabdomyolyse

Systeem/orgaan- klasse (MedDRA- terminologie)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zeer zelden
Nier- en urineweg- aandoeningen		Nefrolithiase	Urinesteen	Hydronefrose Nierfalen Abnormale urine
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornissen		Vermoeidheid Influenza- achtige ziekte Pyrexie Perifeer oedeem		
Onderzoeken	Verlaagd bicarbonaat	Gewichts- verlies		Creatinefosfokinase in bloed verhoogd Bloedcreatinine verhoogd Bloedureum verhoogd Leverfunctietests abnormaal
Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties				Hitteberoerte

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

Tabel 5 Bijwerkingen in een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek 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 Suïcidale ideatie Hallucinatie
Zenuwstelsel- aandoeningen		Ataxie Duizeligheid Geheugen verminderd Slaperigheid Bradyfrenie Aandachtsstoornis Paresthesie	Nystagmus Sprakestoornis Tremor Convulsie
Oogaandoeningen		Diplopie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen			Ademhalingsstoornis

Systeem/orgaanklasse (MedDRA-terminologie†)	Zeer vaak	Vaak	Soms
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		Constipatie Diarrée Dyspepsie Nausea Braken	Abdominale pijn
Lever- en galaandoeningen			Acute cholecystitis
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash	Pruritus Ecchymose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid Pyrexie Prikkelbaarheid	
Onderzoeken	Verlaagd bicarbonaat	Gewichtsverlies Creatinefosfokinase in bloed verhoogd Alanineaminotransferase verhoogd Aspartaataminotransferase verhoogd	Urineanalyse abnormaal

† MedDRA versie 13.1

Aanvullende informatie over speciale populaties:

Ouderen

Een samengevoegde analyse van veiligheidsgegevens van 95 oudere patiënten heeft in vergelijking met de volwassen populatie een relatief hogere 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 (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 het 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 neurologische stoornissen 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 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 de volgende Tanner-fase en in botmaturing.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het 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 Zonigran 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 Zonigran 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: N03A X15

Zonisamide is een benzisoxazolderivaat. 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 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 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 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 dosis.

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

Tabel 6 Werkzaamheidsresultaten voor Monotherapie-onderzoek 310

	Zonisamide	Carbamazepine		
n (ITT-populatie)	281	300		
Zes maanden vrij van aanvallen			Vershil	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%

	Zonisamide	Carbamazepine		
n (ITT-populatie)	281	300		
Aanval subtype (6 maanden vrij van aanvallen - PP-populatie)				
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, tonisch-klonische	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5%; 6,0%
Secundaire, tonisch-klonische	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4%; 7,1%
Gegeneraliseerde, tonisch-klonische	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 Zonegran 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 Zonegran, met een blijvende werkzaamheid bij doses van 300 - 500 mg per dag.

Pediatrische patiënten

Adjuvante therapie bij de behandeling van partiële aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie, bij adolescenten en pediatrische patiënten (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 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 veiligheidskwesties 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/plasma-ratio'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 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 (≥ 12 jaar) en geslacht hebben tijdens steady-state dosering na aanpassing voor effecten van lichaamsgewicht geen schijnbaar effect 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 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 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 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 hepatocytevergroting 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 een onderzoek naar toxiciteit 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 pediatrie 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 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 capsule

Microkristallijne cellulose

Gehydrogeneerde plantaardige olie (van sojabonen)

Natriumlaurylsulfaat

Omhulsel capsule

Gelatine

Titaandioxide (E171)

Schellak

Propyleenglycol

Kaliumhydroxide

Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen, verpakkingen van 14, 28, 56 en 84 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

Amdipharm Limited
Unit 17, Northwood House,
Northwood Crescent, Northwood,
Dublin 9, D09 V504,
Ierland

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

EU/1/04/307/010

EU/1/04/307/009

EU/1/04/307/003

EU/1/04/307/012

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10/03/2005

Datum van laatste verlenging: 21/12/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zonegran 100 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 100 mg zonisamide.

Hulpstoffen: 0,002 mg zonnegeel FCF (E110) en 0,147 mg allurarood AC (E129).

Hulpstof met bekend effect

Elke harde capsule bevat 3 mg gehydrogeneerde plantaardige olie (van sojabonen)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Een witte opake huls en een rode opake dop bedrukt met “ZONEGRAN 100” in het zwart.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zonegran 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

Zonegran 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 Zonegran 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 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 dosis nodig is: verhogen met tussenpozen van twee weken in stappen van 100 mg tot maximaal 500 mg.
Adjuvante therapie - met CYP3A4- inducerende stoffen (zie rubriek 4.5)	Week 1 50 mg/dag (in twee verdeelde doses)	Week 2 100 mg/dag (in twee verdeelde doses)	Week 3 tot 5 Verhogen met tussenpozen van een week in stappen van 100 mg	300 tot 500 mg per dag (eenmaal daags of twee verdeelde doses).
- zonder CYP3A4- inducerende stoffen; of bij een nier- of leverfunctiestoornis	Week 1 + 2 50 mg/dag (in twee verdeelde doses)	Week 3 + 4 100 mg/dag (in twee verdeelde doses)	Week 5 tot 10 Verhogen met tussenpozen van twee weken in stappen van maximaal 100 mg	300 tot 500 mg per dag (eenmaal daags of twee verdeelde doses). Sommige patiënten kunnen reageren op lagere doses.

Algemeen doseringsadvies voor Zonegran bij speciale patiëntenpopulatiesPediatrische patiënten (6 jaar en ouder)*Dosisescaliatie en onderhoud*

Zonegran 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 dosisesescalatie en onderhoudsregime

Behandelingsregime	Titratiefase		Gebruikelijke onderhoudsdosis	
Adjuvante therapie - met CYP3A4-inducerende stoffen (zie rubriek 4.5)	Week 1	Week 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	Week ≥ 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.:

- a. Om zeker te stellen dat een therapeutische dosis wordt gehandhaafd, moet het gewicht van een kind worden gemonitord en de dosis worden herzien bij het optreden van gewichtsveranderingen tot een gewicht van 55 kg. Het dosisregime is 6 - 8 mg/kg/dag tot een maximale dosis van 500 mg/dag.

De veiligheid en werkzaamheid van Zonegran 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 Zonegran die op de markt beschikbaar zijn. Daarom wordt aanbevolen om in dat geval de totale dosis Zonegran naar boven of beneden af te ronden naar de dichtstbijzijnde beschikbare dosis die kan worden bereikt met de capsulesterkten van Zonegran die op de markt beschikbaar zijn (25 mg, 50 mg en 100 mg).

Staken van de behandeling

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

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

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

N.B.:

- * Alle doses zijn eenmaal daags.

Ouderen

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

Patiënten met nierfunctiestoornis

Bij het behandelen van patiënten met nierfunctiestoornis dient men voorzichtig te zijn, daar er weinig informatie is over het gebruik bij dergelijke patiënten en mogelijk tragere titratie van Zonegran nodig kan zijn. Daar zonisamide en de metaboliëten 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 een nierfunctiestoornis werd de nierklaring van enkele 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 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 Zonegran kan nodig zijn.

Wijze van toediening

Harde capsules Zonegran zijn bestemd voor oraal gebruik.

Effect van voedsel

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

4.3 Contra-indicaties

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

Zonegran 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 Zonegran 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 Zonegran. Alle patiënten die een huiduitslag ontwikkelen tijdens het gebruik van Zonegran moeten nauwlettend worden gecontroleerd, waarbij men nog voorzichtiger moet zijn met patiënten die gelijktijdig anti-epileptica ontvangen die op zich huiduitslag kunnen induceren.

Aanvallen bij staken van de behandeling

Conform de huidige klinische praktijk moet het stoppen met Zonegran 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 Zonegran, om monotherapie met Zonegran te bereiken. Men dient daarom voorzichtig te zijn met het stoppen met gelijktijdige anti-epileptica.

Reacties op sulfonamide

Zonegran 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 aanzienlijke hematologische stoornissen, waaronder aplastische anemie, die in zeer zeldzame gevallen fataal kunnen zijn.

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

Acute myopie en secundair geslotenkamerhoekglaucoom

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

Suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag

Suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag zijn gerapporteerd bij patiënten die voor verschillende indicaties werden behandeld met anti-epileptica. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde trials met anti-epileptica heeft ook een licht verhoogd risico op suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag laten zien. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico voor Zonegran 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 medisch 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 het risico van steenvorming helpen verkleinen, met name bij personen met predisponerende risicofactoren.

Metabole acidose

Hyperchloremische, non-anion gap, metabole acidose (d.w.z. verlaagd serumbicarbonaat onder het normale referentiebereik in afwezigheid van chronische respiratoire alkalose) wordt in verband gebracht met behandeling met Zonegran. 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 Zonegran in placebogecontroleerde, 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 – 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 van door zonisamide geïnduceerde metabole acidose lijkt vaker voor te komen en ernstiger te zijn bij jongere patiënten. Passende evaluatie en controle van serumbicarbonaatspiegels dienen te worden uitgevoerd bij patiënten die zonisamide gebruiken en die onderliggende aandoeningen hebben die het risico van acidose zouden kunnen vergroten, bij patiënten die groter risico lopen op nadelige gevolgen van metabole acidose en bij patiënten met symptomen die mogelijk wijzen op metabole acidose. Wanneer metabole acidose ontstaat en blijft aanhouden, dient te worden overwogen om de dosis te verlagen of met Zonegran te stoppen (door geleidelijk te stoppen of een therapeutische dosis te verlagen) omdat osteopenie kan ontstaan.

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

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

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

Hitteberoerte

Gevallen van verminderde transpiratie en verhoogde lichaamstemperatuur zijn voornamelijk bij pediatric patiënten gemeld (zie rubriek 4.4 Pediatric patiënten, voor de volledige waarschuwing). Bij volwassenen dient men voorzichtig te zijn wanneer Zonegran 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 Pediatric patiënten).

Pancreatitis

Bij patiënten die Zonegran 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 Zonegran te overwegen en een passende behandeling in te stellen.

Rabdomyolyse

Bij patiënten die Zonegran 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-klonische aanvallen, is het aanbevolen om stopzetting van Zonegran 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 Zonegran (zie rubriek 4.6). Zonegran 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 Zonegran een zwangerschapstest uit te voeren. Vrouwen die van plan zijn om zwanger te worden, moeten met hun specialisten overleggen of ze de behandeling met Zonegran 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 Zonegran gebruiken. Artsen die patiënten met Zonegran 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

Zonegran 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 Zonegran te worden overwogen. Gewichtsverlies is potentieel ernstiger bij kinderen (zie rubriek 4.4. Pediatriche patiënten).

Pediatriche patiënten

De bovengenoemde waarschuwingen en voorzorgen zijn ook van toepassing op adolescenten en pediatriche 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

Zonegran 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 Zonegran 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 deze 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 bijsluiters met betrekking tot het voorkomen van hitteberoerte en oververhitting bij kinderen. In het geval van verschijnselen of symptomen van dehydratie, oligohydrose of verhoogde lichaamstemperatuur dient stoppen met Zonegran te worden overwogen.

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

Lichaamsgewicht

Gewichtsverlies dat leidt tot verslechtering van de algemene toestand en het niet innemen van anti-epilepsiemedicatie is in verband gebracht met een fatale uitkomst (zie rubriek 4.8). Zonegran 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 groeitabellen dient een voedingssupplement of verhoogde voedselopname te worden overwogen, anders dient met Zonegran 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 pediatrie 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 pediatrie 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 laag bicarbonaat). Het effect op lange termijn van lage bicarbonaatspiegels op de groei en ontwikkeling is niet bekend.

Zonegran 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 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 Zonegran.

Leverfunctiestoornis

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 Zonegran 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 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.

Hulpstoffen

Zonegran 100 mg harde capsules bevatten een gele kleurstof die zonnegeel FCF (E110) en een rode kleurstof die allurarood AC (E129) wordt genoemd, die allergische reacties kunnen veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van Zonegran op cytochroom P450-enzymen

In vitro onderzoeken waarbij humane levermicrosomen worden gebruikt, tonen geen of weinig (< 25%) remming van cytochroom P450-isozyemen 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 Zonegran 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 Zonegran om andere geneesmiddelen te beïnvloeden

Anti-epileptica

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

Orale anticonceptiva

In klinische onderzoeken bij gezonde proefpersonen had steady-state-dosering met Zonegran 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 Zonegran, daar er onvoldoende informatie is om een mogelijke farmacodynamische interactie uit te sluiten (zie rubriek 4.4).

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

P-gp-substraat

Een *in-vitro*-onderzoek toont aan dat zonisamide een zwakke remmer is van P-gp (MDR1) met een IC_{50} van 267 μ mol/l en de theoretische mogelijkheid bestaat dat zonisamide de farmacokinetiek van middelen die P-gp-substraten zijn, beïnvloedt. Men dient voorzichtig te zijn bij het starten of stoppen 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 Zonegran

In klinische onderzoeken had gelijktijdige toediening van lamotrigine geen schijnbaar effect op de farmacokinetiek van zonisamide. De combinatie van Zonegran 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 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 Zonegran wordt toegevoegd aan bestaande therapie. Veranderingen in zonisamideconcentraties kunnen zich echter voordoen wanneer gelijktijdig 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 Zonegran 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 Zonegran 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 Zonegran 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 Zonegran.

Zonegran 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 Zonegran 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.

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

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

Zonegran is in klinische onderzoeken toegediend aan meer dan 1.200 patiënten, van wie er meer dan 400 gedurende minimaal 1 jaar Zonegran 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 Zonegran een benzisoxazolderivaat 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 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 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 serum bicarbonaat (een vermindering tot minder dan 17 mEq/l en met meer dan 5 mEq/l) was 3,8%. De incidentie van duidelijke gewichtsverlagingen van 20% of meer was 0,7%.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

In de tabel hieronder worden de bijwerkingen weergegeven die met Zonegran 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 Zonegran, verkregen uit klinische onderzoeken met betrekking tot adjuvant gebruik en postmarketing surveillance

Systeem/orgaan-klasse (MedDRA-terminologie)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zeer zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen			Pneumonie Urineweginfectie	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Ecchymose		Agranulocytose Aplastische anemie Leukocytose Leukopenie Lymfadenopathie Pancytopenie, Trombocytopenie
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid		Geneesmiddel-geïnduceerd overgevoeligheidsyndroom Geneesmiddel-geïnduceerde rash met eosinofilie en systemische symptomen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie		Hypokaliëmie	Metabole acidose Renale tubulaire acidose
Psychische stoornissen	Agitatie Prikkelbaarheid Verwarde toestand Depressie	Affectlabiliteit Angst Insomnia Psychotische stoornis	Woede Agressie Suïcidale ideatie Zelfmoordpoging	Hallucinatie
Zenuwstelsel-aandoeningen	Ataxie Duizeligheid Geheugen vermindering Slaperigheid	Bradyfrenie Aandachtsstoornis Nystagmus Paresthesie Sprakstoornis 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
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		Abdominale pijn Constipatie Diarree Dyspepsie Nausea	Braken	Pancreatitis

Systeem/orgaan- klasse (MedDRA- terminologie)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zeer zelden
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 bindweefsel- aandoeningen				Rabdomyolyse
Nier- en urine- aandoeningen		Nefrolithiasis	Urinesteen	Hydronefrose Nierfalen Abnormale urine
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornissen		Vermoeidheid Influenza- achtige ziekte Pyrexie Perifeer oedeem		
Onderzoeken	Verlaagd bicarbonaat	Gewichts- verlies		Creatinefosfokinase in bloed verhoogd Bloedcreatinine verhoogd Bloedureum verhoogd Leverfunctietests abnormaal
Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties				Hitteberoerte

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

Tabel 5 Bijwerkingen in een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek 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 Suïcidale ideatie Hallucinatie

Systeem/orgaanklasse (MedDRA-terminologie†)	Zeer vaak	Vaak	Soms
Zenuwstelsel-aandoeningen		Ataxie Duizeligheid Geheugen verminderd Slaperigheid Bradyfrenie Aandachtsstoornis Paresthesie	Nystagmus Sprakestoornis Tremor Convulsie
Oogaandoeningen		Diplopie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Ademhalingsstoornis
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		Constipatie Diarree Dyspepsie Nausea Braken	Abdominale pijn
Lever- en galaandoeningen			Acute cholecystitis
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash	Pruritus Ecchymose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid Pyrexie Prikkelbaarheid	
Onderzoeken	Verlaagd bicarbonaat	Gewichtsverlies Creatinefosfokinase in bloed verhoogd Alanineaminotransferase verhoogd Aspartaataminotransferase verhoogd	Urineanalyse abnormaal

† MedDRA versie 13.1

Aanvullende informatie over speciale populaties:

Ouderen

Een samengevoegde analyse van veiligheidsgegevens van 95 oudere patiënten heeft in vergelijking met de volwassen populatie een relatief hogere 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 (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 het 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 neurologische stoornissen door verschillende oorzaken (2 gevallen van pneumonie-geïnduceerde sepsis/orgaanfalen, 1 SUDEP en

1 hoofddletsel). 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 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 de volgende Tanner-fase en in botmaturatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het 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 Zonegran 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 Zonegran 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: N03A X15

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 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 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 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 dosis.

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

Tabel 6 Werkzaamheidsresultaten voor Monotherapie-onderzoek 310

	Zonisamide	Carbamazepine		
n (ITT-populatie)	281	300		
Zes maanden vrij van aanvallen			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%

	Zonisamide	Carbamazepine		
n (ITT-populatie)	281	300		
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 aanvallen - PP-populatie)				
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, tonisch-klonische	78,9%	81,6%	-2,8%	-11,5%; 6,0%
Secundaire, tonisch-klonische	77,4%	80,0%	-2,6%	-12,4%; 7,1%
Gegeneraliseerde, tonisch-klonische	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 Zonegran 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 Zonegran, met een blijvende werkzaamheid bij doses van 300 - 500 mg per dag.

Pediatrische patiënten

Adjuvante therapie bij de behandeling van partiële aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie, bij adolescenten en pediatrische patiënten (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 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 veiligheidskwesties 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. Erytrocyt/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 uitgangsubstantie door CYP3A4 om 2-sulfamoylacetylfenol (SMAP) te vormen en ook door N-acetylering. Het uitgangsubstantie 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 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 (≥ 12 jaar) en geslacht hebben tijdens steady-state dosering na aanpassing voor effecten van lichaamsgewicht geen schijnbaar effect 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 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 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 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 bij 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 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 pediatrie 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 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 capsule

Microkristallijne cellulose
Gehydrogeneerde plantaardige olie (van sojabonen)
Natriumlaurylsulfaat

Omhulsel capsule

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Allurarood AC (E129)
Zonnegeel FCF (E110)
Schellak
Propyleenglycol
Kaliumhydroxide
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen, verpakkingen van 28, 56, 84, 98 en 196 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Amdipharm Limited
Unit 17, Northwood House,
Northwood Crescent, Northwood,
Dublin 9, D09 V504,
Ierland

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

EU/1/04/307/006
EU/1/04/307/004
EU/1/04/307/011
EU/1/04/307/007
EU/1/04/307/008

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10/03/2005
Datum van laatste verlenging: 21/12/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Duitsland

SKYEPHARMA PRODUCTION S.A.S.
Zone Industrielle Chesnes Ouest,
55 rue du Montmurier,
SAINT QUENTIN FALLAVIER,
38070, FRANKRIJK

<In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.>

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

○ Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

○ **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zonegran 25 mg harde capsules
zonisamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke harde capsule bevat 25 mg zonisamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Gehydrogeneerde plantaardige olie (van sojabonen)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 harde capsules
28 harde capsules
56 harde capsules
84 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amdipharm Limited
Unit 17, Northwood House,
Northwood Crescent, Northwood,
Dublin 9, D09 V504,
Ierland

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

EU/1/04/307/001 14 capsules
EU/1/04/307/005 28 capsules
EU/1/04/307/002 56 capsules
EU/1/04/307/013 84 capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Zonegran 25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zonegran 25 mg harde capsules
zonisamide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amdipharm

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zonegran 50 mg harde capsules
zonisamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke harde capsule bevat 50 mg zonisamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Gehydrogeneerde plantaardige olie (van sojabonen)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 harde capsules
28 harde capsules
56 harde capsules
84 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amdipharm Limited
Unit 17, Northwood House,
Northwood Crescent, Northwood,
Dublin 9, D09 V504,
Ierland

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

EU/1/04/307/010 14 capsules
EU/1/04/307/009 28 capsules
EU/1/04/307/003 56 capsules
EU/1/04/307/012 84 capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Zonegran 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS
MOETEN WORDEN VERMELD**

Blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zonegran 50 mg harde capsules
zonisamide

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

Amdipharm

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zonegran 100 mg harde capsules
zonisamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke harde capsule bevat 100 mg zonisamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook gehydrogeneerde plantaardige olie (van sojabonen), zonnegeel FCF (E110) en allurarood AC (E129). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 harde capsules
56 harde capsules
84 harde capsules
98 harde capsules
196 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amdipharm Limited
Unit 17, Northwood House,
Northwood Crescent, Northwood,
Dublin 9, D09 V504,
Ierland

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

EU/1/04/307/006 28 capsules
EU/1/04/307/004 56 capsules
EU/1/04/307/011 84 capsules
EU/1/04/307/007 98 capsules
EU/1/04/307/008 196 capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Zonegran 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS
MOETEN WORDEN VERMELD**

Blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zonegran 100 mg harde capsules
zonisamide

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

Amdipharm

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Zonegran 25 mg, 50 mg, 100 mg harde capsules zonisamide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zonegran en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zonegran en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Zonegran bevat de werkzame stof zonisamide en wordt gebruikt als een anti-epileptisch geneesmiddel.

Zonegran wordt gebruikt voor het behandelen van aanvallen die één deel van de hersenen beïnvloeden (partiële aanval), die al dan niet gevolgd kunnen worden door een aanval die zich over de gehele hersenen uitbreidt (secundaire generalisatie).

Zonegran kan worden gebruikt:

- op zichzelf voor het behandelen van aanvallen bij volwassenen;
- met andere anti-epileptische geneesmiddelen voor het behandelen van aanvallen bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 6 jaar en ouder.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor andere sulfonamidegeneesmiddelen. Voorbeelden zijn onder meer: sulfonamide-antibiotica, thiazide-diuretica en sulfonyleureum-antidiabetica.
- U bent allergisch voor pinda's of soja; gebruik dit geneesmiddel niet.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Zonegran behoort tot een groep geneesmiddelen (sulfonamiden) die ernstige allergische reacties, ernstige huiduitslag en bloedstoornissen kunnen veroorzaken, die in zeer zeldzame gevallen fataal kunnen zijn (zie rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen).

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

Het gebruik van Zonegran kan leiden tot hoge ammoniakgehalten in het bloed. Dit kan leiden tot een verandering van de hersenfunctie, vooral als u ook andere geneesmiddelen gebruikt die de ammoniakgehalten verhogen (zoals valproïnezuur), als u een genetische aandoening heeft waardoor er

te veel ammoniak in het lichaam zit (ureumcyclusstoornis), of als u een leveraandoening heeft. Neem direct contact op met uw arts als u zich ongewoon suf of verward voelt.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als:

- u jonger bent dan 12 jaar, omdat u een groter risico loopt op *verminderd zweten, hitteberoerte, longontsteking en leverproblemen*. Als u jonger dan 6 jaar bent, is Zonegran niet aanbevolen voor u.
- u een oudere persoon bent, aangezien uw dosis Zonegran mogelijk moet worden aangepast en de kans groter is dat u een allergische reactie, ernstige huiduitslag, zwelling van voeten en benen, en jeuk ontwikkelt bij het innemen van Zonegran (zie rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen).
- u leverproblemen heeft, aangezien uw dosis Zonegran mogelijk moet worden aangepast.
- u oogproblemen heeft, zoals glaucoom.
- u nierproblemen heeft, aangezien uw dosis Zonegran mogelijk moet worden aangepast.
- u in het verleden nierstenen heeft gehad, aangezien u een verhoogd risico kunt hebben om meer nierstenen te krijgen. **Verminder het risico van nierstenen door voldoende water te drinken.**
- u op een plaats woont of met vakantie bent waar de temperatuur hoog is. Zonegran kan ervoor zorgen dat u minder transpireert, waardoor uw lichaamstemperatuur kan stijgen. **Verminder het risico van oververhitting door voldoende water te drinken en koel te blijven.**
- u te weinig weegt of veel bent afgevallen, aangezien Zonegran ervoor kan zorgen dat u nog meer afvalt. Vertel dit aan uw arts, want dit moet mogelijk worden gecontroleerd.
- zwanger bent of zwanger zou kunnen worden (zie rubriek 'zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid' voor meer informatie).

Wanneer een van deze punten op u van toepassing is, vertel dat dan aan uw arts voordat u Zonegran inneemt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bespreek de volgende risico's met uw arts:

Het voorkomen van oververhitting en uitdroging bij kinderen

Zonegran kan ervoor zorgen dat uw kind minder gaat zweten en oververhit raakt. Als uw kind niet wordt behandeld, kan dit leiden tot hersenbeschadiging en overlijden. Kinderen lopen het meeste risico, vooral bij zeer warm weer.

Wanneer uw kind Zonegran inneemt:

- Zorg dat uw kind koel blijft, vooral bij zeer warm weer
- Uw kind moet inspannende lichaamsbeweging vermijden, vooral bij zeer warm weer
- Geef uw kind veel koud water te drinken
- Uw kind mag deze geneesmiddelen niet innemen:

koolzuuranhydraseremmers (zoals topiramaat en acetazolamide) en anticholinergica (zoals clomipramine, hydroxyzine, difenhydramine, haloperidol, imipramine en oxybutynine).

Als de huid van uw kind erg warm aanvoelt met weinig of geen zweten, verward raakt, spierkrampen heeft of de hartslag of ademhaling van uw kind sneller wordt:

- Breng uw kind naar een koele plek in de schaduw
- Maak de huid van uw kind vochtig met koel (niet koud) water
- Geef uw kind koud water te drinken
- Roep dringend medische hulp in.

- Lichaamsgewicht: U dient het gewicht van uw kind elke maand te controleren en zo snel mogelijk naar uw arts te gaan als uw kind niet voldoende aankomt. Zonegran wordt niet aanbevolen voor kinderen met een te laag gewicht of die weinig eetlust hebben en moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij kinderen die minder dan 20 kg wegen.

- Hoger zuurgehalte van het bloed en nierstenen: Verminder deze risico's door ervoor te zorgen dat uw kind voldoende water drinkt en geen ander geneesmiddel inneemt dat nierstenen kan veroorzaken (zie Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?). Uw arts zal de bicarbonaatpiegels in het bloed, en de nieren van uw kind controleren (zie ook rubriek 4).

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen onder de leeftijd van 6 jaar. Voor deze leeftijdsgroep is niet bekend of de mogelijke voordelen groter zijn dan de risico's.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Zonegran nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

- Zonegran moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij volwassenen die geneesmiddelen innemen die nierstenen kunnen veroorzaken, zoals topiramaat of acetazolamide. Deze combinatie is niet aanbevolen bij kinderen.
- Zonegran kan uw bloedspiegels van geneesmiddelen als digoxine en kinidine verhogen en daarom kan een verlaging van hun dosis mogelijk nodig zijn.
- Andere geneesmiddelen zoals fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital en rifampicine kunnen uw bloedspiegel van Zonegran verlagen, waardoor uw dosis Zonegran mogelijk moet worden aangepast.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Zonegran kan met en zonder voedsel worden ingenomen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Wanneer u een vrouw bent die zwanger kan worden, moet u een doeltreffend voorbehoedsmiddel (anticonceptie) gebruiken tijdens en gedurende een maand na de behandeling met Zonegran.

Wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts over de mogelijkheid tot overstappen op andere geschikte behandelingen voordat u stopt met het gebruik van anticonceptie en voordat u zwanger wordt. Als u zwanger bent of u denkt zwanger te zijn, laat dat dan onmiddellijk aan uw arts weten. U moet uw behandeling niet beëindigen zonder overleg met uw arts.

U mag Zonegran alleen tijdens uw zwangerschap gebruiken wanneer uw arts u dat heeft opgedragen. Onderzoek heeft een verhoogd risico van geboortefwijkingen aangetoond bij kinderen van vrouwen die anti-epileptica gebruiken. Het risico op aangeboren afwijkingen of neurologische ontwikkelingsstoornissen (problemen met de ontwikkeling van de hersenen) voor uw kind na inname van Zonegran tijdens uw zwangerschap is niet bekend. Uit onderzoek is gebleken dat baby's van moeders die tijdens de zwangerschap met zonisamide werden behandeld, kleiner waren dan verwacht voor hun leeftijd bij de geboorte, in vergelijking met baby's van moeders die alleen met lamotrigine werden behandeld. Zorg dat u volledig wordt geïnformeerd over de risico's en de voordelen van het gebruik van zonisamide voor epilepsie tijdens de zwangerschap.

Geef geen borstvoeding tijdens of gedurende één maand na de behandeling met Zonegran.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de effecten van zonisamide op de vruchtbaarheid bij mensen. Uit dieronderzoek zijn veranderingen in vruchtbaarheidsparameters gebleken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zonegran kan een invloed hebben op uw concentratie en uw vermogen om te reageren, en kan u slaperig maken, vooral aan het begin van uw behandeling of nadat uw dosis is verhoogd. Wees vooral voorzichtig wanneer u een voertuig bestuurt of machines bedient wanneer Zonegran u op deze manier beïnvloedt.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Zonegran

Zonegran bevat zonnegeel FCF (E110) en allurarood AC (E129)

De Zonegran 100 mg harde capsules bevatten een gele kleurstof die zonnegeel FCF (E110) en een rode kleurstof die allurarood AC (E129) wordt genoemd, die allergische reacties kunnen veroorzaken.

Zonegran bevat sojaolie. Gebruik dit geneesmiddel niet als u allergisch bent voor pinda's of soja.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering voor volwassenen

Wanneer u alleen Zonegran inneemt:

- De aanvangsdosis is 100 mg, eenmaal daags in te nemen.
- Deze kan met maximaal 100 mg worden verhoogd met tussenpozen van twee weken.
- De aanbevolen dosering is eenmaal daags 300 mg.

Wanneer u Zonegran met andere anti-epileptische geneesmiddelen inneemt:

- De aanvangsdosis is 50 mg per dag, in te nemen in twee gelijke doses van 25 mg.
- Deze kan met maximaal 100 mg worden verhoogd met tussenpozen van één tot twee weken.
- De aanbevolen dagelijkse dosis is tussen 300 mg en 500 mg.
- Sommige mensen reageren op lagere doses. De dosis kan langzamer worden verhoogd wanneer u bijwerkingen ondervindt, een oudere persoon bent of nier- of leverproblemen heeft.

Gebruik bij kinderen (van 6 tot 11 jaar) en jongeren (van 12 tot 17 jaar) die ten minste 20 kg wegen:

- De aanvangsdosis is 1 mg per kg lichaamsgewicht eenmaal daags in te nemen.
- Deze kan met 1 mg per kg lichaamsgewicht worden verhoogd met tussenpozen van één tot twee weken.
- De aanbevolen dagelijkse dosis is 6 tot 8 mg per kg voor een kind met een lichaamsgewicht van maximaal 55 kg of 300 tot 500 mg voor een kind met een lichaamsgewicht van meer 55 kg (welke van de doses het laagst is) eenmaal daags in te nemen.

Voorbeeld: Een kind dat 25 kg weegt, dient gedurende de eerste week eenmaal daags 25 mg in te nemen en vervolgens de dagelijkse dosis met 25 mg aan het begin van elke week te verhogen tot een dagelijkse dosis tussen 150 en 200 mg wordt bereikt.

Wanneer u de indruk heeft dat de werking van Zonegran te sterk of te zwak is, vertel dit dan aan uw arts of apotheker.

- Zonegran-capsules moeten in hun geheel met water worden ingenomen.
- Niet kauwen op de capsules.
- Zonegran kan één- of tweemaal daags worden ingenomen, afhankelijk van wat uw arts u heeft opgedragen.
- Wanneer u Zonegran tweemaal daags inneemt, neem dan de helft van de dagelijkse dosis 's ochtends en de andere helft 's avonds in.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Wanneer u mogelijk te veel van dit middel heeft ingenomen, vertel dit dan onmiddellijk aan een verzorger (familielid of vriend), uw arts of apotheker of neem contact op met de afdeling spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis en neem uw geneesmiddel mee. U kunt slaperig worden en het bewustzijn verliezen. U kunt ook last hebben van misselijkheid, buikpijn, spiertrekkingen, onwillekeurige oogbewegingen, gevoel van flauwvallen, een vertraagde hartslag en verminderde ademhaling en nierfunctie. Probeer niet met de auto te rijden.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u een dosis vergeet in te nemen, maakt u zich dan geen zorgen: neem de volgende dosis op het normale tijdstip in.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

- Zonegran is een geneesmiddel dat bedoeld is om gedurende lange tijd in te nemen. U mag uw dosis alleen verlagen of met uw geneesmiddel stoppen wanneer uw arts u dit opdraagt.
- Wanneer uw arts u adviseert om met de inname van Zonegran te stoppen, zal uw dosis geleidelijk worden verlaagd om het risico van meer aanvallen te verkleinen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zonegran behoort tot een groep geneesmiddelen (sulfonamiden) die ernstige allergische reacties, ernstige huiduitslag en bloedstoornissen kunnen veroorzaken, die in zeer zeldzame gevallen fataal kunnen zijn.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u:

- ademhalingsproblemen, een gezwollen gezicht, lippen of tong, of een ernstige huiduitslag heeft, aangezien deze symptomen erop kunnen wijzen dat u een ernstige allergische reactie heeft.
- tekenen heeft van oververhitting - hoge lichaamstemperatuur maar weinig of niet zweten, snelle hartslag en ademhaling, spierkrampen en verwardheid.
- denkt aan zelfverwonding of zelfdoding. Een klein aantal mensen dat werd behandeld met anti-epileptica zoals Zonegran heeft gedacht aan zelfverwonding of zelfdoding.
- spierpijn of een gevoel van zwakte heeft, aangezien dit een teken kan zijn van abnormale spierafbraak, wat tot nierproblemen kan leiden.
- plotseling pijn in uw rug of buik krijgt, pijn heeft bij het plassen of bloed in uw urine opmerkt, aangezien dit een teken van nierstenen kan zijn.
- tijdens de behandeling met Zonegran problemen met uw gezichtsvermogen krijgt, zoals oogpijn of wazig zien.

Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts wanneer u:

- een onverklaarbare huiduitslag heeft, aangezien deze zich zou kunnen ontwikkelen tot een ernstiger huiduitslag of afschilferende huid.
- zich ongewoon moe of koortsig voelt, keelpijn, gezwollen klieren heeft of merkt dat u sneller blauwe plekken krijgt, aangezien dit kan betekenen dat u een bloedstoornis heeft.
- tekenen van een verhoogd zuurgehalte van het bloed, hoofdpijn, slaperigheid, kortademigheid en verlies van eetlust heeft. Uw arts moet dit mogelijk controleren of behandelen.

Uw arts kan besluiten dat u moet stoppen met het gebruik van Zonegran.

De meest gemelde bijwerkingen van Zonegran zijn mild van aard. Zij treden tijdens de eerste maand van de behandeling op en nemen gewoonlijk af bij voortgezette behandeling. Bij kinderen in de leeftijd van 6 - 17 jaar kwamen de bijwerkingen overeen met de bijwerkingen die hieronder worden beschreven, met de volgende uitzonderingen: longontsteking, uitdroging, verminderd zweten (vaak) en abnormale leverenzymen (soms).

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- agitatie, prikkelbaarheid, verwardheid, depressie

- slechte spiercoördinatie, duizeligheid, geheugenproblemen, slaperigheid, dubbel zien
- verlies van eetlust, verlaagde bloedspiegels van bicarbonaat (een stof die voorkomt dat uw bloed zuur wordt)

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):

- slaapproblemen, vreemde of ongewone gedachten, zich angstig of emotioneel voelen.
- vertraagd denken, concentratieverlies, spraakstoornis, abnormale gewaarwording van de huid (spelden- en naaldenprikken), onvrijwillig beven (tremor), onwillekeurige oogbewegingen.
- nierstenen.
- huiduitslag, jeuk, allergische reacties, koorts, vermoeidheid, griepachtige symptomen, haaruitval.
- ecchymose (een kleine bloedingstorting veroorzaakt door bloed dat lekt uit gebroken bloedvaten in de huid).
- gewichtsverlies, misselijkheid, verstoorde spijsvertering, buikpijn, diarree (dunne ontlasting), verstopping (obstipatie).
- zwelling van voeten en benen.

Soms optredende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen):

- boosheid, agressie, zelfmoordgedachten, zelfmoordpoging
- braken
- galblaasontsteking, galstenen
- urinestenen
- longinfectie/-ontsteking en urineweginfecties.
- lage bloedkaliumspiegels, convulsies/aanvallen.

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 mensen):

- hallucinaties, geheugenverlies, coma, neuroleptische maligne syndroom (niet kunnen bewegen, zweten, koorts, incontinentie), status epilepticus (langdurige of herhaalde aanvallen).
- ademhalingsstoornissen, kortademigheid, longontsteking.
- alvleesklierontsteking (ernstige pijn in buik of rug)
- leverproblemen, nierfalen, verhoogde bloedspiegels van creatinine (een afvalproduct dat uw nieren normaal gezien moeten verwijderen).
- ernstige huiduitslag of afschilferende huid (u kunt zich tegelijkertijd onwel voelen of koorts krijgen).
- abnormale spieraafbraak (u kunt pijn of zwakte in uw spieren voelen), wat tot nierproblemen kan leiden.
- gezwollen klieren, bloedstoornissen (verlaging van het aantal bloedcellen, waardoor infectie waarschijnlijker wordt en waardoor u bleek kunt zien, zich moe en koortsig kunt voelen en sneller blauwe plekken krijgt).
- minder zweten, oververhitting.
- glaucoom, wat een blokkering van vocht in het oog is waardoor de druk verhoogt in het oog. Oogpijn, wazig zien of verminderd gezichtsvermogen kunnen voorkomen en kunnen tekenen van glaucoom zijn.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doordrukverpakking en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de capsules, doordrukverpakking of doos beschadigd zijn of als u zichtbare tekenen van bederf van het geneesmiddel opmerkt. Breng de verpakking terug naar uw apotheker.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is zonisamide.

Zonegran 25 mg harde capsules bevatten 25 mg zonisamide. Zonegran 50 mg harde capsules bevatten 50 mg zonisamide. Zonegran 100 mg harde capsules bevatten 100 mg zonisamide.

- De andere stoffen in dit middel zijn: microkristallijne cellulose, gehydrogeneerde plantaardige olie (van sojabonen) en natriumlaurylsulfaat.
- Het omhulsel van de capsule bevat: gelatine, titaandioxide (E171), schellak, propyleenglycol, kaliumhydroxide, zwart ijzeroxide (E172). Het omhulsel van de capsule van 100 mg bevat bovendien zonnegeel FCF (E110) en allurarood (E129).

Zie rubriek 2 voor belangrijke informatie over de bestanddelen: zonnegeel FCF (E110), allurarood AC (E129) en gehydrogeneerde plantaardige olie (van sojabonen).

Hoe ziet Zonegran eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Zonegran 25 mg harde capsules hebben een witte, ondoorzichtige huls met een witte, ondoorzichtige dop en zijn bedrukt met "ZONEGRAN 25" in het zwart.
- Zonegran 50 mg harde capsules hebben een witte, ondoorzichtige huls met een grijze, ondoorzichtige dop en zijn bedrukt met "ZONEGRAN 50" in het zwart.
- Zonegran 100 mg harde capsules hebben een witte, ondoorzichtige huls met een rode, ondoorzichtige dop en zijn bedrukt met "ZONEGRAN 100" in het zwart.

Zonegran capsules zijn verpakt in doordrukverpakkingen en worden geleverd in dozen met:

- 25 mg: 14, 28, 56 en 84 capsules
- 50 mg: 14, 28, 56 en 84 capsules
- 100 mg: 28, 56, 84, 98 en 196 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Amdipharm Limited
Unit 17, Northwood House,
Northwood Crescent, Northwood,
Dublin 9, D09 V504,
Ierland
e-mail: medicalinformation@advanzpharma.com

Fabrikant

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Duitsland

SKYEPHARMA PRODUCTION S.A.S.

Zone Industrielle Chesnes Ouest,
55 rue du Montmurier,
SAINT QUENTIN FALLAVIER,
38070, FRANKRIJK

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Amdipharm Limited
Tél/Tel: +32 (0)28 088 620

България

Amdipharm Limited
Тел.: +44 (0) 208 588 9131

Česká republika

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Danmark

Amdipharm Limited
Tlf: +44 (0) 208 588 9131

Deutschland

Amdipharm Limited
Tel: +49 (0) 800 1840 212

Eesti

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Ελλάδα

Amdipharm Limited
Τηλ: +44 (0) 208 588 9131

España

Advanz Pharma Spain S.L.U.
Tel: +34 900 834 889

France

CENTRE SPECIALITES
PHARMACEUTIQUES
Tél: 01.47.04.80.46

Hrvatska

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Ireland

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Ísland

Amdipharm Limited
Sími: +44 (0) 208 588 9131

Italia

Amdipharm Limited
Tel: +39 02 600 630 37

Lietuva

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Luxembourg/Luxemburg

Amdipharm Limited
Tél/Tel: +44 (0) 208 588 9131

Magyarország

Amdipharm Limited.
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Malta

Amdipharm Limited
+44 (0) 208 588 9131

Nederland

Amdipharm Limited.
Tel: +31 (0) 208 08 3206

Norge

Amdipharm Limited
Tlf: +44 (0) 208 588 9131

Österreich

Amdipharm Limited
Tel: +43 (0) 800 298 022

Polska

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Portugal

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

România

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Slovenija

Amdipharm Limited
Tel: +44 (0) 208 588 9131

Slovenská republika

Amdipharm Limited
Tel.: +44 (0) 208 588 9131

Suomi/Finland

Amdipharm Limited
Puh/Tel: +44 (0) 208 588 9131

Κύπρος

Amdipharm Limited

Τηλ: +44 (0) 208 588 9131

Latvija

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Sverige

Amdipharm Limited

Tel: +46 (0)8 408 38 440

United Kingdom (Northern Ireland)

Amdipharm Limited

Tel: +44 (0) 208 588 9131

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.