

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зонисамид-ЭТ, 25 мг, капсулы.

Зонисамид-ЭТ, 50 мг, капсулы.

Зонисамид-ЭТ, 100 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: зонисамид.

Зонисамид-ЭТ, 25 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 25 мг зонисамида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Зонисамид-ЭТ, 50 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 50 мг зонисамида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Зонисамид-ЭТ, 100 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 100 мг зонисамида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Зонисамид-ЭТ, 25 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 4 с корпусом белого цвета и крышечкой белого цвета.

Зонисамид-ЭТ, 50 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 2 с корпусом белого цвета и крышечкой серого цвета.

Зонисамид-ЭТ, 100 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 0 с корпусом белого цвета и крышечкой красного цвета. Содержимое капсул – порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Допускается уплотнение содержимого капсулы, распадающееся при надавливании стеклянной палочкой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Зонисамид-ЭТ показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

- в монотерапии у пациентов с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без, с впервые диагностированной эпилепсией.

Зонисамид-ЭТ показан к применению у взрослых, подростков и детей в возрасте от 6 до 18 лет:

- в составе дополнительной терапии у пациентов с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Повышение дозы и поддерживающая доза

Зонисамид-ЭТ может назначаться взрослым пациентам в виде монотерапии и в качестве дополнения к уже назначенному лечению. Доза препарата подбирается с учетом клинического эффекта. Рекомендуемый режим повышения доз и величина поддерживающих доз приведены в Таблице 1. Некоторые пациенты, в частности те, которые не принимают препараты, индуцирующие изофермент CYP3A4, могут отвечать на меньшие дозы.

Таблица 1. Рекомендованный режим повышения дозы и величина поддерживающих доз у взрослых пациентов

Схема лечения	Подбор дозы			Поддерживающая доза
Монотерапия Взрослые с впервые диагностированной эпилепсией	Неделя 1+2	Неделя 3+4	Неделя 5+6	300 мг в сутки (однократно). Если требуются более высокие дозы: увеличение на 100 мг с двухнедельным интервалом до максимальной дозы 500 мг
	100 мг в сутки (однократно)	200 мг в сутки (однократно)	300 мг в сутки (однократно)	
Дополнительная терапия: - с препаратами, индуцирующими изофермент CYP3A4	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3–5	от 300 до 500 мг в сутки (однократно или в 2 приема)
	50 мг в сутки (в 2 приема)	100 мг в сутки (в 2 приема)	увеличение на 100 мг с недельными интервалами	
- без препаратов, индуцирующих изофермент CYP3A4 или при почечной или печеночной недостаточности	Неделя 1+2	Неделя 3+4	Неделя 5–10	от 300 до 500 мг в сутки (однократно или в 2 приема). Некоторые пациенты могут отвечать на более низкие дозы.
	50 мг в сутки (в 2 приема)	100 мг в сутки (в 2 приема)	увеличение не более чем на 100 мг с двухнедельными интервалами	

Отмена

Если требуется отмена препарата Зонисамид-ЭТ, то ее производят постепенно (см. раздел 4.4). В клинических исследованиях у взрослых пациентов проводили отмену путем снижения дозы на 100 мг в неделю при одновременной коррекции дозы других совместно принимаемых противоэпилептических препаратов (при необходимости).

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Необходимо проявлять осторожность при назначении препарата Зонисамид-ЭТ из-за ограниченности имеющегося опыта. Следует учитывать профиль безопасности препарата (см.

раздел 4.8).

Пациенты с почечной недостаточностью

Необходимо проявлять осторожность при лечении пациентов с почечной недостаточностью вследствие ограниченного клинического опыта – может потребоваться более медленный подбор дозы препарата Зонисамид-ЭТ. Так как зонисамид и его метаболиты выводятся почками, его следует отменить у пациентов, у которых развилась острая почечная недостаточность, или наблюдается клинически значимая гиперкреатининемия.

У пациентов с почечной недостаточностью почечный клиренс однократных доз зонисамида прямо пропорционален клиренсу креатинина (КК). AUC зонисамида повышена на 35 % у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 20 мл/мин).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Применение препарата у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалось. Применение у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не рекомендуется. Необходимо проявлять осторожность при лечении пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести – может потребоваться более медленная титрация дозы препарата.

Дети

Дети в возрасте от 6 до 18 лет

Повышение дозы и поддерживающая доза

Зонисамид-ЭТ может назначаться детям с 6 лет в качестве дополнения к уже назначенному лечению. Доза препарата подбирается с учетом клинического эффекта. Рекомендуемый режим повышения дозы и величина поддерживающих доз приведены в Таблице 2. Некоторые пациенты, в частности те, которые не принимают препараты, индуцирующие изофермент CYP3A4, могут отвечать на меньшие дозы.

Следует обращать внимание детей и их родителей или лиц, осуществляющих уход, на особые указания для пациента по мерам предотвращения теплового удара (см. раздел 4.4).

Таблица 2. Рекомендованный режим повышения дозы и величина поддерживающих доз у детей с 6 лет

Схема лечения	Подбор дозы		Поддерживающая терапия	
Дополнительная терапия:	Неделя 1	Неделя 2–8	Пациенты с массой тела от 20 до 55 кг*	Пациенты с массой тела более 55 кг
	1 мг/кг в сутки (однократно)	увеличение на 1 мг/кг с недельными интервалами	от 6 до 8 мг/кг в сутки (однократно)	от 300 до 500 мг в сутки (однократно)
- без препаратов, индуцирующих изофермент CYP3A4	Неделя 1+2	Неделя 3 и далее	от 6 до 8 мг/кг в сутки (однократно)	от 300 до 500 мг в сутки (однократно)
	1 мг/кг в сутки (однократно)	увеличение на 1 мг/кг с двухнедельными интервалами		

* Для обеспечения сохранения поддерживающей дозы, необходимо контролировать массу тела ребенка и изменять дозу по мере изменения массы тела до достижения 55 кг. Дозовый режим составляет 6–8 мг/кг в сутки до максимальной суточной дозы 500 мг.

Дети в возрасте от 0 до 6 лет или с массой тела менее 20 кг

Безопасность и эффективность препарата Зонисамид-ЭТ у детей в возрасте младше 6 лет или у детей с массой тела менее 20 кг не установлены. В клинических исследованиях получены

ограниченные данные у пациентов с массой тела менее 20 кг. В связи с этим, у детей в возрасте 6 лет и старше с массой тела менее 20 кг при лечении следует соблюдать осторожность.

Не всегда возможно точно достичь рассчитанной дозы с коммерчески доступными дозировками препарата Зонисамид-ЭТ. В таких случаях рекомендуется округлять рассчитанную дозу вверх или вниз до ближайшей доступной дозы, которая может быть достигнута с коммерчески доступными дозировками препарата Зонисамид-ЭТ (25 мг, 50 мг и 100 мг).

Отмена препарата

Если требуется отмена препарата Зонисамид-ЭТ, то ее производят постепенно (см. раздел 4.4). В клинических исследованиях у детей проводили отмену путем снижения дозы на 2 мг/кг в неделю (в соответствии с рекомендациями, приведенными в Таблице 3).

Таблица 3. Рекомендованная схема снижения дозы у детей с 6 лет

Масса тела	Снижение дозы с недельными интервалами на*:
20–28 кг	от 25 до 50 мг в сутки
29–41 кг	от 50 до 75 мг в сутки
42–55 кг	100 мг в сутки
Более 55 кг	100 мг в сутки

* однократно

Способ применения

Внутрь, запивая водой, вне зависимости от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к зонисамиду, сульфонидам, или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- детский возраст до 6 лет;
- тяжелая печеночная недостаточность (применение у данной категории пациентов не изучалось);
- одновременное применение у детей с ингибиторами карбоангидразы, такими как топирамат и ацетазоламид.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Кожные высыпания

При терапии зонисамидом сообщалось о развитии тяжелых кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона. Рекомендуется отмена препарата Зонисамид-ЭТ у пациентов, у которых появились кожные высыпания и которые невозможно объяснить другими причинами. Все пациенты с появлением высыпаний на коже во время приема препарата Зонисамид-ЭТ должны находиться под тщательным наблюдением, особенно пациенты с одновременным назначением других противоэпилептических средств, которые сами способны вызывать кожные высыпания.

Синдром отмены

Отмену препарата Зонисамид-ЭТ производят путем постепенного снижения дозы во избежание возникновения эпилептических приступов. Недостаточно данных об отмене

одновременно применяемых противосудорожных препаратов после достижения контроля над приступами при применении препарата Зонисамид-ЭТ в рамках вспомогательной терапии для перехода к монотерапии препаратом Зонисамид-ЭТ. Поэтому отмена сопутствующего противосудорожного лечения должна проводиться с осторожностью.

Реакции, связанные с наличием сульфонамидной группы

Зонисамид является производным бензизоксазола, содержащим сульфонамидную группу. К серьезным побочным реакциям со стороны иммунной системы, связанных с приемом препаратов, которые содержат сульфонамидную группу, относятся появление кожной сыпи и других аллергических реакций, а также развитие выраженных гематологических нарушений, в том числе апластической анемии, в очень редких случаях приводящей к летальному исходу.

Сообщалось о развитии случаев агранулоцитоза, тромбоцитопении, лейкопении, апластической анемии, панцитопении и лейкоцитоза. Информации для оценки возможной взаимосвязи этих явлений с величиной принимаемой дозы препарата Зонисамид-ЭТ и продолжительностью лечения недостаточно.

Острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Сообщалось о развитии острой миопии, связанной с вторичной закрытоугольной глаукомой, у взрослых пациентов и детей, получавших зонисамид. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения и/или боли в глазах. Офтальмологические исследования могут выявить миопию, уменьшение глубины передней камеры глаза, а также окулярную гиперемию (покраснение) и повышенное внутриглазное давление. Этот синдром может быть связан с супрагрессивным выпотом, приводящим к переднему смещению линзы и радужной оболочки, с вторичной закрытоугольной глаукомой. Симптомы могут возникать в течение нескольких часов или недель после начала терапии. Лечение включает в себя как можно более срочную, по мнению лечащего врача, отмену зонисамида и соответствующие меры для снижения внутриглазного давления. Повышенное внутриглазное давление различной этиологии, при отсутствии лечения, может приводить к серьезным осложнениям, включая перманентную потерю зрения.

Следует проявлять осторожность при лечении зонисамидом пациентов с нарушениями зрения в анамнезе.

Суицидальное мышление и поведение

Развитие суицидального мышления и поведения возможно у пациентов, принимавших противосудорожные препараты по ряду показаний. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противосудорожных препаратов также показал повышенный риск возникновения суицидальных мыслей и поведения. Механизм этого явления неизвестен, имеющиеся данные не исключают возможности повышенного риска формирования суицидального поведения и на фоне приема препарата Зонисамид-ЭТ.

Необходимо наблюдать за пациентами на предмет появления суицидальных мыслей и поведения, а также предусмотреть соответствующее лечение. Пациентам (и ухаживающим за ними лицам) следует рекомендовать обратиться за медицинской помощью при появлении суицидальных мыслей и поведения.

Нефролитиаз

У некоторых пациентов, особенно с предрасположенностью к нефролитиазу, возможно увеличение риска образования камней в почках и возникновения таких признаков и симптомов, как почечная колика, боль в почках или боль в боку. Нефролитиаз может приводить к хроническому поражению почек. Факторы риска нефролитиаза включают предшествующее образование камней в почках, а также нефролитиаз и гиперкальциемию в

семейном анамнезе. Ни один из этих факторов риска не является достоверным признаком, позволяющим спрогнозировать образование камней в почках при лечении зонисамидом. Кроме того, риск может быть повышен у пациентов, принимающих другие препараты, провоцирующие развитие мочекаменной болезни. Повышение потребления жидкости и форсированный диурез помогает снизить риск образования камней, в т. ч. и у пациентов с предрасположенностью к этому.

Метаболический ацидоз

Формирование гиперхлоремического метаболического ацидоза без анионного разрыва (снижение уровня бикарбонатов при отсутствии хронического газового алкалоза) связывают с терапией зонисамидом. Развитие метаболического ацидоза обусловлено потерей бикарбонатов в почках вследствие ингибирующего действия зонисамида на карбоангидразу, и возможно на любой стадии лечения, хотя чаще отмечается на ранних этапах лечения. Подобные нарушения отмечались как в ходе проведения плацебо-контролируемых клинических исследований, так и в постмаркетинговый период. Снижение уровня бикарбонатов выражено обычно незначительно (среднее значение составляет примерно 3,5 мЭкв/л при суточной дозе 300 мг у взрослых); в редких случаях у пациентов может отмечаться более значительное снижение. Состояния или методы лечения, предрасполагающие к развитию ацидоза (например заболевания почек, тяжелые респираторные расстройства, эпилептический статус, диарея, проводимые хирургические вмешательства, диета, способствующая образованию кетонных тел, ряд лекарственных препаратов) могут способствовать усилению влияния зонисамида на уровень бикарбонатов.

Риск возникновения и тяжесть метаболического ацидоза увеличиваются у молодых пациентов. В случае появления признаков или симптомов метаболического ацидоза рекомендуется оценить концентрацию бикарбонатов в сыворотке. Если развившийся метаболический ацидоз не проходит, следует рассмотреть возможность снижения дозы или полного прекращения приема препарата Зонисамид-ЭТ (с постепенным снижением дозы), так как возможно развитие остеопении. Если принято решение продолжить терапию при наличии стойкого ацидоза, следует рассмотреть возможность применения алкалоидов.

Необходимо проявлять осторожность при назначении одновременно с ингибиторами карбоангидразы (например топирамат и ацетазоламид), так как недостаточно данных, чтобы исключить фармакодинамическое взаимодействие (см. раздел 4.5).

Тепловой удар

Случаи снижения потоотделения и повышения температуры тела зафиксированы в основном у детей (см. подраздел «Дети» данного раздела). Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Зонисамид-ЭТ одновременно с препаратами, способствующими перегреванию организма, включая ингибиторы карбоангидразы и холиноблокаторы.

Панкреатит

При развитии у пациентов признаков панкреатита на фоне приема препарата Зонисамид-ЭТ необходим мониторинг уровня панкреатических липаз и амилазы. В случае подтвержденного панкреатита при отсутствии других очевидных причин, рекомендуется отмена препарата Зонисамид-ЭТ и назначение соответствующего лечения.

Рабдомиолиз

При развитии у пациентов, принимающих Зонисамид-ЭТ, сильных мышечных болей и/или слабости, особенно сопровождающихся лихорадкой, требуется оценка содержания маркеров повреждения мышц, включая уровень креатинфосфокиназы и альдолазы. При их повышении, в отсутствие других очевидных причин, таких как травма или большой эпилептический приступ рекомендуется отмена препарата Зонисамид-ЭТ и назначение соответствующего

лечения.

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с сохраненным детородным потенциалом должны применять надежные методы контрацепции во время лечения препаратом Зонисамид-ЭТ и на протяжении 1 месяца после его отмены (см. раздел 4.6). Женщинам с сохраненным детородным потенциалом, не использующим методы контрацепции, прием препарата Зонисамид-ЭТ рекомендуется только в случае крайней необходимости, и только в случае, если потенциальная выгода превышает возможный риск для плода. Перед началом лечения пациентке необходимо проконсультироваться со специалистом в отношении возможного влияния препарата Зонисамид-ЭТ на плод. Женщины, планирующие беременность, должны проконсультироваться с врачом для переоценки лечения препаратом Зонисамид-ЭТ и рассмотреть другие варианты терапии. Врачу следует убедиться в том, что пациентка имеет всю информацию о необходимости использовать соответствующие надежные меры контрацепции, а также учитывать клиническую ситуацию конкретного пациента при оценке адекватности назначенной пероральной контрацепции и доз ее компонентов.

Снижение массы тела

Зонисамид может вызывать снижение массы тела (в исследовании монотерапии зонисамидом снижение массы тела до 10 % наблюдалось у 13,2 % пациентов и более 20 % – у 7 % пациентов), поэтому во время лечения пациентов с пониженной массой тела или при ее снижении необходимо назначение пищевых добавок и усиленного питания. При выраженном снижении массы тела следует рассмотреть возможность отмены препарата Зонисамид-ЭТ. Снижение массы тела у детей может быть более выраженным (см. подраздел «Дети» данного раздела).

Дети

Вышеуказанные меры предосторожности применимы к детям и подросткам. Ниже указаны меры предосторожности, на которые следует обратить особое внимание.

Тепловой удар и дегидратация

Профилактика перегрева и дегидратации у детей

Зонисамид может вызывать снижение потоотделения и приводить к перегреванию, а при отсутствии соответствующей помощи у ребенка может произойти поражение головного мозга и летальный исход. Дети подвержены высокому риску, особенно в жаркую погоду.

Если ребенок принимает препарат Зонисамид-ЭТ:

- Следует избегать перегрева, особенно в жаркую погоду.
- Следует избегать значительной физической нагрузки, особенно в жаркую погоду.
- Следует увеличить потребление воды.
- Не следует применять следующие препараты: ингибиторы карбоангидразы (такие как топирамат и ацетазоламид) и антихолинергические препараты (такие как кломипрамин, гидроксизин, дифенгидрамин, галоперидол, имипрамин и оксибутинин).

При возникновении какого-либо из нижеперечисленных симптомов, следует немедленно обратиться за медицинской помощью:

- ощущение сильного жара от кожи при незначительном потоотделении или при его отсутствии, или при возникновении у ребенка спутанности сознания, мышечных спазмов или при учащении сердцебиения или дыхания у ребенка.

Необходимо поместить ребенка в прохладное затененное место, смочить кожу ребенка водой, чтобы охладить ее, дать ребенку выпить прохладной воды.

Сообщалось о случаях снижения потоотделения и повышения температуры тела, главным образом у детей. В некоторых случаях возникал тепловой удар, требующий госпитализации. В ряде случаев сообщалось о тепловом ударе с летальным исходом. В большинстве случаев явление возникало при теплой погоде. Следует предупредить пациента и лиц, осуществляющих уход за ним о возможной серьезности теплового удара, ситуациях, когда он может возникнуть, а также мерах, которые необходимо предпринять в случае появления каких-либо признаков или симптомов. Пациентов или лиц, осуществляющих уход за ними, необходимо предупредить о необходимости употребления достаточного объема жидкости и избегания чрезмерных физических нагрузок, в зависимости от состояния пациента. В случае появления признаков и симптомов дегидратации, олигогидроза или повышения температуры тела, следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Зонисамид-ЭТ.

Препарат Зонисамид-ЭТ не следует применять у детей, одновременно получающих другие лекарственные средства, при применении которых у пациентов возникает предрасположенность к появлению нарушений, связанных с воздействием избыточного тепла; сюда относятся ингибиторы карбоангидразы и лекарственные средства с антихолинергическим действием.

Снижение массы тела

Описывались случаи снижения массы тела, которые приводили к ухудшению общего состояния и прекращению применения противосудорожного препарата, приводящие к летальному исходу. Применение препарата Зонисамид-ЭТ не рекомендуется у детей с пониженной массой тела (определение в соответствии с категорией Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) по индексу массы тела с поправкой на возраст) или у детей с плохим аппетитом.

Частота снижения массы тела одинакова в различных возрастных группах, тем не менее, учитывая возможную серьезность снижения массы тела у детей, у этой группы пациентов необходимо контролировать массу тела. При задержке прибавки массы тела у пациента, исходя из карт физического развития, рекомендуется пересмотреть рацион питания или увеличить количество принимаемой пищи, в противном случае следует прекратить применение препарата Зонисамид-ЭТ.

В клинических исследованиях получены ограниченные данные у пациентов с массой тела менее 20 кг. В связи с этим при лечении детей в возрасте от 6 лет и старше с массой тела менее 20 кг следует соблюдать осторожность. Длительный эффект снижения массы тела на рост и развитие детей неизвестен.

Метаболический ацидоз

Риск ацидоза, связанного с применением зонисамида, у детей и подростков может быть выше и носить более тяжелый характер. У этой группы пациентов необходимо осуществлять соответствующее наблюдение и контроль уровней бикарбонатов в сыворотке. Длительный эффект низких уровней бикарбонатов на рост и развитие детей неизвестен.

Препарат Зонисамид-ЭТ не следует применять у детей одновременно с другими ингибиторами карбоангидразы, такими как топирамат или ацетазоламид (см. раздел 4.5).

Нефролитиаз

У детей сообщалось о появлении камней в почках. У некоторых пациентов, особенно с предрасположенностью к нефролитиазу, возможно увеличение риска образования камней в почках и возникновения связанных признаков и симптомов, таких как почечная колика, боль

в почках или боль в боку. Мочекаменная болезнь может приводить к хроническому поражению почек. Факторы риска мочекаменной болезни включают предшествующее образование камней в почках и наследственную предрасположенность к нефролитиазу и гиперкальциурии. Ни один из этих факторов риска не является достоверным признаком, позволяющим спрогнозировать образование камней в почках при лечении зонисамидом.

Увеличение потребления жидкости и форсированный диурез могут снизить риск образования камней в почках, особенно у лиц с факторами риска. На усмотрение врача может проводиться ультразвуковое исследование почек. В случае обнаружения камней в почках препарат Зонисамид-ЭТ следует отменить.

Нарушение функции печени

У детей и подростков наблюдалось повышение показателей функции печени и желчевыводящих путей, таких как аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) и билирубин, но каких-либо явных закономерностей в превышении этих показателей установлено не было. Тем не менее, при подозрении на возникновение нежелательных явлений со стороны печени, следует оценить функцию печени и решить вопрос об отмене препарата Зонисамид-ЭТ.

Когнитивные функции

Нарушение когнитивных функций у пациентов с эпилепсией связывают с основным заболеванием и/или с применением противоэпилептических препаратов. В плацебо-контролируемом исследовании с применением зонисамида у детей и подростков, доля пациентов с нарушением когнитивных функций была количественно выше в группе зонисамида по сравнению с группой плацебо.

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на капсулу, то есть, по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние препарата Зонисамид-ЭТ на ферменты системы цитохрома P450

Исследования *in vitro* с использованием микросомальных ферментов печени человека показали отсутствие либо незначительное (<25 %) ингибирование изоферментов цитохрома P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4 при концентрациях зонисамида в плазме крови в 2 раза и более превышающих терапевтические. Маловероятно, что Зонисамид-ЭТ будет влиять на фармакокинетику других лекарственных средств через механизмы, связанные с цитохромом P450, что продемонстрировано *in vivo* для карбамазепина, фенитоина, этинилэстрадиола и дезипрамина.

Потенциально возможное влияние препарата Зонисамид-ЭТ на действие других лекарственных средств

Другие противоэпилептические препараты (ПЭП)

У пациентов с эпилепсией длительный прием препарата Зонисамид-ЭТ не оказывает влияния на фармакокинетику карбамазепина, ламотриджина, фенитоина и вальпроата натрия.

Пероральные контрацептивы

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев прием зонисамида в равновесной

дозировке не влияет на концентрацию в сыворотке крови этинилэстрадиола или норэтистерона в комбинированных пероральных контрацептивах.

Ингибиторы карбоангидразы

Следует соблюдать осторожность при совместном назначении препарата Зонисамид-ЭТ с ингибиторами карбоангидразы (например топираматом и ацетазоламидом) так как недостаточно данных для того, чтобы исключить возможное фармакодинамическое взаимодействие (см. раздел 4.4).

Зонисамид-ЭТ не следует назначать детям одновременно с ингибиторами карбоангидразы, такими как топирамат и ацетазоламид (см. подраздел «Дети» раздела 4.4).

Субстраты Р-гликопротеина

Результаты исследований *in vitro* показывают, что зонисамид является слабым ингибитором Р-гликопротеина (белка лекарственной мультирезистентности (MDR1)) с концентрацией полумаксимального ингибирования (IC₅₀) – 267 мкМоль/л, в силу чего существует теоретическая возможность влияния зонисамида на фармакокинетику лекарственных средств, которые являются субстратами Р-гликопротеина. Рекомендуются с осторожностью начинать или останавливать лечение или изменять дозу зонисамида у пациентов, которые также принимают лекарственные средства, являющиеся субстратами Р-гликопротеина (например дигоксин, хинидин).

Потенциально возможное влияние других лекарственных средств на действие препарата Зонисамид-ЭТ

В клинических исследованиях при одновременном применении с ламотриджином не выявлено влияния на фармакокинетику зонисамида. При одновременном назначении препарата Зонисамид-ЭТ с лекарственными средствами, которые могут вызвать развитие мочекаменной болезни, повышается риск развития нефроуролитиаза, в связи с чем, следует избегать их одновременного применения.

Зонисамид метаболизируется частично с участием изофермента СYP3A4 (восстановительное расщепление), а также с участием N-ацетилтрансфераз и через конъюгацию с глюкуроновой кислотой. Следовательно, вещества, которые индуцируют или ингибируют эти ферменты, могут оказывать влияние на фармакокинетику зонисамида:

- индукторы ферментов: воздействие зонисамида снижается при одновременном приеме лекарственных средств, повышающих активность изофермента СYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал). Эти эффекты не являются клинически значимыми в случаях, когда зонисамид добавляется к уже получаемой терапии, однако, клинически значимые изменения концентрации зонисамида возможны при отмене, изменении режима дозирования или дополнительном назначении лекарственных средств, индуцирующих изофермент СYP3A4 (может потребоваться коррекция дозы препарата Зонисамид-ЭТ). Рифампицин является мощным индуктором изофермента СYP3A4, если требуется его совместное назначение с препаратом Зонисамид-ЭТ, следует тщательно контролировать состояние пациента, при необходимости корректируя дозу препарата Зонисамид-ЭТ;
- ингибиторы изофермента СYP3A4: клинические данные не показали значимого влияния ингибиторов изофермента СYP3A4 на фармакокинетические параметры зонисамида. Назначение кетоконазола (400 мг/сутки) или циметидина (1200 мг/сутки) не оказывало клинически значимого воздействия на фармакокинетику зонисамида, принимаемого здоровыми добровольцами. Изменения режима дозирования препарата Зонисамид-ЭТ при сочетанном приеме с ингибиторами изофермента СYP3A4 не требуется.

Дети

Исследования лекарственного взаимодействия у детей не проводились.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с сохраненным детородным потенциалом должны применять надежные методы контрацепции во время лечения препаратом Зонисамид-ЭТ и на протяжении 1 месяца после его отмены.

Женщинам с сохраненным детородным потенциалом, не использующим методы контрацепции, прием препарата Зонисамид-ЭТ рекомендуется только в случае крайней необходимости, и только в случае, если потенциальная выгода превышает возможный риск для плода. Перед началом лечения пациентке необходимо проконсультироваться со специалистом в отношении возможного влияния препарата Зонисамид-ЭТ на плод. Женщины, планирующие беременность, должны проконсультироваться с врачом для переоценки лечения препаратом Зонисамид-ЭТ и рассмотреть другие варианты терапии.

Как и с другими ПЭП, следует избегать внезапной отмены зонисамида, так как это может привести к усилению приступов, которые могут иметь серьезные последствия для женщины и ребенка. Риск возникновения врожденных пороков развития у детей, чьи матери принимают ПЭП, возрастает в 2–3 раза. Чаще всего выявляются следующие пороки: расщепление верхней губы, аномалии развития сердечно-сосудистой системы и дефекты нервной трубки. Комбинированная терапия ПЭП сопровождается повышением риска развития врожденных пороков в сравнении с монотерапией.

Беременность

Нет достаточных данных о применении препарата Зонисамид-ЭТ у беременных женщин. Исследования на животных показали, что зонисамид потенциально обладает репродуктивной токсичностью, риск возникновения которой у людей неизвестен.

Данные регистрационного исследования предполагают увеличение доли младенцев, рожденных с низкой массой тела (от примерно 5 % до 8 %), досрочно (от примерно 8 % до 10 %) или малого размера для гестационного возраста (от примерно 7 % до 12 %) по сравнению с монотерапией ламотриджином.

Зонисамид-ЭТ не следует применять во время беременности, за исключением крайней необходимости и только в тех случаях, когда потенциальные преимущества преобладают над возможным риском для плода. Если Зонисамид-ЭТ прописывается пациентке во время беременности, необходимо предоставить ей полную информацию о возможном риске для плода. Также рекомендуется назначать минимальную эффективную дозу и вести тщательное наблюдение.

Лактация

Препарат выделяется с грудным молоком в концентрациях, аналогичных таковым в плазме, поэтому следует принять решение о прекращении кормления грудью или об отмене препарата Зонисамид-ЭТ у кормящих матерей. Вследствие длительного периода полувыведения грудное вскармливание может быть возобновлено не ранее чем через месяц после отмены препарата.

Фертильность

Клинические данные о воздействии зонисамида на фертильность человека не доступны. Исследования на животных показали изменения в параметрах фертильности.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Специальные исследования влияния препарата на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводились. Зонисамид-ЭТ может вызвать (особенно в начале терапии или при увеличении дозы) сонливость и затруднения концентрации внимания, в связи с чем, в период лечения необходимо соблюдать осторожность при занятии видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Опыт применения зонисамида включает клинические исследования более чем на 1200 пациентов, более 400 из которых получали зонисамид на протяжении не менее 1 года, а также широкое постмаркетинговое применение (в Японии с 1989 г., в США с 2000 г.).

Зонисамид является производным бензизоксазола, содержащим сульфонамидную группу. К серьезным побочным реакциям со стороны иммунной системы, связанных с приемом препаратов, которые содержат сульфонамидную группу, относятся появление кожной сыпи и других аллергических реакций, а также развитие выраженных гематологических нарушений, в т. ч. апластической анемии, в очень редких случаях приводящей к летальному исходу (см. раздел 4.4).

Наиболее частыми нежелательными реакциями в контролируемых исследованиях комплексной терапии были сонливость, головокружение и анорексия. Наиболее частыми нежелательными реакциями в рандомизированном контролируемом исследовании монотерапии зонисамидом в сравнении с карбамазепином пролонгированного высвобождения в группе пациентов, получавших зонисамид, были снижение уровня бикарбонатов, потеря аппетита и снижение массы тела. Частота значительного снижения уровня бикарбонатов в сыворотке (снижение до уровня менее 17 мЭкв/л и более 5 мЭкв/л) составляла 3,8 %. Частота значительного снижения массы тела на 20 % и более составляла 0,7 %.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице ниже перечислены нежелательные реакции, отмечавшиеся при применении зонисамида в клинических исследованиях и постмаркетинговом периоде. Частота возникновения определялась как:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $<1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $<1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $<1/1000$);

очень редко ($<1/10000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 4. Побочные реакции, выявленные в ходе клинических исследований комплексной терапии и постмаркетинговых наблюдений

Системы органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Очень редко
Инфекции и инвазии			Пневмония Урогенитальны е инфекции	

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Экхимоз		Агранулоцитоз Апластическая анемия Лейкоцитоз Лейкопения Лимфаденопатия Панцитопения Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы		Реакции гиперчувствительности		Синдром гиперчувствительности к препарату Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами
Нарушения метаболизма и питания	Анорексия		Гипокалиемиа	Метаболический ацидоз Тубулярный почечный ацидоз
Психические нарушения	Возбуждение Раздражительность Спутанность сознания Депрессия	Аффективная лабильность Тревожность Бессонница Психотические расстройства	Гнев Агрессивность Суицидальные мысли Суицидальные попытки	Галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы	Атаксия Головокружение Снижение памяти Сонливость	Брадифрения Нарушение внимания Нистагм Парестезии Нарушение речи Тремор	Судороги	Амнезия Кома Большие эпилептические приступы Миастенический синдром Злокачественный нейрорептический синдром Эпилептический статус
Нарушения со стороны органа зрения	Диплопия			Закротоугольная глаукома Боль в глазах Миопия Нарушение четкости зрения Снижение остроты зрения
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				Одышка Аспирационная пневмония Нарушение дыхания Гиперчувствительный пневмонит
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Боль в животе Запор Диарея	Рвота	Панкреатит

		Диспепсия Тошнота		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Холецистит Холелитиаз	Гепатоцеллюлярные повреждения
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь Зуд Алопеция		Ангидроз Мультиформная эритема Синдром Стивенса-Джонсона Токсический эпидермальный некролиз
Нарушения со стороны костной, мышечной и соединительной ткани				Рабдомиолиз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Нефролитиаз	Уролитиаз	Гидронефроз Почечная недостаточность Нарушения состава мочи
Общие нарушения и реакции в месте введения		Повышенная утомляемость Гриппоподобные состояния Повышение температуры тела Периферический отек		
Лабораторные и инструментальные данные	Снижение уровня бикарбонатов	Снижение массы тела		Повышение уровня креатинфосфокиназы Повышение уровня креатинина Повышение уровня мочевины Нарушение биохимических показателей функции печени
Травмы, интоксикации и осложнения процедур				Тепловой удар

Также были описаны единичные случаи внезапной необъяснимой смерти пациентов с эпилепсией (SUDEP), принимавших зонисамид.

Таблица 5. Нежелательные реакции, выявленные в рандомизированном контролируемом исследовании монотерапии зонисамидом в сравнении с карбамазепином пролонгированного высвобождения

Системы органов	Очень часто	Часто	Нечасто
Инфекции и инвазии			Урогенитальные инфекции Пневмония
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Лейкопения Тромбоцитопения
Нарушения метаболизма и питания		Снижение аппетита	Гипокалиемиа
Психические нарушения		Возбуждение Депрессия Бессонница Эмоциональная лабильность Тревожность	Спутанность сознания Острый психоз Агрессивность Суицидальные мысли Галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы		Атаксия Головокружение Снижение памяти Сонливость Брадикардия Нарушение внимания Парестезии	Нистагм Нарушение речи Тремор Судороги
Нарушения со стороны органа зрения		Диплопия	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Нарушение дыхания
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Запор Диарея Диспепсия Тошнота Рвота	Боль в животе
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Острый холецистит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь	Зуд Экхимоз
Общие нарушения и реакции в месте введения		Повышенная утомляемость Повышение температуры тела Раздражительность	
Лабораторные и инструментальные данные	Снижение уровня бикарбонатов	Снижение массы тела Повышение уровня креатинфосфокиназы Повышение уровня аланинаминотрансферазы Повышение уровня аспартатаминотрансферазы	Нарушение анализа мочи

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Сводный анализ данных по безопасности у 95 пациентов пожилого возраста показал относительно более высокую частоту развития периферического отека и зуда в сравнении с более молодыми пациентами.

Обзор постмаркетинговых данных по переносимости терапии зонисамидом у пожилых пациентов (старше 65 лет) позволяет предположить, что у данной категории пациентов развитие синдрома Стивенса-Джонсона и реакции лекарственной гиперчувствительности выявляются чаще, чем в общей популяции.

Дети

Профиль безопасности зонисамида у детей, участвовавших в плацебо-контролируемых клинических исследованиях (в возрасте от 6 до 17 лет), соответствует профилю безопасности препарата у взрослых. Из 465 пациентов, включенных в базу данных по безопасности у детей (в том числе 67 пациентов, продолжавших участие в открытой фазе продолженного контролируемого клинического исследования) летальный исход наступил у 7 детей (1,5 %; 14,6/1000 пациенто-лет): в 2 случаях в результате эпилептического статуса, из которых один был связан со значительным снижением массы тела (на 10 % в течение 3 месяцев) у пациента с низкой массой тела, с последующей отменой препарата; в 1 случае в результате черепно-мозговой травмы/гематомы и в 4 случаях летальные исходы произошли у пациентов с предшествующим функциональным неврологическим дефицитом различного генеза (2 случая сепсиса, связанного с пневмонией/полиорганной недостаточностью, 1 случай SUDEP и 1 случай черепно-мозговой травмы). В общей сложности из 70,4 % пациентов, которые в контролируемом исследовании или в открытой фазе продолжения этого исследования получали зонисамид, во время терапии по меньшей мере однократно определялся уровень бикарбонатов менее 22 ммоль/л. Низкий уровень бикарбонатов сохранялся в течение длительного периода времени (медиана 188 дней).

В сводном анализе данных по безопасности, полученных у 420 детей (183 в возрасте от 6 до 11 лет и 237 в возрасте от 12 до 16 лет, у которых средняя продолжительность приема препарата составляла примерно 12 месяцев), было установлено относительно более частое поступление сообщений о возникновении пневмонии, дегидратации, снижения потоотделения, нарушение биохимических показателей функции печени, среднего отита, фарингита, синусита и инфекций верхних дыхательных путей, кашля, носового кровотечения и ринита, боли в животе, рвоты, сыпи и экземы, а также лихорадки по сравнению со взрослыми пациентами (особенно у лиц младше 12 лет). С более низкой частотой поступали сообщения о возникновении амнезии, повышении уровней креатинина, лимфаденопатии и тромбоцитопении. Частота снижения массы тела на 10 % и более составляла 10,7 % (см. раздел 4.4). В некоторых случаях снижения массы тела наблюдалась задержка при переходе к следующей стадии Таннера и созревания костной ткани.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru.

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, г. Ереван, проспект Комитаса, д. 49/4

Телефон: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96, (+374 10) 23-16-82 + 10 50

Горячая линия: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: naira@pharm.am; vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.pharm.am>.

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский переулок, д. 2а

Телефон: +375-17-299-55-14

Факс: +375-17-299-53-58

Электронная почта: rceth@rceth.by.

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by>.

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13

Телефон: +7 (7172) 78-98-28

Электронная почта: pdlc@dari.kz.

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.ndda.kz>.

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-линия, д. 25

Телефон: 0800-800-26-26, + 996 (312) 21-92-88

Электронная почта: dlomt@pharm.kg.

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.pharm.kg>.

4.9. Передозировка

Симптомы

Отмечались случаи намеренной и непреднамеренной передозировки у взрослых и детей. В некоторых случаях передозировка протекала бессимптомно, особенно при немедленном промывании желудка. В других случаях, передозировка сопровождалась следующими симптомами: сонливость, тошнота, симптомы гастрита, нистагм, миоклонус, кома, брадикардия, нарушение функции почек, артериальная гипотензия и угнетение функции дыхания.

Очень высокая концентрация зонисамида в плазме крови (100,1 мкг/мл) отмечалась приблизительно через 31 час после передозировки зонисамидом и клоназепамом. У пациента с передозировкой данными препаратами развились кома и угнетение дыхания. Однако через 5 дней он пришел в сознание, и у него не отмечалось никаких осложнений.

Лечение

Специфического антидота для лечения передозировки зонисамидом не существует. После предполагаемой передозировки показано немедленное промывание желудка на фоне обычных мер, направленных на поддержание проходимости дыхательных путей. Проводят поддерживающую терапию, включая регулярный контроль основных показателей состояния организма, и тщательное наблюдение. Зонисамид имеет длительный период полувыведения, в связи с чем, симптомы его передозировки могут иметь стойкий характер. Исследований лечения передозировки не проводилось, вместе с тем известно, что гемодиализ снижает концентрацию зонисамида в плазме крови у пациентов с почечной недостаточностью и может рассматриваться в качестве средства лечения передозировки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептические средства, другие противоэпилептические средства.

Код АТХ: N03AX15.

Зонисамид является противоэпилептическим средством, производным бензизоксазола, *in vitro* слабо угнетает карбоангидразу. Химически его структура отличается от других противоэпилептических средств.

Механизм действия

Механизм действия зонисамида полностью не изучен, вероятно, он блокирует потенциалчувствительные натриевые и кальциевые каналы, снижает выраженность синхронизированного нейронного возбуждения, тормозит развитие приступов и предотвращает дальнейшее распространение эпилептической активности. Зонисамид также снижает судорожную активность нейронов посредством усиления тормозного влияния гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК).

Фармакодинамические эффекты

Противосудорожная активность зонисамида была изучена на различных моделях эпилепсии, в группах с индуцированными или врожденными приступами, при этом зонисамид проявил себя как противоэпилептическое средство широкого спектра действия. Зонисамид препятствует развитию максимальных электросудорожных приступов, ограничивает развитие

судорог, включая распространение очага возбуждения от коры головного мозга до подкорковых структур, а также подавляет активность эпилептогенного фокуса. В отличие от фенитоина и карбамазепина, зонисамид обладает избирательным действием на приступы, возникающие в коре головного мозга.

Клиническая эффективность и безопасность

Монотерапия парциальных судорожных приступов с вторичной генерализацией или без

Эффективность зонисамида в режиме монотерапии была показана в двойном слепом сравнительном исследовании не меньшей эффективности с карбамазепином пролонгированного действия, у 583 взрослых пациентов с впервые диагностированными парциальными эпилептическими приступами с либо без вторично генерализованных тонико-клонических приступов. В ходе исследования пациенты получали зонисамид в дозе 300–500 мг или карбамазепин в дозе 600–1200 мг до 24 месяцев в зависимости от ответа на лечение.

Дополнительная терапия парциальных судорожных приступов с вторичной генерализацией или без у взрослых

Эффективность дополнительной терапии зонисамидом была показана в 4 двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, продолжавшихся до 24 недель. Эти исследования показали снижение медианы частоты возникновения парциальных эпилептических приступов при приеме зонисамида в суточных дозах 300–500 мг.

Дети

Дополнительная терапия парциальных судорожных приступов с вторичной генерализацией или без у подростков и детей с 6 лет

У детей (в возрасте 6 лет и старше) эффективность зонисамида была продемонстрирована в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, продолжительностью 24 недели при участии 207 пациентов. При 12-недельном применении целевой дозы наблюдалось снижение частоты приступов на 50 % и более у 50 % пациентов, получавших зонисамид, и у 31 % пациентов, получавших плацебо.

Особые проблемы безопасности, которые возникли при проведении исследований у детей, включали: ухудшение аппетита и снижение массы тела, снижение уровня бикарбонатов, увеличение риска мочекаменной болезни и дегидратацию. Все эти явления и особенно снижение массы тела могут неблагоприятно сказываться на росте и развитии ребенка, а также могут приводить к ухудшению общего состояния здоровья. В целом получен ограниченный объем данных о долговременном влиянии препарата на рост и развитие ребенка.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Зонисамид почти полностью абсорбируется после перорального приема, максимальная концентрация ($C_{\max}$) в плазме или сыворотке крови достигается в течение 2–5 часов после приема. Выраженность первичного метаболизма незначительна – абсолютная биодоступность оценивается на уровне 100 %. Биодоступность зонисамида при приеме внутрь не зависит от приема пищи, хотя при этом может замедляться время достижения $C_{\max}$ в плазме или сыворотке крови.

Величина AUC (площадь под кривой «концентрация-время») и $C_{\max}$ зонисамида практически линейно увеличиваются после приема однократной дозы (в диапазоне доз 100–800 мг) и после многократного приема (в диапазоне доз 100–400 мг один раз в день). Увеличение этих значений при достижении равновесного состояния несколько превышало предполагавшееся,

исходя из принятой дозы, возможно в связи с насыщенностью связывания зонисамида с эритроцитами. Равновесное состояние достигается в течение 13 дней. Происходит несколько большая аккумуляция, чем это ожидалось, по сравнению с однократным приемом препарата.

Распределение

Зонисамид связывается с белками плазмы на 40–50 %, согласно результатам исследований *in vitro*, различные противосудорожные препараты (фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин и натрия вальпроат) не оказывают существенного влияния на степень его связывания с белками плазмы. Кажущийся объем распределения у взрослых составляет 1,1–1,7 л/кг, что указывает на значительное распределение зонисамида в тканях. Соотношение концентраций зонисамида в эритроцитах и плазме крови составляет около 15 при низких его концентрациях и около 3 – при высоких концентрациях.

Биотрансформация

Зонисамид метаболизируется с участием изофермента CYP3A4, основной путь метаболизма – расщепление бензизоксазольного кольца с образованием 2-сульфамоилацетилфенола (SMAP), а также N-ацетилирование. Исходное вещество и SMAP могут связываться с глюкуроновой кислотой. Метаболиты, которые не определяются в плазме крови, лишены противосудорожной активности. Данные о том, что зонисамид способен индуцировать собственный метаболизм отсутствуют.

Элиминация

Клиренс зонисамида после достижения равновесного состояния достигает 0,70 л/ч, конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) – около 60 часов (при условии отсутствия одновременного приема индукторов активности изофермента CYP3A4). $T_{1/2}$ не зависит ни от величины принимаемой дозы, ни от длительности лечения. Колебания концентрации зонисамида в плазме незначительны (< 30 %). Метаболиты и неизмененный зонисамид выводятся главным образом через почки. Почечный клиренс неизмененного зонисамида сравнительно низок (около 3,5 мл/мин); около 15–30 % принятой дозы выводится в неизмененном виде.

Линейность (нелинейность)

Концентрация зонисамида увеличивается до достижения равновесного состояния, что обычно происходит примерно через 8 недель. При сравнении одинакового уровня доз, у пациентов с большей массой тела, как правило, достигаются более низкие равновесные концентрации в сыворотке, но эти различия, незначительны. Возраст (≥ 12 лет) и пол, скорректированные по массе тела, не оказывают влияния на концентрации зонисамида у пациентов с эпилепсией при достижении равновесных концентраций препарата. Необходимость снижения дозы при применении каких-либо противоэпилептических препаратов, в том числе индукторов изофермента CYP3A4, отсутствует.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Зонисамид снижает среднюю частоту приступов за 28-дневный период и это снижение пропорционально (лог-линейная зависимость) средней концентрации зонисамида.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью почечный клиренс однократных доз зонисамида прямо пропорционален клиренсу креатинина (КК). AUC зонисамида повышена на 35 % у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 20 мл/мин) (см. раздел 4.2.).

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика зонисамида у пациентов с печеночной недостаточностью изучена недостаточно.

Лица пожилого возраста

Нет клинически значимых различий в фармакокинетике зонисамида у молодых (21–40 лет) и пожилых (65–75 лет) пациентов.

Дети (5–18 лет)

Ограниченные данные показывают, что фармакокинетические параметры зонисамида в суточной дозе – 1 мг/кг, 7 мг/кг или 12 мг/кг у детей и подростков аналогичны таковым у взрослых пациентов (с учетом поправки на массу тела).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Зонисамид-ЭТ, 25 мг, капсулы

Целлюлоза микрокристаллическая

Масло растительное гидрогенизированное

Натрия лаурилсульфат

Состав корпуса капсулы

Титана диоксид (Е 171)

Желатин

Состав крышечки капсулы

Титана диоксид (Е 171)

Желатин

Зонисамид-ЭТ, 50 мг, капсулы

Целлюлоза микрокристаллическая

Масло растительное гидрогенизированное

Натрия лаурилсульфат

Состав корпуса капсулы

Титана диоксид (Е 171)

Желатин

Состав крышечки капсулы

Титана диоксид (Е 171)

Краситель железа оксид черный (Е 172)

Желатин

Зонисамид-ЭТ, 100 мг, капсулы

Целлюлоза микрокристаллическая

Масло растительное гидрогенизированное

Натрия лаурилсульфат

Состав корпуса капсулы

Титана диоксид (Е 171)

Желатин

Состав крышечки капсулы

Титана диоксид (Е 171)

Краситель железа оксид красный (Е 172)

Желатин

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением указанных в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

Зонисамид-ЭТ, 25 мг, капсулы

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ и гибкой упаковки на основе фольги алюминиевой. По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

Зонисамид-ЭТ, 50 мг, капсулы

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ и гибкой упаковки на основе фольги алюминиевой. По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

Зонисамид-ЭТ, 100 мг, капсулы

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ и гибкой упаковки на основе фольги алюминиевой. По 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Эндокринные технологии»

119034, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Хамовники, пер. Турчанинов, д. 6, стр. 2,

помещ. 1/2

Тел.: +7 (495) 230-07-20

Адрес электронной почты: info@endotech-pharm.ru.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Эндокринные технологии»

119034, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Хамовники, пер. Турчанинов, д. 6, стр. 2, помещ. 1/2

Тел.: +7 (495) 230-07-20

Адрес электронной почты: pv@endotech-pharm.ru.

Республика Армения

ЗАО «Фарматек»

0064, г. Ереван, ул. Раффи, д. 111

Тел.: +374 010 741410, +374 94 250568

Адрес электронной почты: rima@pharmatech.am

Республика Беларусь

ТОО «Adalan»

050057, г. Алматы, ул. Тимирязева д. 42, пав. 23, оф. 202

Тел.: +37529-55-12-510

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

Республика Казахстан

ТОО «Adalan»

050057, г. Алматы, ул. Тимирязева д. 42, пав. 23, оф. 202

Тел.: +7 (727) 269 54 59, +7 701 217 2457

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

Кыргызская Республика

ТОО «Adalan»

050057, г. Алматы, ул. Тимирязева д. 42, пав. 23, оф. 202

Тел.: +996 555262680; +996 559 552 566

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Зонисамид-ЭТ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.