

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зонегран, 25 мг, капсулы

Зонегран, 50 мг, капсулы

Зонегран, 100 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: зонисамид

Зонегран, 25 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 25 мг зонисамида

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: масло растительное гидрогенизированное (из соевых бобов), пропиленгликоль (см. раздел 4.4).

Зонегран, 50 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 50 мг зонисамида

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: масло растительное гидрогенизированное (из соевых бобов), пропиленгликоль (см. раздел 4.4).

Зонегран, 100 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 100 мг зонисамида

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: масло растительное гидрогенизированное (из соевых бобов), пропиленгликоль, краситель солнечный закат желтый (E110) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Зонегран, 25 мг, капсулы.

Капсулы размером № 4 с крышечкой и корпусом белого цвета, с нанесенными черными чернилами логотипом компании и названием препарата с цифровым указанием дозировки «ZONEGRAN 25», содержащие белый или почти белый порошок, свободный от видимых включений.

Зонегран, 50 мг, капсулы.

Капсулы размером № 3 с крышечкой серого цвета и корпусом белого цвета, с нанесенными черными чернилами логотипом компании и названием препарата с цифровым указанием

дозировки «ZONEGRAN 50», содержащие белый или почти белый порошок, свободный от видимых включений.

Зонегран, 100 мг, капсулы.

Капсулы размером № 1 с крышечкой красного цвета и корпусом белого цвета, с нанесенными черными чернилами логотипом компании и названием препарата с цифровым указанием дозировки «ZONEGRAN 100», содержащие белый или почти белый порошок, свободный от видимых включений.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

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

Препарат показан к применению у взрослых, подростков и детей в возрасте от 6 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

Зонегран может назначаться взрослым 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).
	100 мг в сутки (однократно)	200 мг в сутки (однократно)	300 мг в сутки (однократно)	Если требуются более высокие дозы: увеличение на 100 мг с двухнедельным интервалом до максимальной дозы 500 мг
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	Неделя 1+2	Неделя 3+4	Неделя 5-10	от 300 до 500 мг в сутки (однократно или в 2 приема). Некоторые пациенты могут
	50 мг в сутки (в 2 приема)	100 мг в сутки (в 2 приема)	увеличение не более чем на	

или при почечной или печеночной недостаточности			100 мг с двухнедельным и интервалами	отвечать на более низкие дозы.
---	--	--	--	-----------------------------------

Отмена

Если требуется отмена препарата Зонегран, 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

Применение у пациентов пожилого возраста

Необходимо проявлять осторожность при назначении препарата Зонегран из-за ограниченности имеющегося опыта. Следует учитывать профиль безопасности препарата (см. раздел 4.8).

Пациенты с нарушением функции почек

Необходимо проявлять осторожность при лечении пациентов с почечной недостаточностью вследствие ограниченного клинического опыта - может потребоваться более медленный подбор дозы препарата Зонегран. 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 нарушением функции печени

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 с 6 лет и подростки

Повышение дозы и поддерживающая доза

Зонегран 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 доза	
	Неделя 1	Неделя 2-8	Пациенты с массой тела от 20 до 55 кг*	Пациенты с массой тела более 55 кг
Дополнительная терапия: - с препаратами, индуцирующими изофермент СУРЗА4 (см. раздел 4.5)	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 СУРЗА4	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		

Примечание: 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.

Безопасность и эффективность препарата Зонегран 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 Зонегран. В таких случаях рекомендуется округлять рассчитанную дозу вверх или вниз до ближайшей доступной дозы, которая может быть достигнута с коммерчески доступными дозировками препарата Зонегран (25 мг, 50 мг и 100 мг).

Отмена

Если требуется отмена препарата Зонегран, 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

Зонегран принимают внутрь, запивая водой, вне зависимости от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к зонисамиду или к сульфонамидам, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Пациенты с аллергией на арахис или соевый белок (препарат содержит масло растительное гидрогенизированное из соевых бобов).
- Детский возраст до 6 лет (безопасность и эффективность препарата для данной категории пациентов не установлены).
- Пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью (применение у данной категории пациентов не изучалось).
- Беременность и период грудного вскармливания (данных по безопасности препарата для данной категории пациентов недостаточно (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»)).
- 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 препаратом Зонегран сообщалось о развитии тяжелых кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона.

Рекомендуется отмена препарата Зонегран у пациентов, у которых появились кожные высыпания и которые невозможно объяснить другими причинами. Все пациенты с появлением высыпаний на коже во время приема препарата Зонегран должны находиться под тщательным наблюдением, особенно пациенты с одновременным назначением других противоэпилептических средств, которые сами способны вызывать кожные высыпания.

Синдром отмены

Отмену препарата Зонегран производят путем постепенного снижения дозы во избежание возникновения эпилептических приступов. Недостаточно данных об отмене одновременно применяемых противоэпилептических препаратов после достижения контроля над приступами при применении препарата Зонегран в рамках вспомогательной терапии для перехода к монотерапии препаратом Зонегран. Поэтому отмена сопутствующего противоэпилептического лечения должна проводиться с осторожностью.

Реакции, связанные с наличием сульфонамидной группы

Зонегран 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.

Сообщалось о развитии случаев агранулоцитоза, тромбоцитопении, лейкопении, апластической анемии панцитопении и лейкоцитоза. Информации для оценки возможной взаимосвязи этих явлений с величиной принимаемой дозы препарата Зонегран 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 противоэпилептические препараты по ряду показаний. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических 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 Зонегран.

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 врачебной 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 гиперкальциурию 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 препаратом Зонегран. 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 Зонегран (с постепенным снижением дозы), так как возможно развитие остеопении. Если принято решение продолжить терапию при наличии стойкого ацидоза, следует рассмотреть возможность применения алкалоидов.

Метаболический ацидоз может привести к развитию гипераммониемии, которая отмечалась как с энцефалопатией, так и без нее на фоне лечения зонисамидом. Риск гипераммониемии может повышаться у пациентов, одновременно принимающих другие

лекарственные средства, способные вызывать гипераммониемию (например, вальпроат), а также у пациентов с нарушениями цикла образования мочевины или сниженной активностью печеночных митохондрий. У пациентов, у которых во время лечения зонисамидом развивается необъяснимая вялость или изменения психического состояния, следует учитывать возможность гипераммониемической энцефалопатии и рекомендуется определение уровня аммиака в крови.

Необходимо проявлять осторожность при назначении одновременно с ингибиторами карбоангидразы (например, топирамат и ацетазоламид), так как недостаточно данных, чтобы исключить фармакодинамическое взаимодействие (см. подраздел 4.4 «Пациенты детского возраста» и раздел 4.5).

Тепловой удар

Случаи снижения потоотделения и повышения температуры тела зафиксированы в основном у детей (см. подраздел 4.4 «Пациенты детского возраста»). Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Зонегран одновременно с препаратами, способствующими перегреванию организма, включая ингибиторы карбоангидразы и холиноблокаторы (см. подраздел 4.4 «Пациенты детского возраста»).

Панкреатит

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

Рабдомиолиз

При развитии у пациентов, принимающих Зонегран, 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 Зонегран и назначение соответствующего лечения.

Женщины с сохраненным детородным потенциалом

Женщины с сохраненным детородным потенциалом должны применять надежные методы контрацепции во время лечения препаратом Зонегран и на протяжении 1 месяца после его отмены (см. раздел 4.6). Женщинам с сохраненным детородным потенциалом, не использующим методы контрацепции, прием препарата Зонегран 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 Зонегран на плод. Женщины, планирующие беременность, должны проконсультироваться с врачом для переоценки лечения препаратом Зонегран 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

Зонегран 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 Зонегран. Снижение массы тела у детей может быть более выраженным (см. подраздел 4.4 «Пациенты детского возраста»).

Пациенты детского возраста

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

Зонегран 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 Зонегран:

- 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 оксибутирин).

ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ КАКОГО-ЛИБО ИЗ, НИЖЕ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ, 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 ними 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 Зонегран.

Препарат Зонегран 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 противоэpileптического препарата, приводящие к летальному исходу (см. раздел 4.8). Применение препарата Зонегран не рекомендуется у детей с пониженной массой тела (определение в соответствии с категорией ВОЗ по индексу массы тела с поправкой на возраст) или у детей с плохим аппетитом.

Частота снижения массы тела одинакова в различных возрастных группах (см. раздел 4.8), 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 Зонегран.

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 крови (см. раздел 4.4 «Метаболический ацидоз» для получения полной информации, см. раздел 4.8 о случаях снижения уровня бикарбоната). Длительный эффект низких уровней бикарбонатов на рост и развитие детей неизвестен.

Препарат Зонегран 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 Зонегран 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 Зонегран.

Когнитивные функции

Нарушение когнитивных функций у пациентов с эпилепсией связывают с основным

заболеванием и/или с применением противоэpileптических 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

Лекарственный препарат Зонегран содержит масло растительное гидрогенизированное из соевых бобов, пропилен гликоль, краситель закат солнечный (E110) (для дозировки 100 мг). Если у вас аллергия на арахис или сою, не применяйте этот лекарственный препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Влияние препарата Зонегран 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 Зонегран 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 Зонегран на действие других лекарственных средств

Другие ПЭП

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

Пероральные контрацептивы

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев прием препарата Зонегран 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 Зонегран с ингибиторами карбоангидразы (например, топираматом и ацетазоламидом) так как недостаточно данных для того, чтобы исключить возможное фармакодинамическое взаимодействие (см. раздел 4.4).

Зонегран не следует назначать детям одновременно с ингибиторами карбоангидразы, такими как топирамат и ацетазоламид (см. подраздел 4.4 «Пациенты детского возраста»).

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. Рекомендуется 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 Зонегран

В клинических исследованиях при одновременном применении с ламотриджином не выявлено влияния на фармакокинетику зонисамида. При одновременном назначении препарата Зонегран 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 CYP3A4 (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 CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал). Эти эффекты не являются клинически значимыми в случаях, когда Зонегран добавляется к уже получаемой терапии, однако, клинически значимые изменения концентрации зонисамида возможны при отмене, изменении режима дозирования или дополнительном назначении лекарственных средств, индуцирующих изофермент CYP3A4 (может потребоваться коррекция дозы препарата Зонегран). Рифампицин является мощным индуктором изофермента CYP3A4, если требуется его совместное назначение с препаратом Зонегран, следует тщательно контролировать состояние пациента, при необходимости корректируя дозу препарата Зонегран.
- ингибиторы изофермента CYP3A4: клинические данные не показали значимого влияния ингибиторов изофермента CYP3A4 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 Зонегран при сочетанном приеме с ингибиторами изофермента CYP3A4 не требуется.

Пациенты детского возраста

Исследования лекарственного взаимодействия у детей не проводились.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Нет достаточных данных о применении препарата Зонегран у беременных женщин. Исследования на животных показали, что зонисамид потенциально обладает репродуктивной токсичностью (см. раздел 5.3), 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.

Зонегран 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 Зонегран 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 Зонегран 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.

В исследованиях на животных было показано изменение параметров фертильности.

Женщины с сохраненным детородным потенциалом

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

Женщинам с сохраненным детородным потенциалом, не использующим методы контрацепции, прием препарата Зонегран 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 Зонегран на плод. Женщины, планирующие беременность, должны проконсультироваться с врачом для переоценки лечения препаратом Зонегран 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.

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. Зонегран 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 препарата Зонегран включает клинические исследования более чем на 1200 пациентов, более 400 из которых получали Зонегран 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 препарата Зонегран в клинических исследованиях и постмаркетинговом периоде. Частота возникновения определялась как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$).

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

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Очень редко
Инфекции и инвазии			Пневмония Урогенитальные 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 обмена веществ и питания	Анорексия		Гипокалиемия	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 нейролептический синдром

				Эпилептический статус
Нарушения со стороны органа зрения	Диплопия			Закрytoугольная 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
Желудочно-кишечные нарушения		Боль в животе Запор Диарея Диспепсия Тошнота	Рвота	Панкреатит
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 мышечной, скелетной и соединительной ткани				Рабдомиолиз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Нефролитиаз	Уролитиаз	Гидронефроз Почечная недостаточность Нарушение 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 веса		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 Зонегран.

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

Системно-органный класс	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	Гипокалиемия
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
Желудочно-кишечные нарушения		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 веса Повышение уровня креатинфосфокиназы Повышение уровня	Нарушение анализа мочи

		аланинаминотрансферазы	
		Повышение уровня аспаратаминотрансферазы	

Дополнительная информация по безопасности в особых группах пациентов

Пациенты 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 препаратом Зонегран 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.

Пациенты детского возраста

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 лекарственного 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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

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 ч после передозировки препарата Зонегран 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 препарата Зонегран 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: противозепитические средства, другие противозепитические средства.

Код АТХ: N03AX15

Зонисамид является противозепитическим средством, производным бензизоксазола, *in vitro* слабо угнетает карбоангидразу. Химически его структура отличается от других противозепитических 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 противозепитическое 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.

Применение в педиатрии

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 ч 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-сульфамойлацетилфенола (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 ч (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 ПЭП, в том числе индукторов изофермента CYP3A4, отсутствует.

Соотношение фармакодинамики и фармакокинетики

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

Применение в особых группах пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

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).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Фармакокинетика зонисамида у пациентов с печеночной недостаточностью изучена недостаточно.

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты детского возраста (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).

5.3 Данные доклинической безопасности

Изменения, не наблюдавшиеся в клинических исследованиях, но выявленные у собак при введении в дозах, сопоставимых с клиническим применением, включали нарушения со стороны печени (увеличение печени, изменение окраски на темно-коричневую, умеренное увеличение размеров гепатоцитов с концентрическими ламеллярными тельцами в цитоплазме и цитоплазматической вакуолизацией), связанные с усилением метаболизма. Зонисамид не проявлял признаков генотоксичности и не обладает канцерогенным потенциалом.

При введении зонисамида в период органогенеза вызывал пороки развития у мышей, крыс и собак, а также был эмбриолетален у обезьян при дозах и концентрациях в плазме матери, сопоставимых или более низких, чем терапевтические уровни у человека.

В исследовании токсичности при многократном пероральном введении молодым крысам при уровнях экспозиции, сопоставимых с таковыми у педиатрических пациентов при максимальной рекомендуемой дозе, отмечались снижение массы тела, изменения гистопатологии почек, клинико-патологических параметров и поведенческие нарушения. Изменения в гистопатологических и клинико-патологических параметрах почек считались связанными с ингибированием карбоангидразы зонисамидом. Эффекты на этом уровне дозы были обратимы в течение периода восстановления. При более высоком уровне дозы (системное воздействие в 2-3 раза выше терапевтического) гистопатологическое влияние на почки было более выраженными и лишь частично обратимым. Большинство нежелательных эффектов, наблюдавшихся у молодых крыс, были аналогичны тем, что отмечались в исследованиях токсичности зонисамида при многократном введении у взрослых крыс, однако гиалиновые капли в почечных канальцах и переходная гиперплазия наблюдались только в исследовании на молодых животных. При таком высоком уровне дозы у молодых крыс также наблюдалось снижение параметров роста, обучения и развития. Эти эффекты, вероятно, были связаны со снижением массы тела и выраженными фармакологическими эффектами зонисамида при максимально переносимой дозе. У крыс при уровнях экспозиции, эквивалентных максимальной терапевтической дозе у человека, отмечалось уменьшение числа жёлтых тел и мест имплантации. Нерегулярные эстральные циклы и снижение числа живых плодов наблюдались при уровнях экспозиции, превышающих терапевтические в три раза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Зонегран, 25 мг, капсулы

Масло растительное гидрогенизированное (из соевых бобов)

Целлюлоза микрокристаллическая

Натрия лаурилсульфат

Состав корпуса капсулы:

Желатин

Титана диоксид (E171)

Шеллак

Пропиленгликоль

Калия гидрохлорид

Краситель железа оксид черный (E172)

Зонегран, 50 мг, капсулы

Масло растительное гидрогенизированное (из соевых бобов)

Целлюлоза микрокристаллическая

Натрия лаурилсульфат

Состав корпуса капсулы:

Желатин

Титана диоксид (E171)

Шеллак

Пропиленгликоль

Калия гидрохлорид

Краситель железа оксид черный (E172)

Зонегран, 100 мг, капсулы

Масло растительное гидрогенизированное (из соевых бобов)

Целлюлоза микрокристаллическая

Натрия лаурилсульфат

Состав корпуса капсулы:

Желатин

Титана диоксид (E171)

Краситель красный очаровательный (E129)

Краситель солнечный закат желтый (E110)

Краситель железа оксид черный (E172)

Шеллак

Пропиленгликоль

Калия гидрохлорид

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 капсул в блистере из ПВХ/ПВДХ/фольги алюминиевой.

По 1 блистеру (для дозировки 25 мг), 2 блистера (для дозировки 50 мг) или 4 или 7 блистеров (для дозировки 100 мг) вместе с инструкцией по применению помещают в

картонную пачку.

Места вскрытия картонной пачки заклеены двумя прозрачными защитными стикерами.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Ирландия

Амдифарм Лимитед

Блок 17, Нортвуд-Хаус, Нортвуд-Кресент, Нортвуд, Дублин 9, D09 V504

Электронная почта: enquiries@advanzpharma.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Аспектус фарма»

Адрес: 142717, Московская область, г.о. Ленинский, п. Развилка, тер. Квартал 1, влд. 9

Тел./факс: +7 (495) 660-94-76, +7 (916) 205-06-04

Электронная почта: safety@aspectus-pharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Зонегран доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.