

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zonisamide Mylan 25 mg, harde capsules

Elke capsule bevat 25 mg zonisamide.

Zonisamide Mylan 50 mg, harde capsules

Elke capsule bevat 50 mg zonisamide.

Zonisamide Mylan 100 mg, harde capsules

Elke capsule bevat 100 mg zonisamide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Zonisamide Mylan 25 mg, harde capsules

Een witte ondoorzichtige romp en een witte ondoorzichtige kap, gemarkeerd met 'Z 25' in het zwart, met daarin wit/bijna wit poeder. Elke harde capsule is ongeveer 14,4 mm in lengte.

Zonisamide Mylan 50 mg, harde capsules

Een witte ondoorzichtige romp en een witte ondoorzichtige kap, gemarkeerd met 'Z 50' in het rood, met daarin wit/bijna wit poeder. Elke harde capsule is ongeveer 15,8 mm in lengte.

Zonisamide Mylan 100 mg, harde capsules

Een witte ondoorzichtige romp en een witte ondoorzichtige kap, gemarkeerd met 'Z 100' in het zwart, met daarin wit/bijna wit poeder. Elke harde capsule is ongeveer 19,3 mm in lengte.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zonisamide Mylan is geïndiceerd als:

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering - volwassenen

Doseringsescalatie en onderhoud

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

Staken van de behandeling

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

Tabel 1. Volwassenen – aanbevolen doseringsescalatie en onderhoudsregime

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

Algemene doseringsaanbevelingen voor Zonisamide Mylan bij speciale patiëntpopulaties

Pediatrie patiënten (6 jaar en ouder)

Doseringsescalatie en onderhoud

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

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

Tabel 2. Pediatrische patiënten (met de leeftijd van 6 jaar en ouder) – aanbevolen doseringescalatie en onderhoudsregime

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

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

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

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

Staken van de behandeling

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

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

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

N.B.:

* Alle doses zijn eenmaal daags.

Ouderen

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

Nierfunctiestoornis

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

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

Leverfunctiestoornis

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

Wijze van toediening

Harde capsules Zonisamide Mylan zijn bestemd voor oraal gebruik.

Effect van voedsel

Zonisamide Mylan 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.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Onverklaarbare huiduitslag

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

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

Aanvallen bij staken van de behandeling

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

Reacties op sulfonamide

Zonisamide is een benzisoxazolderivaat, dat een sulfonamidegroep bevat. Ernstige bijwerkingen op immuunbasis die in verband worden gebracht met geneesmiddelen die een sulfonamidegroep bevatten zijn onder meer huiduitslag, allergische reactie en aanzienlijke hematologische stoornissen, waaronder aplastische anemie, dat in zeer zeldzame gevallen fataal kan zijn. 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 volwassenen en pediatrische patiënten die zonisamide krijgen. Symptomen bestaan uit acuut optreden van minder scherp zien en/ of oogpijn. Oogheelkundige bevindingen kunnen bestaan uit myopie, ondiepe voorste oogkamer en oculaire hyperemie (roodheid) en verhoogde intra-oculaire 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 intra-oculaire druk te verlagen. Verhoogde intra-oculaire druk met om het even welke etiologie die niet wordt behandeld, kan ernstige gevolgen hebben, waaronder definitief verlies van het gezichtsvermogen. Voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten met een voorgeschiedenis van oogaandoeningen met zonisamide worden behandeld.

Suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag

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

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

Nierstenen

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

Metabole acidose

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

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

Wanneer wordt besloten patiënten te laten doorgaan met zonisamide 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 zonisamide, daar er onvoldoende informatie is om een farmacodynamische interactie uit te sluiten (zie ook rubriek 4.4 Pediatriche patiënten zie rubriek 4.5).

Hitteberoerte

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

Pancreatitis

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

Rabdomyolyse

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

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten adequate anticonceptie toepassen tijdens de behandeling met zonisamide en gedurende één maand na het stoppen (zie rubriek 4.6). Zonisamide mag niet worden gebruikt door vruchtbare vrouwen die geen effectieve anticonceptie gebruiken, tenzij absoluut noodzakelijk en alleen als het potentiële voordeel opweegt tegen het risico voor de foetus. Voor de start van de behandeling moeten vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen krijgen door een specialist worden geïnformeerd over de mogelijke effecten van zonisamide op de foetus, en moet het risico in verhouding tot de voordelen met hen besproken worden. 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. Artsen die patiënten behandelen met zonisamide moeten erop toezien dat hun patiënten doordrongen zijn van de noodzaak dat passende anticonceptie wordt gebruikt en moeten een klinisch beoordeling toepassen bij het bepalen of orale anticonceptiva (OC's), of de doses van de OC-componenten, adequaat zijn op basis van de klinische situatie van de individuele patiënt.

Lichaamsgewicht

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

Pediatrische patiënten

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

Hitteberoerte en uitdroging

Preventie van oververhitting en uitdroging bij kinderen

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

Wanneer een kind zonisamide neemt:

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

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

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

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

Gevallen van verminderd transpireren en verhoogde lichaamstemperatuur zijn voornamelijk bij pediatriche patiënten gemeld. In sommige gevallen werd hitteberoerte gediagnosticeerd. Hitteberoerte waarvoor behandeling in het ziekenhuis nodig was en die de dood tot gevolg had is gerapporteerd. De meeste meldingen deden zich voor tijdens perioden met warm weer. Artsen dienen met patiënten en hun verzorgers de mogelijke ernst van hitteberoerte, situaties waarin zij zich kunnen voordoen, evenals stappen die genomen moeten worden bij klachten of symptomen, te bespreken. Patiënten of hun verzorgers moeten worden gewaarschuwd ervoor te zorgen hun vochtopname op peil te houden en blootstelling aan excessieve temperaturen en inspannende lichaamsbeweging te vermijden, afhankelijk van de conditie van de patiënt. Voorschrijvende artsen dienen de aandacht van pediatriche patiënten en hun ouder/verzorgers te vestigen op het gegeven advies in de bijsluiter met betrekking tot het voorkomen van hitteberoerte en oververhitting bij kinderen. In het geval van klachten of symptomen van dehydratie, oligohydrose of verhoogde lichaamstemperatuur dient stoppen met zonisamide te worden overwogen.

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

Lichaamsgewicht

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

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

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

Metabole acidose

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

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

Nierstenen

Nierstenen hebben zich voorgedaan bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.4 Nierstenen voor de volledige waarschuwing). Sommige patiënten, met name die patiënten met een predispositie tot nefrolithiase, kunnen een verhoogd risico hebben op niersteenvorming en bijbehorende klachten en symptomen zoals nierkoliek, nierpijn of pijn in de zij. Nefrolithiase kan leiden tot chronische nierbeschadiging. Risicofactoren voor nefrolithiase omvatten eerdere steenvorming, een familiegeschiedenis van nefrolithiase en hypercalciurie. Geen van deze risicofactoren kunnen betrouwbaar steenvorming tijdens behandeling met zonisamide voorspellen.

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

Leverfunctiestoornis

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

Cognitie

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van zonisamide op cytochroom P450-enzymen

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

Potentieel voor zonisamide om andere geneesmiddelen te beïnvloeden

Anti-epileptica

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

Orale anticonceptiva

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

Koolzuuranhydraseremmers

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

Zonisamide 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 farmacokinetica van middelen die P-gp-substraten zijn beïnvloedt. Men dient voorzichtig te zijn bij het starten of stoppen met behandeling met zonisamide of het veranderen van de dosis zonisamide bij patiënten die ook geneesmiddelen gebruiken die P-gp-substraten zijn (bijv. digoxine, kinidine).

Mogelijke geneesmiddelinteracties die invloed hebben op zonisamide

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

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

- Enzyminductie: Blootstelling aan zonisamide is lager bij epileptische patiënten die CYP3A4-inductors zoals fenytoïne, carbamazepine en fenobarbital ontvangen. Deze effecten zullen waarschijnlijk niet van klinische significantie zijn wanneer zonisamide wordt toegevoegd aan bestaande therapie. Veranderingen in zonisamideconcentraties kunnen zich voordoen wanneer gelijktijdig CYP3A4-

inducerende anti-epileptica of andere geneesmiddelen worden gestaakt, de dosis wordt aangepast of geïntroduceerd en instelling van de zonisamide dosis kan nodig zijn. Rifampicine is een potente CYP3A4-inductor. Wanneer gelijktijdige toediening noodzakelijk is, dient de patiënt nauwlettend gecontroleerd te worden en dient de dosis van zonisamide en andere CYP3A4-substraten naar behoefte bijgesteld te worden.

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

Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen adequate anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met zonisamide, en gedurende een maand na het stoppen van de behandeling.

Zonisamide mag niet worden gebruikt door vruchtbare vrouwen die geen effectieve anticonceptie gebruiken, tenzij absoluut noodzakelijk en alleen als het potentiële voordeel opweegt tegen het risico voor de foetus. Vrouwen die zwanger kunnen worden en die met zonisamide worden behandeld, moeten door een medisch specialist worden geïnformeerd. Vrouwen die 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.

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

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van zonisamide bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

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

Zonisamide dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk en alleen wanneer het mogelijke voordeel het risico voor de foetus rechtvaardigt. Wanneer zonisamide tijdens de

zwangerschap wordt voorgeschreven, moeten patienten volledig worden geïnformeerd over de mogelijke schade voor de foetus; de minimaal effectieve dosis wordt aanbevolen samen met zorgvuldige controle .

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de effecten van zonisamide op de menselijke vruchtbaarheid. Studies bij dieren hebben veranderingen in vruchtbaarheid parameters aangetoond.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

De meest voorkomende bijwerkingen in gecontroleerde adjuvante-therapie-onderzoeken waren slaperigheid, duizeligheid en anorexia. De vaakst voorkomende bijwerkingen in een gerandomiseerde, gecontroleerde monotherapie-trial waarin zonisamide werd vergeleken met carbamazepine met verlengde afgifte waren verlaagd bicarbonaat, verminderde eetlust en gewichtsafname. De incidentie van duidelijk abnormaal laag 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

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

Zeer vaak	$\geq 1/10$
vaak	$\geq 1/100, < 1/10$
soms	$\geq 1/1000, < 1/100$

zelden $\geq 1/10.000, < 1/1000$
 zeer zelden $< 1/10.000$)
 niet bekend op basis van de beschikbare gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld

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

Systeem Orgaan Klasse (MedDRA terminologie)	Ze er vaak	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen			Longontsteking Infectie van urinekanaal	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Ecchymose		Agranulocytose Aplastische anemie Leukocytose Leukopenie Lymfadenopathie Pancytopenie, Trombocytopenie
Immuunsysteem aandoeningen		Overgevoeligheid		Geneesmiddelgeïnduceerde overgevoeligheidssyndroom (DIHS) Geneesmiddel-exantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia		Hypokaliëmie	Metabole acidose Renale tubulaire acidose
Psychische stoornissen	Agitatie Prikkelbaarheid Verwarde toestand Depressie	Emotionele instabiliteit Angst Slapeloosheid Psychotische stoornis	Woede Agressie Suïcide -ideatie Zelfmoordpoging	Hallucinatie
Zenuwstelselaandoeningen	Ataxie Duizeligheid Geheugenzwakte Slaperigheid	Bradyfrenie Aandachtsstoornis Nystamus Paresthesie Spraakstoornis Tremor	Convulsie	Geheugenverlies Coma Grand mal aanval Myasthenisch syndroom Neuroleptisch maligne syndroom Status epilepticus
Oogaandoeningen	Diplopie			Geslotenkamerhoekglaucom Oogpijn Myopie Gezichtsvermogen wazig Scherpzien gereduceerd

Systeem Orgaan Klasse (MedDRA terminologie)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Ademhalingsstelsel, borstkas-, en mediastinum-aandoeningen				Dyspneu Aspiratiepneumonie Ademhalingsstoornis Overgevoeligheids-pneumonitis
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Buikpijn Constipatie Diarree Dyspepsie Misselijkheid	Braken	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen			Cholecystitis Cholelithiasis	Hepatocellulaire beschadiging
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Huiduitslag Pruritus Alopecia		Anhidrose Erythema multiforme Stevens-Johnson syndroom Toxische epidermale necrolyse
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				Rhabdomyolysis
Nier- en urineweg-aandoeningen		Nefrolithiase	Urinsteinen	Hydronefrose Nierfalen Urine afwijking
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid Griepachtige ziekte Pyrexie Perifeer oedeem		
Onderzoeken	Verlaagd bicarbonaat	gewichtsverlies		Creatinefosfokinase in bloed verhoogd Bloedcreatinine verhoogd Bloedureum verhoogd Leverfunctie testen abnormaal
Letsel, intoxicaties en verrichtingen-complicaties				warmtesteek

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

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

Systeem Orgaan Klasse (MedDRA terminologie†)	Zeer vaak	Vaak	soms
Infecties en parasitaire aandoeningen			Urineweginfectie Longontsteking
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Leukopenie Trombocytopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust	Hypokaliëmie
Psychische stoornissen		Agitatie Depressie Slapeloosheid Stemmingswisselingen Angst	Verwarde toestand Acute psychose Agressie Suïcidale ideatie Hallucinatie
Zenuwstelsel aandoeningen		Ataxie Duizeligheid Geheugenzwakte Somnolentie Bradyfrenie Aandachtsstoornis Paresthesie	Nystagmus Sprakstoornis Tremor Convulsie
Oogaandoeningen		Diplopie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Ademhalingsstoornis
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Obstipatie Diarree Dyspepsie Misselijkheid Braken	Buikpijn
Lever- en galaandoeningen			Acute cholecystitis
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag	Pruritus Ecchymose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		Vermoeidheid Pyrexie Prikkelbaarheid	
Onderzoeken	Verlaagd bicarbonaat	Gewichtsverlies Creatinofosfokinase in bloed verhoogd Alanineaminotransferase verhoogd Aspartaataminotransferase verhoogd	Urineanalyse abnormaal

† MedDRA versie 13.1

Aanvullende informatie over speciale populaties

Ouderen

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

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

Pediatrische patiënten

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

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

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

Symptomen

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

Behandeling

Er zijn geen specifieke antidota voor overdosering met zonisamide beschikbaar. Na een vermoedelijk recente overdosis, kan het ledigen van de maag door middel van maaglavage of door het induceren van emesis worden geïndiceerd met de gebruikelijke voorzorgen ter bescherming van de luchtwegen.

Algemene ondersteunende zorg is geïndiceerd, inclusief frequent controleren van vitale functies en nauwlettende controle. Zonisamide heeft een lange eliminatiehalfwaardetijd zodat de effecten persistent kunnen zijn. Hoewel het niet officieel is onderzocht voor de behandeling van overdosis, reduceerde hemodialyse plasmaconcentraties van zonisamide bij een patiënt met verminderde nierfunctie en kan worden gezien als behandeling van overdosis indien klinisch geïndiceerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Monotherapie bij partiële aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie

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

gingen nog eens 26 weken door op deze dosis. De voornaamste resultaten van dit onderzoek worden weergegeven in deze tabel:

Tabel 6 Werkzaamheidsresultaten voor Monotherapie-onderzoek 310

	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 baseline periode	71.7%	75.7%	-4.0%	-11.7% ; 3.7%
> 4 aanvallen gedurende 3 maanden baseline periode	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 baseline periode	57.4%	64.7%	-7.2%	-15.7% ; 1.3%
> 4 aanvallen gedurende 3 maanden baseline periode	44.1%	48.9%	-4.8%	-26.9% ; 17.4%
Aanval Sub-type (6 maanden vrij van aanval-PP populatie)				
Alle partieel	76.4%	86.0%	-9.6%	-19.2% ; 0.0%
Enkelvoudig partieel	72.3%	75.0%	-2.7%	-20.0% ; 14.7%
Complex partieel	76.9%	93.0%	-16.1%	-26.3% ; -5.9%
Alle gegeneraliseerd tonische-klonisch	78.9%	81.6%	-2.8	-11.5% ; 6.0%
Secundair tonisch-klonisch	77.4%	80.0%	-2.6%	-12.4% ; 7.1%
Gegeneraliseerd tonisch-klonisch	85.7%	92.0%	-6.3%	-23.1% ; 10.5%

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

*Primair eindpunt

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

Bij volwassenen is de werkzaamheid van zonisamide aangetoond in 4 dubbelblinde placebo-gecontroleerde onderzoeken van periodes van maximaal 24 weken met een- of tweemaal daagse dosering.

Deze onderzoeken tonen aan dat de mediane vermindering in partiële aanvalfrequentie is gerelateerd aan de dosis zonisamide met blijvende werkzaamheid in doses van 300-500 mg per dag.

Pediatrische patiënten

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

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

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

Lineariteit/non-lineariteit

Blootstelling aan Zonisamide neemt in de loop van de tijd toe tot na ongeveer 8 weken steady-state is bereikt. Bij vergelijking van hetzelfde dosisniveau schijnen proefpersonen met een hoger totaal lichaamsgewicht lagere steady-state serumconcentraties te hebben, maar dit effect schijnt relatief bescheiden te zijn. Leeftijd (≥ 12 jaar) en geslacht hebben tijdens steady-state dosering na aanpassing op effecten van lichaamsgewicht geen schijnbaar effect op blootstelling aan zonisamide van epileptische patiënten. Dosisaanpassing met een van de AED's (anti-epileptica) inclusief CYP3A4-inductoren is niet nodig.

Farmacokinetische-farmacodynamische relatie

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

Speciale patiëntengroepen

Nierfunctiestoornis

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

Leverfunctiestoornis

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

Ouderen

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

Kinderen en adolescenten (5-18 jaar)

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Zonisamide was niet genotoxisch en heeft geen carcinogeen potentieel.

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

In een herhaalde orale doseringsstudie op toxiciteit bij jonge ratten, bij blootstellingsniveaus gelijk aan die bij pediatrie patiënten bij maximale aanbevolen doses werden afnames in lichaamsgewicht en veranderingen in nier histopathologie en klinische pathologische parameters en gedragsveranderingen gevonden. Veranderingen in nierhistopathologie en klinische pathologische parameters werden beschouwd gerelateerd te zijn aan carbonaatanhydrase remming van zonisamide. De effecten van deze dosis niveaus zijn reversibel tijdens de herstelperiode. Bij hogere dosis niveaus (2-3 keer systemische blootstelling vergeleken met therapeutische blootstelling) werden de nierhistopathologische effecten erger en slechts gedeeltelijk reversibel. De meeste bijwerkingen waargenomen bij jonge ratten waren gelijk aan die gezien in de herhaalde dosis toxiciteitsstudies van zonisamide bij volwassen ratten, maar nier tubulaire hyaline druppeltjes en transitionele hyperplasie werden waargenomen bij enkel de jongen ratten. Bij deze hogere dosis niveaus toonden de jonge ratten een vermindering in groei, leren en ontwikkelingsparameters. Deze effecten werden beschouwd gerelateerd te zijn aan het verminderde lichaamsgewicht en overdreven farmacologische effecten van zonisamide bij de maximum getolereerde dosis.

Bij ratten zijn verminderde aantallen corpora lutea en implantatieplaatsen waargenomen bij blootstellingsniveaus gelijk aan de maximale therapeutische dosis bij mensen; onregelmatige oestrogene cycli en verminderd aantal van levende foetussen zijn waargenomen bij blootstellingsniveaus die drie keer hoger waren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zonisamide Mylan 25 mg en 100 mg harde capsules

Inhoud van capsule:

Microkristallijne cellulose
Natriumlaurylsulfaat
Gehydrogeneerde plantaardige olie

Omhulsels van capsules:

Titaandioxide (E171)
Gelatine

Inkt

Schellak
IJzeroxide zwart (E172)
Kaliumhydroxide

Zonisamide Mylan 50 mg harde capsules

Inhoud van capsule:

Microkristallijne cellulose

Natriumlaurylsulfaat
Gehydrogeneerde plantaardige olie

Omhulsels van capsules:

Titaandioxide (E171)
Gelatine

Inkt

Schellak
IJzeroxide rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Zonisamide Mylan 25 mg en 50 mg harde capsules

PVC/PVdC/aluminiumblisterverpakkingen in doosjes van 14, 28 en 56 capsules.
Geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen (PVC/PVdC/aluminium) in doosjes van 14 x 1 capsules.

Zonisamide Mylan 100 mg harde capsules

PVC/PVdC/aluminiumblisterverpakkingen in doosjes van 28, 56, 98 en 196 capsules.
Geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen (PVC/PVdC/aluminium) in doosjes van 56 x 1 capsules.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

Zonisamide Mylan 25 mg, harde capsules

EU/1/16/1093/001
EU/1/16/1093/002
EU/1/16/1093/003
EU/1/16/1093/004

Zonisamide Mylan 50 mg, harde capsules

EU/1/16/1093/005
EU/1/16/1093/006
EU/1/16/1093/007
EU/1/16/1093/008

Zonisamide Mylan 100 mg, harde capsules

EU/1/16/1093/009
EU/1/16/1093/010
EU/1/16/1093/011
EU/1/16/1093/012
EU/1/16/1093/013

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 maart 2016
Datum van laatste verlenging: 01 december 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) 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(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

J. Uriach y Compañía, S.A.
Av. Camí Reial, 51-57
ES-08184 – Palau-solità i Plegamans
Barcelona
Spanje

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 VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (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 noodzakelijke 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 de 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. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOSJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zonisamide Mylan25 mg, harde capsules
zonisamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke harde capsule bevat 25 mg zonisamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsules

Blisterverpakkingen:

14 harde capsules

28 harde capsules

56 harde capsules

Eenheidsdosis blisterverpakkingen:

14 x 1 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiters.
Oraal gebruik.

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 WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN 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**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/16/1093/001
EU/1/16/1093/002
EU/1/16/1093/003
EU/1/16/1093/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Zonisamide Mylan 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

Zonisamide Mylan 25 mg, harde capsules
zonisamide

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOSJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zonisamide Mylan 50 mg, harde capsules
zonisamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke harde capsule bevat 50 mg zonisamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsules

Blisterverpakkingen:

14 harde capsules

28 harde capsules

56 harde capsules

Eenheidsdosis blisterverpakkingen:

14 x 1 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

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 WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN 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**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/16/1093/005
EU/1/16/1093/006
EU/1/16/1093/007
EU/1/16/1093/008

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Zonisamide Mylan 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

Zonisamide Mylan 50 mg, harde capsules
zonisamide

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOSJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zonisamide Mylan 100 mg, harde capsules
zonisamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke harde capsule bevat 100 mg zonisamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsules

Blisterverpakkingen:

28 harde capsules

56 harde capsules

98 harde capsules

196 harde capsules

Eenheidsdosis blisterverpakkingen:

56 x 1 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN 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**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/16/1093/009
EU/1/16/1093/010
EU/1/16/1093/011
EU/1/16/1093/012
EU/1/16/1093/013

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Zonisamide Mylan 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

Zonisamide Mylan 100 mg, harde capsules
zonisamide

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Zonisamide Mylan25 mg harde capsules
Zonisamide Mylan50 mg harde capsules
Zonisamide Mylan100 mg harde capsules
zonisamide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken 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 Zonisamide Mylan en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zonisamide Mylan en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Zonisamide Mylan bevat het werkzame stof zonisamide en wordt gebruikt als een anti-epileptisch geneesmiddel.

Zonisamide Mylan 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).

Zonisamide Mylan kan worden gebruikt:

- Op zichzelf voor het behandelen van aanvallen bij volwassenen;
- Met andere anti-epileptische geneesmiddelen voor het behandelen van aanvallen bij volwassenen, jongeren en kinderen van 6 jaar en ouder.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één 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.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Zonisamide Mylan 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).

Een klein aantal van de patiënten die behandeld worden met anti-epileptische middelen zoals zonisamide heeft gedachten gehad om zichzelf te beschadigen of over zelfmoord. Wanneer u op enig moment deze gedachten heeft, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Tijdens de behandeling met Zonisamide Mylan treden ernstige vormen van huiduitslag op, waaronder gevallen van het syndroom van Stevens-Johnson.

Het gebruik van Zonisamide Mylan 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 uw kind dit middel inneemt als:

- uw kind jonger is dan 12 jaar, omdat het een groter risico loopt op verminderd zweten, hitteberoerte, longontsteking en lever problemen. Als uw kind jonger is dan 6 jaar, wordt Zonisamide Mylan afgeraden.
- u tot de categorie ouderen behoort, daar uw dosis Zonisamide Mylan mogelijk aangepast moet worden en het meer voor de hand ligt dat u een allergische reactie, ernstige huiduitslag, zwelling van de voeten en benen, en jeuk ontwikkelt bij het gebruik van Zonisamide Mylan (zie rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen).
- u lijdt aan leverproblemen, daar uw dosis Zonisamide Mylan mogelijk aangepast moet worden.
- u oogproblemen heeft, zoals glaucoom.
- u lijdt aan nierproblemen, daar uw dosis Zonisamide Mylan mogelijk aangepast moet worden.
- u eerder hebt geleden aan nierstenen, daar u een verhoogd risico kunt hebben dat u meer nierstenen ontwikkelt. **Verminder het risico van nierstenen door voldoende water te drinken.**
- u woont op een plaats of met vakantie bent op een plaats waar de temperatuur hoog is. Zonisamide Mylan kan er de oorzaak van zijn 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 daar Zonisamide Mylan ervoor kan zorgen dat u nog meer afvalt. Informeer uw arts daar dit mogelijk gecontroleerd moet worden.
- zwanger bent of zwanger zou kunnen worden (zie rubriek 'Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid' voor meer informatie.

Wanneer een van deze punten betrekking op u heeft, informeer dan uw arts alvorens u Zonisamide Mylan inneemt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Neem contact op met uw arts over de volgende risico's:

Preventie van oververhitting en uitdroging bij kinderen

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

Wanneer uw kind Zonisamide Mylan neemt:

- Zorg dat uw kind koel blijft, met name bij zeer warm weer
- Uw kind moet inspannende lichaamsbeweging vermijden, met name 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 de hulp van een arts 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. Zonisamide Mylan wordt afgeraden voor kinderen met een laag gewicht of die weinig eetlust hebben en dient voorzichtig te worden gebruikt bij kinderen die minder wegen dan 20 kg.

• Hogere zuurspiegel in 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 zou kunnen 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 Zonisamide Mylan nog andere geneesmiddelen, of 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 zonder recept te verkrijgen zijn.

- Men dient bij volwassenen voorzichtig te zijn met het innemen van Zonisamide Mylan samen met geneesmiddelen die nierstenen kunnen veroorzaken, zoals topiramaat of acetazolamide. Deze combinatie wordt afgeraden bij kinderen.
- Zonisamide Mylan zou uw bloedspiegels van geneesmiddelen als digoxine en kinidine kunnen verhogen en daarom kan een verlaging van hun dosis mogelijk nodig zijn.
- Andere geneesmiddelen zoals fenytoïne, carbamazepine, fenobarbiton en rifampicine kunnen uw bloedspiegels van Zonisamide Mylan verlagen, waarvoor een aanpassing van uw dosis Zonisamide Mylan mogelijk nodig is.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Zonisamide kan met en zonder voedsel worden ingenomen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Wanneer u een vrouw bent die kinderen kan krijgen, dient u adequate anticonceptie te gebruiken tijdens het innemen en gedurende een maand na het stoppen met Zonisamide Mylan.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan onmiddellijk contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. U moet uw behandeling niet beëindigen zonder overleg met uw arts.

U mag Zonisamide Mylan alleen tijdens uw zwangerschap gebruiken wanneer uw arts dat zegt. Onderzoek heeft een verhoogd risico van geboortefwijkingen aangetoond bij kinderen van vrouwen die anti-epileptica gebruiken. 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 voordelen van het gebruik van zonisamide voor epilepsie tijdens de zwangerschap.

Geef geen borstvoeding tijdens het gebruik van of gedurende één maand na het stoppen met Zonisamide Mylan.

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

Dit middel kan uw concentratie en uw vermogen te reageren of in te grijpen beïnvloeden, en u slaperig maken, vooral aan het begin van uw behandeling of nadat uw dosis is verhoogd. Wees vooral voorzichtig tijdens het autorijden of het bedienen van machines wanneer Zonisamide Mylan u op deze wijze beïnvloedt.

Zonisamide Mylan bevat natrium

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

3. Hoe gebruikt u dit middel?

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

De aanbevolen dosis voor volwassenen:

Wanneer u alleen Zonisamide inneemt:

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

Wanneer u Zonisamide Mylan 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 worden verhoogd met maximaal 100 mg 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, tot de categorie ouderen behoort of lijdt aan nier- of leverproblemen.

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 die eenmaal daags wordt ingenomen.
- Deze kan worden verhoogd met 1 mg per kg lichaamsgewicht 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 te nemen en vervolgens de dagelijkse dosis met 25 mg aan het begin van elke week te verhogen tot een dagelijkse dosis tussen de 150 tot 200 mg wordt bereikt.

Wanneer u de indruk heeft dat de werking van Zonisamide Mylan te sterk of te zwak is, licht dan uw arts of apotheker in.

- Zonisamide Mylan-capsules moeten heel met water worden ingenomen.

- Niet kauwen op de capsules.
- Zonisamide Mylan kan één- of tweemaal daags worden ingenomen op de door uw arts aangegeven manier.
- Wanneer u Zonisamide Mylan tweemaal daags inneemt, dient u de helft van de dosis 's ochtends en de andere helft 's avonds in te nemen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Wanneer u meer van Zonisamide Mylan ingenomen kunt hebben dan u zou mogen, vertel dit dan onmiddellijk aan een verzorger (familielid of vriend), uw arts of apotheker of neem contact op met de ziekenhuisafdeling spoedeisende hulp bij u in de buurt en breng uw geneesmiddel mee. U kunt slaperig worden en het bewustzijn verliezen. U kunt ook misselijk zijn, maagpijn hebben, spiertrekkingen, oogbeweging hebben, duizelig zijn, een trage hartslag en verminderde ademhaling en nierfunctie hebben. Probeer niet 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 in op de normale tijd.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

- Zonisamide Mylan is bedoeld om ingenomen te worden als geneesmiddel voor lange tijd. Uw dosis alleen verlagen of stoppen met uw geneesmiddel wanneer uw arts u dit zegt.
- Wanneer uw arts u adviseert te stoppen met het innemen van Zonisamide Mylan zal uw dosis geleidelijk worden verlaagd om het risico van meer aanvallen te voorkomen.

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.

Zonisamide Mylan behoort tot de groep geneesmiddelen (sulfonamiden) die ernstige allergische reacties, ernstige huiduitslag en bloedstroomissen kunnen veroorzaken, die in zeer zeldzame gevallen fataal kunnen zijn.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts wanneer u:

- ademhalingsproblemen, een gezwollen gezicht, lippen of tong, of een ernstige huiduitslag hebt omdat deze symptomen erop kunnen wijzen dat u een ernstige allergische reactie hebt.
- tekenen hebt 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 Zonisamide Mylan heeft gedacht aan zelfverwonding of zelfdoding.
- spierpijn hebt of zich zwak voelt, omdat dit een teken kan zijn van abnormale spieraafbraak, wat kan leiden tot nierproblemen.
- plotseling pijn in uw rug of maag krijgt, pijn heeft bij het urineren (plassen) of bloed opmerkt in uw urine, daar dit een teken kan zijn van nierstenen.
- tijdens de behandeling met zonisamide problemen met uw gezichtsvermogen krijgt, zoals oogpijn of wazig zien.

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

- een onverklaarbare huiduitslag hebt, daar deze zich zou kunnen ontwikkelen tot een ernstiger huiduitslag of afschilferende huid.
- ongewoon moe of koortsig bent, keelpijn, gezwollen klieren hebt of merkt dat u sneller bloeduitstortingen krijgt, daar dit kan betekenen dat u een bloedstoornis hebt.
- tekenen van een verhoogde zuurspiegel in het bloed, hoofdpijn, slaperigheid, kortademigheid en verlies van eetlust hebt. Uw arts moet dit mogelijk controleren of behandelen.

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

De meest gemelde bijwerkingen van Zonisamide Mylan zijn mild van aard. Zij treden tijdens de eerste maand van de behandeling op en nemen gewoonlijk af bij voortgezette behandeling. Bij kinderen van 6 – 17 jaar oud kwamen de bijwerkingen overeen met die, die hieronder werden beschreven met de volgende uitzonderingen: longontsteking, uitdroging, verminderde transpiratie (vaak), abnormale leverenzymen (soms), middenoorinfectie, zere keel, bijholte- en borstontsteking, hoest, bloedneuzen, loopneus, buikpijn, braken, huiduitslag, eczeem en koorts.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- agitatie, prikkelbaarheid, verwardheid, depressie
- slechte spiercoördinatie, duizeligheid, slecht geheugen, slaperigheid, dubbel zien
- verlies van eetlust, verlaagde bloedspiegels van bicarbonaat (een stof die voorkomt dat uw bloed zuur wordt)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- slaapproblemen, vreemde of ongebruikelijke gedachten, gevoel van angst of emotioneel zijn
- vertraagd denken, verlies van concentratie, spraakafwijkingen, abnormale huidsensatie (tintelingen), tremor (trillen/schudden), onwillekeurige oogbewegingen.
- nierstenen.
- huiduitslag, jeuk, allergische reacties, koorts, vermoeidheid, griepachtige symptomen, haaruitval.
- ecchymose (een kleine bloeduitstorting veroorzaakt door bloed dat lekt uit gebroken bloedvaten in de huid).
- gewichtsverlies, misselijkheid, spijsverteringsstoornis, maagpijn, diarree (dunne ontlasting), verstopping.
- zwelling van de voeten en benen.
- braken.
- Stemningswisselingen.
- Verhoogde creatinine spiegels in het bloed (een afvalproduct dat door uw nier normaal wordt verwijderd).
- Verhoogde leverenzymen in het bloed.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- boosheid, agressie, zelfmoordgedachten, zelfmoordpoging
- galblaasontsteking, galstenen
- urinestenen
- longinfectie / -ontsteking en urineweginfecties.
- lage bloedkaliumspiegels, convulsies (aanval van bewusteloosheid met spiertrekkingen).
- Ademhalingsstoornissen.
- Dingen zien, horen of voelen die er niet zijn (hallucinaties).
- Afwijkende urinetesten.

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

- geheugenverlies, coma, neuroleptische maligne syndroom (niet kunnen bewegen, zweten, koorts, incontinentie), status epilepticus (langdurige of herhaalde epileptische aanvallen).
- kortademigheid, longontsteking.
- alvleesklierontsteking (gaat gepaard met ernstige pijn in de maag of rug)
- leverproblemen, nierfalen.
- ernstige uitslag of afschilferende huid (u kunt zich tegelijkertijd onwel voelen of koorts krijgen).
- abnormale spierafbraak (u kunt pijn of zwakte in uw spieren voelen) die kan leiden tot nierproblemen.
- gezwollen klieren, bloedstoornissen (verlaging van het aantal bloedcellen, waardoor infectie waarschijnlijker wordt en waardoor u bleek kunt zien, zich moe of koortsig kunt voelen en u sneller een bloeding krijgt).
- minder zweten, oververhitting.
- problemen met uw urine.
- Verhoogde creatine fosfokinase- of ureumspiegels in het bloed die gezien kunnen worden in een bloedtest.
- abnormale resultaten van leverfunctietesten.
- glaucoom, wat een blokkering van vocht in het oog is waardoor de druk verhoogt in het oog. Oogpijn, wazig zien of verminder 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 blisterverpakking en de doos na 'EXP'. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities.

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. Zij 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?

Zonisamide 25 mg, harde capsules:

De werkzame stof in dit middel is zonisamide. Elke capsule bevat 25 mg zonisamide.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- inhoud van de capsule: microkristallijne cellulose, gehydrogeneerde plantaardige olie en natriumlaurylsulfaat.
- Omhulling van de capsule: gelatine en titaandioxide (E171)

- Inkt: schellak, ijzeroxidezwart (E172), kaliumhydroxide.

Zonisamide 50 mg, harde capsules:

De werkzame stof in dit middel is zonisamide. Elke capsule bevat 50 mg zonisamide.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- inhoud van de capsule: microkristallijne cellulose, gehydrogeneerde plantaardige olie en natriumlaurylsulfaat.
- Omhulling van de capsule: gelatine en titaandioxide (E171)
- Inkt: schellak en ijzeroxide rood (E172).

Zonisamide 100 mg, harde capsules:

De werkzame stof in dit middel is zonisamide. Elke capsule bevat 100 mg zonisamide.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- inhoud van de capsule: microkristallijne cellulose, gehydrogeneerde plantaardige olie en natriumlaurylsulfaat.
- Omhulling van de capsule: gelatine en titaandioxide (E171)
- Inkt: schellak, ijzeroxide zwart (E172), kaliumhydroxide.

Hoe ziet Zonisamide Mylan eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zonisamide Mylan 25 mg, harde capsules hebben een witte romp en een witte kap, zijn gemarkeerd in zwart met “Z 25”, en bevatten wit/bijna wit poeder.

Zonisamide Mylan 50 mg, harde capsules hebben een witte romp en een witte kap, zijn gemarkeerd in rood met “Z 50”, en bevatten een wit/bijna wit poeder.

Zonisamide Mylan 100 mg, harde capsules hebben een witte romp en een witte kap, zijn gemarkeerd in zwart met “Z 100”, en bevatten wit/bijna wit poeder.

Zonisamide Mylan 25 mg en 50 mg zijn beschikbaar in blisterverpakkingen van 14, 28 en 56 capsules en in geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen van 14 x 1 capsules.

Zonisamide Mylan 100 mg is beschikbaar in blisterverpakkingen van 28, 56, 98 en 196 capsules en in geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen van 56 x 1 capsules.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

Fabrikant

J. Uriach y Compania S.A.
Av Cami Reial 51-57
08184 Palau-Solita i Plegamans – Barcelona
Spanje

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

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: + 359 2 44 55 400

Česká republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

Viatrix OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: + 30 210 0 100 002

España

Viatrix Pharmaceuticals S.L. Tel: + 34 900 102 712

France

Viatrix Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 23 50 599

Ireland

Viatrix Limited
Tel: + 353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: + 354 540 8000

Italia

Viatrix Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Lietuva

Viatrix UAB
Tel: + 370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatrix Austria GmbH
Tel: + 43 1 86390

Polska

Viatrix Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Sverige
Viatis AB
Tel: + 46 0 630 19 00

Latvija
Viatis SIA
Tel: + 371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: + 353 18711600

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

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

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EEA talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.