

Afkortingen

DRUID = Driving under the influence of Drugs, Alcohol and Medicines. (Europees gesubsidieerd onderzoeksproject naar de invloed van drugs, alcohol en geneesmiddelen op de verkeersveiligheid).

BAC = bloedalcoholconcentratie

SPC = summary of product characteristics

Datum literatuursearch: 23-02-2022

CONCLUSIE

Het KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft zonisamide ingedeeld in categorie II. De indeling is gemaakt op basis van de bijwerkingen en de beoordeling van vergelijkbare anti-epileptica.

Categorie II is vergelijkbaar met het risico in het verkeer van een alcoholconcentratie van 0,5 - 0,8 promille.

Het onderzoek van Berent et al. suggereert dat er tolerantie optreedt tegen het effect op de cognitieve functies. Op basis van de beoordeling van vergelijkbare middelen wordt er geadviseerd om een week lang geen deel te nemen aan het verkeer.

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN

In de studie van Zaccara et al. is aangegeven dat slaperigheid en duizeligheid bij zonisamide vaker voorkomen dan bij de meeste andere anti-epileptica. (1)

(1) Zaccara G, Gangemi PF, Cincotta M. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs. A meta-analysis of placebo-controlled studies. *Seizure*. 2008; 17: 405-421.

Zonisamide wordt in de lever door CYP3A4 gereduceerd tot 2-sulfamoylacetylfenol (SMAP). Verder wordt het ook geacetyleerd en geglucuronideerd. SMAP wordt eveneens geglucuronideerd.

Gewenning bij chronisch gebruik

In dit onderzoek van Berent et al (1987) wordt genoemd dat er in de loop van tijd tolerantie optreedt voor de cognitieve effecten. Er werd in de studie alleen na 12 en na 24 weken gemeten.

Aanvullende opmerkingen*Gebruikelijke dosering*

Voor epilepsie als monotherapie is de startdosis 100 mg 1x per dag. Daarna wordt de dosis elke 2 weken opgehoogd tot een onderhoudsdosering van meestal 300-500 mg per dag.

Als adjuvans bij epilepsie is de startdosis 50 mg in 2 doses, de dosering kan wekelijks opgehoogd worden tot een onderhoudsdosering van 300-500 mg per dag in 1-2 doses.

Farmacokinetiek

De biologische beschikbaarheid bedraagt vrijwel 100%. De Cmax wordt na 2-5 uur bereikt. De 'steady state'-plasmaconcentratie wordt binnen 13 dagen bereikt.

Het wordt voornamelijk met de urine uitgescheiden, waarvan 15-30% in onveranderde vorm. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ong. 60 uur.

Aangrijpingspunten en werkingsmechanisme

Zonisamide remt de spanningsafhankelijke natriumkanalen en/of de T-type calciumkanalen, verder moduleert het de GABA-activiteit. In vitro heeft het koolzuuranhydraseremmende eigenschappen. Het

vermindert de overmatige activiteit van de hersenen en verhindert de spreiding daarvan naar andere hersendelen.

DRUID classificatiesysteem:

- category 0 (no or negligible influence on fitness to drive) [geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid]
- category I (minor influence on fitness to drive) [weinig negatieve invloed op de rijvaardigheid]
- category II (moderate influence on fitness to drive) [matig negatieve invloed op de rijvaardigheid]
- category III (severe influence on fitness to drive) [ernstig negatieve invloed op de rijvaardigheid]

STUDIES

Bron	Opzet	Resultaten/ opmerkingen
Berent S. et al, Zonisamide (CI-912) and cognition: results from preliminary study Epilepsia, 1987;28(1):61-7. Clinical trial	Deelnemers 9 patiënten met refractaire partiële aanvallen Medicatie Zonisamide, De dosering is onbekend maar met een minimum steady- state plasma concentratie van groter dan 30 µg/mL	Studieopzet Cognitie werd gemeten voor het toedienen van zonisamide, vervolgens werd er na 12 en 24 weken weer gemeten. In de weken voor de start met zonisamide gebruikten de patiënten 2 tot 3 andere anti-epileptica (fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine, primidon en valproïnezuur). Een week na de start werd een van deze anti-epileptica gestopt. Resultaten Zonisamide bleek een negatief effect te hebben op verschillende cognitieve functies zoals acquisitie en consolidatie van nieuwe informatie. Er werd geen effect waargenomen op reeds geleerde informatie en op psychomotore functies. Het visueel-perceptueel leren bleef onveranderd (voor en na toediening van zonisamide). Er werd een lineair verband gevonden tussen het negatieve effect op cognitieve functies en de plasma concentratie ($r = -0.73$; $p < 0.05$). Opmerkingen KNMP - Het aantal deelnemers is klein, de spreiding bij de resultaten groot. De power van de studie is daarom laag, waardoor conclusies niet getrokken kunnen worden.

Classificaties

Bron	Resultaten/ opmerkingen
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)	- category II (moderate influence on fitness to drive) [matig negatieve invloed op de rijvaardigheid] Geldt voor de normale therapeutische dosering voor volwassenen bij de hoofddindicatie. Let op: De doseringen van DRUID kunnen afwijken van de gebruikelijke doseringen in Nederland. Advise the patient not to drive during the first days of treatment as well as after dose increases. General warnings: - Advise the patient to take the medicine as prescribed by the physician. - Advise the patient not to stop taking the medicine suddenly, and to inform the physician – doctor if he/she should do so. - Advise the patient not to drink alcohol while taking this medication.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Zonégan capsules 21-12-2009	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Maar omdat sommige patiënten slaperigheid of problemen met de concentratie kunnen ondervinden, met name in het begin van de behandeling of na een verhoging van de dosis, dient men patiënten te adviseren voorzichtig te zijn tijdens activiteiten waarvoor een hoge mate van alertheid is vereist, bijv. autorijden of het bedienen van machines. 4.8 Bijwerkingen Bijwerkingen die mogelijk relevant zijn voor verkeersdeelname: zeer vaak ($\geq 1/10$): prikkelbaarheid, verwarde toestand, depressie, duizeligheid, geheugen vermindering, slaperigheid, diplopie vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): vermoeidheid, aandachtsstoornis, tremor, soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): suïcidale ideatie, zelfmoordpoging, convulsies zeer zelden ($< 1/10.000$): hallucinatie, status epilepticus, gezichtsvermogen wazig, scherpzien gereduceerd

	Contra-indicatie	Actie	Categorie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	II	14-04-2022