

CBZ = carbamazepine

CBZ-E = carbamazepine-epoxide

Effect: afname zonisamide

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Ragueneau-Majlessi I. Epilepsy Res 2004;62:1-11 → voor effect andersom, zie B	zonisamide + carbamazepine	zonisamide zonder* vs met carbamazepine: - t _{1/2} zonisamide 60 vs 36.3 h - Cl/F zonisamide 700 vs 976 ml/h * vergelijking met waarden uit literatuur. Regime: zonisamide 200 mg 2dd, carbamazepine 100-1000 mg 2 dd.	2A
Shinoda M. Biol Pharm Bull 1996;19:1090-2 → voor effect andersom, zie B	zonisamide + carbamazepine fenobarbital fenytoïne	C/D-ratio zonisamide: 4.71 zonisamide alleen (n=26) 2.89 zonisamide + carbamazepine (39%) (n=15) 3.33 zonisamide + fenobarbital (29%) (n=8) 2.88 zonisamide + fenytoïne (39%) (n=10) Regime: zonisamide 1.47-17.14 mg/kg/dag in 2 doses, carbamazepine 6.25-20.83 mg/kg/dag, fenobarbital 2.33-6.00 mg/kg/dag, fenytoïne 3.35-11.54 mg/kg/dag; studie met Japanse epileptische patiënten. → GIC: aantal deelnemers staat 2x in artikel, maar getallen komen niet overeen.	3A
Abo J. Epilepsia 1995;36(Suppl 3):S162	zonisamide + carbamazepine	afname C _{min} zonisamide van 35.4 naar 22.2 µg/ml (37%) en afname C _{max} zonisamide van 43.0 naar 28.1 µg/ml (35%) na combinatie met zonisamide. Regime: zonisamide 8.6-13.6 mg/kg/dag in 1 dosis, carbamazepine 12.1-18.1 mg/kg/dag in 2 doses; studie onder 12 kinderen met epilepsie.	0A
Levy RH. J Clin Pharmacol 2004;44:1230-4.	zonisamide + fenytoïne	zonisamide zonder* vs met fenytoïne: - t _{1/2} zonisamide 60 vs 28.3 h - Cl/F zonisamide 700 vs 1291.7 ml/h * vergelijking met waarden uit literatuur. Regime: zonisamide 200 mg 2dd, fenytoïne 100-300 mg 2dd	2A
Schentag JJ. Pharm Res 1987;4 (Suppl): S79	zonisamide + fenobarbital	toename Cl zonisamide met factor 2 bij patiënten ingesteld op fenobarbital in vergelijking met patiënten die alleen zonisamide kregen. Dosering zonisamide 300 mg eenmalig, dosering fenobarbital niet gegeven.	0A

Overig	Stof	Effect
Ojemann LM. Ther Drug Mon 1986;8:293-6	zonisamide + carbamazepine fenytoïne	AUC zonisamide 29% hoger bij combinatie met carbamazepine dan bij combinatie met fenytoïne. Regime: carbamazepine 400-650 mg/dag, fenytoïne 500-1400 mg/dag, zonisamide 400 mg éénmalig toegevoegd; studie met 12 patiënten met epilepsie, 6 op carbamazepine en 6 op fenytoïne. Plasmaconcentraties met/zonder zonisamide niet met elkaar vergeleken.
SPC Zonegran	zonisamide + inductoren	blootstelling aan zonisamide is lager bij combinatie met CYP-P450-inductoren zoals fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital. Deze effecten zijn waarschijnlijk klinisch niet significant na toevoegen zonisamide aan bestaande therapie. Veranderingen in zonisamideconcentraties kunnen zich voordoen bij staken van CYP-inducerende middelen, dosisaanpassing van zonisamide kan nodig zijn. Bij combinatie met rifampicine patiënt controleren en dosis zonisamide naar behoefte bijstellen.

Opmerkingen

Stockley: none of the studies reported any major problems during concurrent use of zonisamide and these other antiepileptic drugs. Zonisamide serum levels are lower with phenobarbital, phenytoin and carbamazepine, and there is the possibility of carbamazepine or phenytoin level changes, so it would be prudent to monitor patients taking any of these combinations.

SPC Tegretol: carbamazepine kan plasmaconcentratie zonisamide veranderen, regelmatige bepaling van bloedspiegels is daarom aan te bevelen.

SPC Rifadin, Diphantoine, fenobarbital, Mysoline, Mycobutin, Tracleer: waarschuwen voor combinatie met middelen die worden omgezet via CYP-P450, maar noemen zonisamide niet specifiek.

PubMed: search op andere inductoren, oa rifampicine: geen relevante hits. Wel veel artikelen over combinatietherapie met andere anti-epileptica.

WFG: koppelen conform afspraken standaard inductorenlijst voor CYP3A4, dus rifampicine categorie 1, looot altijd mee) en stoffen uit categorie 2: bosentan, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon, rifabutine (bij bewijs voor 1 stof uit de groep doortrekken naar hele groep).

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	10 mei 2011

CYP3A4-inductoren + Zonisamide

B

CBZ = carbamazepine

CBZ-E = carbamazepine-epoxide

Effect: toename/afname inductor

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Shinoda M. Biol Pharm Bull 1996;19:1090-2.	carbamazepine + zonisamide	carbamazepine zonder (n=34) vs met zonisamide (n=17): - C/D-ratio carbamazepine 0.72 vs 0.86 (19%) - ratio CBZ-E /CBZ 0.34 vs 0.16 (53%) Regime: zonisamide 1.47-17.14 mg/kg/dag in 2 doses, carbamazepine 6.25-20.83 mg/kg/dag; studie met Japanse epileptische patiënten. → GIC: aantal deelnemers staat 2x in artikel, maar getallen komen niet overeen.	3A
Sackellares JC. Epilepsia 1985;26:206-11	carbamazepine + zonisamide	toename plasmaconcentratie carbamazepine van 7.3 naar 11.7 µg/ml (60%; range 20-270%) na toevoeging zonisamide. Regime: carbamazepine 7.1-25 mg/kg/dag, zonisamide toegevoegd in dosering die nodig was om C _{ss} 17.5 µg/ml te bereiken, bij 7 patiënten met epilepsie.	3A
Minami T. Epilepsia 1994;35:1023-5	carbamazepine + zonisamide	carbamazepine zonder (n=7) vs met zonisamide (n=5): - ratio C/D carbamazepine 0.75 vs 0.58 (23%) - ratio CBZ-E/CBZ 0.24 vs 0.46 (92%) - vrije fractie CBZ 0.21 vs 0.25, niet significant Regime: zonisamide gem. 8.1 mg/kg/dag, dosering carbamazepine niet gegeven; Japanse kinderen met epilepsie.	3A
Odani A. Biol Pharm Bull 1996;19:444-8	fenytoïne + zonisamide	Fenytoïne zonder (n=116) of met zonisamide (n=39): - spiegel fenytoïne 16% hoger bij combinatie - CI fenytoïne 14% lager bij combinatie Farmacokinetische populatieanalyse, Japanse epilepsiepatiënten.	2A

Ontkrachtend	Stof	Effect
Abo J. Epilepsia 1995;36(Suppl 3):S162.	carbamazepine + zonisamide	geen verschil plasmaspiegels CBZ en CBZ-E met en zonder zonisamide bij 9 kinderen met epilepsie.
Schmidt D. Epilepsy Res 1993;15:67-73	carbamazepine fenobarbital fenytoïne primidon + zonisamide	geen verschil in spiegels carbamazepine (n=41), fenobarbital (n=34), fenytoïne (n=33) en primidon (n=13) na toevoeging van zonisamide in studie onder 71 patiënten. Regime: patiënten gebruikten een of meerdere anti-epileptica, zonisamide toegevoegd gedurende 12 weken. Dosering zonisamide: start 1.5 mg/kg, daarna langzaam opgehoogd tot gem. 7.0 mg/kg op dag 84.
Ragueneau-Majlessi I. Epilepsy Res 2004;62:1-11	carbamazepine + zonisamide	Carbamazepine zonder of met zonisamide: - AUC en C _{max} CBZ en CBZ-E: geen verschil - CI/F CBZ: geen verschil - CI/F CBZ-E: toename van 366.1 naar 242.0 ml/h na toevoeging zonisamide. Regime: carbamazepine 100-1000 mg 2dd, zonisamide toegevoegd gedurende 35 dagen. Dosering zonisamide: start 100 mg 1 dd, daarna langzaam opgehoogd tot 200 mg 2 dd op dag 18-34; 18 patiënten met epilepsie. Auteurs: zonisamide heeft geen effect op kinetiek CBZ.
Levy RH. J Clin Pharmacol 2004;44:1230-4	fenytoïne + zonisamide	geen verschil in AUC, C _{max} en CI/F fenytoïne voor en na toevoeging zonisamide bij 14 patiënten met epilepsie. Regime: fenytoïne 100-300 mg 2dd, zonisamide toegevoegd gedurende 35 dagen. Dosering zonisamide: start 100 mg 1 dd, daarna langzaam opgehoogd tot 200 mg 2 dd op dag 18-34.

Tasaki K. Brain Dev 1995;17:182-5	fenytoïne + zonisamide	geen verschil in spiegel en vrije fractie fenytoïne na toevoeging of dosisverhoging zonisamide in studie onder 21 kinderen met epilepsie (gem. leeftijd 11.8 jaar).
Browne TR. J Clin Pharmacol 1986;26:555	carbamazepine fenytoïne + zonisamide	geen verschil in plasmaconcentraties carbamazepine en fenytoïne na toevoeging zonisamide in studie onder 20 patiënten met epilepsie. Regime: zonisamide 300-600 mg/dag gedurende 12 weken toegevoegd aan carbamazepine (n=10) of fenytoïne (n=10).

Overig	Stof	Effect
SPC Zonegran	carbamazepine, fenytoïne + zonisamide	zonisamide heeft naar verwachting geen invloed op andere geneesmiddelen omgezet via CYP450, zoals aangetoond in vivo voor carbamazepine, fenytoïne, ethinylestradiol en desipramine.

Opmerkingen

Stockley: none of the studies reported any major problems during concurrent use of zonisamide and these other antiepileptic drugs. Zonisamide serum levels are lower with phenobarbital, phenytoin and carbamazepine, and there is the possibility of carbamazepine or phenytoin level changes, so it would be prudent to monitor patients taking any of these combinations.

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		