

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зонегран® (Zonegran®)

Регистрационный номер: ЛП-000739

Торговое наименование: Зонегран®

Международное непатентованное наименование: зонисамид

Лекарственная форма: капсулы

Состав:

Каждая капсула дозировкой 25/50/100 мг содержит:

Действующее вещество: зонисамид 25,0/50,0/100,0 мг.

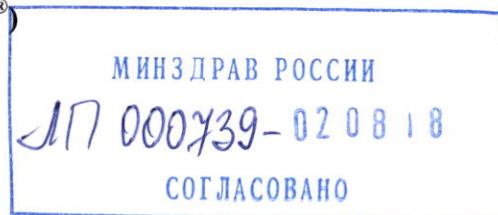
Вспомогательные вещества: масло растительное гидрогенизированное, целлюлоза микрокристаллическая, натрия лаурилсульфат.

Оболочка капсулы: желатин, титана диоксид (E171), краситель железа оксид черный (E172) (только для дозировки 50 мг), краситель красный очаровательный (E129) - 0,147 мг (только для дозировки 100 мг), краситель солнечный закат желтый (E110) - 0,002 мг (только для дозировки 100 мг), чернила 1014 Текпринт SW-9008 (шеллак, пропиленгликоль, калия гидрохлорид, краситель железа оксид черный (E172)).

Описание

Дозировка 25 мг: 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 белый с желтоватым оттенком порошок, свободный от видимых включений.

Дозировкой 50 мг: 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 белый с желтоватым оттенком порошок, свободный от видимых включений.



Дозировка 100 мг: 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 белый с желтоватым оттенком порошок, свободный от видимых включений.

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептический препарат, прочие противоэпилептические препараты.

Код АТХ: N03AX15

Фармакодинамика

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

продолжительного 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.

Фармакокинетика

Всасывание

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

внутри 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 насыщаемостью 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.

Метаболизм

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.

Выведение

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 неизменном 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 «Способ применения и дозы»).

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).

Показания для применения

Препарат Зонегран[®] показан:

- в монотерапии у взрослых пациентов с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без, с впервые диагностированной эпилепсией.
- в составе дополнительной терапии у взрослых, подростков и детей с 6 лет с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без.

Противопоказания для применения

Гиперчувствительность к активному веществу, какому-либо из вспомогательных веществ или к сульфонидам.

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.

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 противосудорожных препаратов после достижения контроля над приступами при применении препарата Зонегран[®] в рамках вспомогательной терапии для перехода к монотерапии препаратом Зонегран[®]. Поэтому отмена сопутствующего противосудорожного 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, связанным 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.

Необходимо проявлять осторожность при назначении одновременно с ингибиторами карбоангидразы (например, топирамат и ацетазоламид), так как недостаточно данных, чтобы исключить фармакодинамическое взаимодействие (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Тепловой удар

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

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 «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). 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 «Пациенты детского возраста» данного раздела).

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 перегревания 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 перегревания, 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 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 противэпилептического препарата, приводящие к летальному исходу. 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, 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. 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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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 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.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины с сохранным детородным потенциалом

Женщины с сохранным 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.

Беременность

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

Данные регистрового 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.

Грудное вскармливание

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. Исследования на животных изменения в параметрах фертильности.

Режим дозирования, способы введения и применения

Способы введения и применения

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

Режим дозирования у взрослых пациентов

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

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

Отмена

Если требуется отмена препарата Зонегран[®], то ее производят постепенно (см. раздел «Меры предосторожности при применении»). 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).

Режим дозирования у детей с 6 лет и подростков

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 СУР3А4, 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 «Меры предосторожности при применении»).

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 СУР3А4	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 СУР3А4	Неделя 1+2 1 мг/кг в сутки (однократно)	Неделя 3 и далее увеличение на 1 мг/кг с двухнедельными интервалами	от 6 до 8 мг/кг в сутки (однократно)	от 300 до 500 мг в сутки (однократно)

* Для обеспечения сохранения поддерживаемой 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 «Меры предосторожности при применении»). 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

Применение у пациентов пожилого возраста

Необходимо проявлять осторожность при назначении препарата Зонегран® из-за ограниченности имеющегося опыта. Следует учитывать профиль безопасности препарата (см. раздел «Побочное действие»).

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

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)

Применение у пациентов 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.

Возможные нежелательные реакции

Сводная информация по 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 «Меры предосторожности при применении»).

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 %.

Список 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 ($\geq 1/1000 < 1/100$) и очень редко ($< 1/10000$).

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

Системы органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Очень редко
Инфекционные и паразитарные заболевания			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	Анорекия		Гипокалиемия	Метаболический ацидоз Тубулярный почечный ацидоз
Нарушения психики	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	Брадикардия 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			Закрывугольная 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 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 скелетно-мышечной и соединительной ткани				Рабдомиолиз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Нефролитиаз	Уролитиаз	Гидронефроз Почечная недостаточность Нарушение состава мочи
Общие расстройства и нарушения 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 манипуляций				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

Системы органов	Очень часто	Часто	Нечасто
Инфекционные и паразитарные заболевания			Урогенитальные инфекции Пневмония
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Лейкопения Тромбоцитопения
Нарушения обмена веществ и питания		Снижение аппетита	Гипокалиемия
Нарушения психики		Возбуждение Депрессия Бессонница Эмоциональная лабильность Тревожность	Спутанность сознания Острый психоз Агрессивность Суицидальные мысли Галлюцинации
Нарушения со стороны		Атаксия	Нистагм

нервной системы		Головокружение Снижение памяти Сонливость Брадикардия Нарушение внимания Парестезии	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 расстройства и нарушения в месте введения		Повышенная утомляемость Повышение температуры тела Раздражительность	
Лабораторные и инструментальные данные	Снижение уровня бикарбонатов	Снижение веса Повышение уровня креатинфосфокиназы Повышение уровня аланинаминотрансферазы Повышение уровня аспаратаминотрансферазы	Нарушение анализа мочи

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 «Особые указания»). В некоторых случаях снижения массы тела наблюдалась задержка при переходе к следующей стадии Таннера и созревания костной ткани.

Извещение о нежелательных реакциях

Крайне важно извещать о нежелательных реакциях, возникших во время пострегистрационного применения лекарственного препарата. Это позволит контролировать соотношение пользы и риска при его применении. Просьба к медицинским работникам сообщать о возникновении любых нежелательных реакций по адресу, указанному в данной инструкции.

Передозировка

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 клоназепама. 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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 «Меры предосторожности при применении»).

Зонегран® не следует назначать детям одновременно с ингибиторами карбоангидразы, такими как топирамат и ацетазоламид (см. подраздел «Пациенты детского возраста» раздела «Меры предосторожности при применении»).

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.

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 быстрой психомоторных реакций.

Форма выпуска

Капсулы 25 мг, 50 мг, 100 мг.

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.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производство готовой лекарственной формы:

Завод Кавашима компании Эйсай Ко., Лтд., Япония.

Kawashima Plant of Eisai Co., Ltd., 1 Kawashimatakehaya-machi, Kakamigahara, Gifu 501-6195, Japan.

или

Эйсай Мануфэкчуринг Лимитед, Соединенное Королевство.

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, United Kingdom.

Фасовка (первичная упаковка), вторичная упаковка и выпускающий контроль качества:

Эйсай Мануфэкчуринг Лимитед, Соединенное Королевство.

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, United Kingdom.

Организация, уполномоченная принимать претензии на территории Российской Федерации:

ООО «Эйсай».

117342, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 65, к. 1.

Телефон: +7 (495) 580 70 26.

+7 (495) 580 70 27

Электронная почта: info_russia@eisai.net.

Директор по регистрации,
качеству и фармаконадзору
ООО «Эйсай»



Крамарь А.О.
(ФИО)