«УТВЕРЖДЕНО»
Фармакологический комитет
Государственного учреждения
«Центр безопасности фармацевтической
продукции» Министерства здравоохранения
Республики Узбекистан
«18» 09 2026 г. № 17

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЗОРЕСАН®

Торговое название препарата: Зоресан®
Действующее вещество (МНН): зонисамид (zonisamide)
Лекарственная форма: капсулы
Состав:
Каждая капсула содержит:
активное вещество: зонисамид 25 мг, 50 мг, 100 мг;
вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза PH 101, коллоидный диоксид кремния, лаурилсульфат натрия, гидрогенизированное касторовое масло, твердая желатиновая капсула;
Состав оболочки капсулы:
капсула 25 мг или 50 мг: желатин, вода очищенная, железа оксид желтый, железа оксид черный, титана диоксид, лаурилсульфат натрия;
капсула 100 мг: желатин, вода очищенная, железа оксид красный, титана диоксид, лаурилсульфат натрия.
Описание:
капсула Зоресан® *25 мг:* твердая желатиновая капсула размером «4», с непрозрачной серой крышкой и непрозрачным белым корпусом, содержащая порошок от белого до почти белого цвета.
капсула Зоресан® *50 мг:* твердая желатиновая капсула размером «3», с непрозрачной серой крышкой и непрозрачным белым корпусом, содержащая порошок от белого до почти белого цвета.
капсула Зоресан® *100 мг:* твердая желатиновая капсула размером «1», с непрозрачной красной крышкой и непрозрачным белым корпусом, содержащая порошок от белого до почти белого цвета.
Фармакотерапевтическая группа: Нервная система. Противоэпилептические препараты. Другие противоэпилептические препараты. Зонисамид.
Код АТХ: N03AX15

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Зонисамид является производным бензизоксазола. Это противосудорожное лекарственное средство со слабой активностью карбоангидразы *in vitro*. По химической структуре зонисамид отличается от других противоэпилептических средств.
Механизм действия
Механизм действия зонисамида полностью не изучен, но, вероятно, он действует на потенциал-зависимые натриевые и кальциевые каналы, нарушая тем самым синхронизированное возбуждение нейронов, уменьшая распространение судорожных разрядов и предотвращая последующую эпилептическую активность. Зонисамид также оказывает модулирующее действие на ГАМК-опосредованное ингибирование нейронов.
Противосудорожная активность зонисамида была изучена на различных моделях, в некоторых группах с индуцированными или врожденными приступами, и зонисамид, по-видимому, действует в этих моделях как противоэпилептического средство широкого спектра действия. Зонисамид предотвращает максимальные электросудорожные приступы и ограничивает распространение судорог, включая распространение судорожных импульсов от коры головного мозга к подкорковым структурам, а также подавляет

активность эпилептогенного фокуса. Однако, в отличие от фенитоина и карбамазепина, зонисамид действует преимущественно на судорожные разряды, возникающие в коре головного мозга.

Клиническая эффективность и безопасность

Монотерапия при парциальных припадках с вторичной генерализацией или без нее

Эффективность зонисамида в качестве монотерапии была установлена в двойном слепом параллельном групповом сравнении с пролонгированным высвобождением карбамазепина (PR) у 583 взрослых пациентов с недавно диагностированными парциальными припадками с вторичной генерализованной тонико-клонической эпилепсией или без нее. Пациенты были рандомизированы в группы карбамазепина и зонисамида, которые получали лечение в течение периода до 24 месяцев в зависимости от ответа. Пациенты титровали приём до начальной целевой дозы 600 мг карбамазепина или 300 мг зонисамида. Пациенты, у которых случился припадок, титровали до следующей целевой дозы, т. е. 800 мг карбамазепина или 400 мг зонисамида. Пациенты, у которых случился повторный припадок, титровали до максимальной целевой дозы 1200 мг карбамазепина или 500 мг зонисамида. Субъекты, у которых не было приступов в течение 26 недель при целевом уровне дозы, продолжали принимать эту дозу еще 26 недель.

Основные результаты этого исследования представлены в этой таблице:

	зонисамид	карбамазепин		
n (ITT популяция)	281	300		
Шесть месяцев отсутствия припадков			Дифф	ДИ95%
PP-популяция*	79.4%	83.7%	-4.5%	-12.2%; 3.1%
ITT-популяция	69.4%	74.7%	-6.1%	-13.6%; 1.4%
<4 приступа в течение 3 месяцев базового периода	71.7%	75.7%	-4.0%	-11.7%; 3.7%
>4 приступа в течение 3 месяцев базового периода	52.9%	68.9%	-15.9%	-37.5%; 5.6%
Двенадцать месяцев отсутствия припадков				
PP- популяция	67.6%	74.7%	-7.9%	- 17.2%; 1.5%
ITT- популяция	55.9%	62.3%	-7.7%	- 16.1%; 0.7%
<4 приступа в течение 3 месяцев базового периода	57.4%	64.7%	-7.2%	-15.7%; 1.3%
>4 приступа в течение 3 месяцев базового периода	44.1%	48.9%	-4.8%	-26.9%; 17.4%
Подтип приступов (6 месяцев отсутствия приступов - популяция PP)				
Все парциальные	76.4%	86.0%	-9.6%	-19.2%; 0.0%

Простые парциальные	72.3%	75.0%	-2.7%	-20.0%; 14.7%
Комплексные парциальные	76.9%	93.0%	-16.1%	-26.3%; -5.9%
Все генерализованные тонико-клонические	78.9%	81.6%	-2.8%	-11.5%; 6.0%
Вторичные тонико-клонические	77.4%	80.0%	-2.6%	-12.4%; 7.1%
Генерализованные тонико-клонические	85.7%	92.0%	-6.3%	-23.1%; 10.5%

PP = популяция по протоколу; ITT = популяция, имеющая намерение лечиться
*Первичная конечная точка

Дополнительная терапия при лечении парциальных припадков с вторичной генерализацией или без нее у взрослых

У взрослых эффективность зонисамида была продемонстрирована в 4 двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью до 24 недель с приемом один или два раза в день. Эти исследования показывают, что медианное снижение частоты парциальных припадков связано с дозой зонисамида с устойчивой эффективностью при дозах 300–500 мг в день.

Пациенты детского возраста

Дополнительная терапия при лечении парциальных припадков с вторичной генерализацией или без нее у подростков и детей (в возрасте от 6 лет и старше)

У детей (в возрасте от 6 лет и старше) эффективность зонисамида была продемонстрирована в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором приняли участие 207 пациентов, а продолжительность лечения составила до 24 недель. Уменьшение частоты приступов на 50% или более от исходного уровня в течение 12-недельного периода стабильной дозы наблюдалось у 50% пациентов, принимавших зонисамид, и у 31% пациентов, принимавших плацебо.

Конкретные проблемы безопасности, которые были выявлены в исследованиях у детей, включали: снижение аппетита и потерю веса, снижение уровня бикарбоната, повышенный риск образования камней в почках и обезвоживание. Все эти эффекты, и, в частности, потеря веса, могут иметь пагубные последствия для роста и развития и могут привести к общему ухудшению здоровья. В целом данные о влиянии на долгосрочный рост и развитие ограничены.

Фармакокинетика

Всасывание

Зонисамид почти полностью абсорбируется после перорального приема, обычно достигая пиковых значений в сыворотке крови или плазменных концентрациях в течение 2–5 часов после приёма. Эффект метаболизма первого прохождения считается незначительным. Абсолютная биодоступность оценивается примерно в 100%. Приём пищи не влияет на пероральную биодоступность, хотя пища может замедлять достижение пиковых концентраций C_{max} в плазме и сыворотке.

Значения AUC и C_{max} для зонисамида увеличиваются почти линейно после приёма однократной дозы (диапазон 100–800 мг) и после многократных доз (в диапазоне 100–400 мг один раз в сутки). Увеличение значений в равновесном состоянии, в зависимости от дозы, было немного больше, чем ожидалось, что, вероятно, связано с насыщаемостью связывания зонисамида с эритроцитами. Равновесное состояние достигается в течение 13 дней. Наблюдается несколько большая аккумуляция, по сравнению с однократным приёмом, чем это ожидалось.

Распределение

Зонисамид на 40–50% связывается с белками плазмы человека, а исследования *in vitro* показали, что на него не влияет присутствие других противоэпилептических лекарственных средств (например, фенитоина, фенобарбитала, карбамазепина и вальпроата натрия). Кажущийся объем распределения составляет около 1,1–1,7 л/кг у взрослых, что указывает на то, что зонисамид хорошо распределяется в тканях. Соотношение концентрации зонисамида в эритроцитах и плазме составляет около 15:1 при низких концентрациях и около 3:1 при более высоких концентрациях.

Метаболизм

Зонисамид метаболизируется главным образом посредством восстановительного расщепления бензизоксазольного кольца исходного лекарственного средства с участием изофермента CYP3A4 с образованием 2-сульфамоил-ацетилфенола (SMAP), а также путем N-ацетилирования. Исходное вещество и SMAP могут дополнительно подвергаться глюкуронизации. Метаболиты, которые не определяются в плазме крови, не обладают противосудорожной активностью. Данные о том, что зонисамид способен индуцировать свой собственный метаболизм, отсутствуют.

Выведение

Кажущийся клиренс зонисамида в равновесном состоянии после перорального приёма составляет около 0,70 л/ч, а конечный период полувыведения составляет около 60 часов, при условии отсутствия индукторов изофермента CYP3A4. Период полувыведения не зависит ни от дозы, ни от повторного приёма. Колебания концентрации в сыворотке или плазме крови в интервале дозы незначительные (<30%). Метаболиты и неизменённый зонисамид в основном выводятся почками. Почечный клиренс неизменённого зонисамида относительно низок (приблизительно 3,5 мл/мин), и около 15–30% принятой дозы выводится в неизменённом виде.

Линейность/нелинейность

Экспозиция зонисамида увеличивается до достижения равновесного состояния, что происходит примерно через 8 недель. При сравнении одного и того же уровня доз у субъектов с более высокой общей массой тела достигаются более низкие равновесные концентрации в сыворотке, но эти различия представляются незначительными. Возраст (≥ 12 лет) и пол, скорректированные по массе тела, не оказывают заметного влияния на экспозицию зонисамида у пациентов с эпилепсией при достижении его равновесной концентрации. Необходимость в коррекции дозы при применении каких-либо противоэпилептических лекарственных средств, включая индукторы изофермента CYP3A4, отсутствует.

Соотношение фармакодинамики и фармакокинетики

Зонисамид снижает среднюю частоту приступов за 28 дней, и это снижение пропорционально (логарифмически) средней концентрации зонисамида.

Особые группы пациентов

У пациентов с почечной недостаточностью почечный клиренс однократных доз зонисамида прямо пропорционален клиренсу креатинина. AUC плазмы зонисамида увеличена на 35% у пациентов с клиренсом креатинина <20 мл/мин.

Пациенты с нарушениями функции печени. Фармакокинетика зонисамида у пациентов с нарушениями функции печени изучена недостаточно.

Пациенты пожилого возраста: нет клинически значимых различий в фармакокинетике между молодыми (в возрасте 21–40 лет) и пожилыми (65–75 лет).

Дети и подростки (5–18 лет): Ограниченные данные указывают на то, что фармакокинетика у детей и подростков, которым вводили равновесную дозу 1, 7 или 12 мг/кг в день, разделенную на несколько приемов, аналогична таковой у взрослых после поправки на массу тела.

Показания к применению

Показания для применения зонисамида следующие:

- монотерапия при лечении парциальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией или без, впервые диагностированной эпилепсии у взрослых (см. раздел «Фармакодинамика»);
- дополнительная терапия при парциальных эпилептических приступах с вторичной генерализацией или без, у взрослых, подростков и детей в возрасте от 6 лет и старше.

Способ применения и дозы

Взрослые

Начальные и поддерживающие дозы

У взрослых капсулы зонисамида можно назначать в качестве монотерапии или добавлять к существующей. Дозу следует подбирать с учётом клинического эффекта. Рекомендуемые начальные и поддерживающие дозы приведены в Таблице 1. У некоторых пациентов, особенно тех, кто не принимает индукторы изофермента CYP3A4, клинический эффект может наблюдаться при более низких дозах.

Отмена

При необходимости прекращения приёма капсул зонисамида, отмена препарата должна происходить постепенно (см. раздел «Особые указания»). В клинических исследованиях на взрослых пациентах применялось снижение дозы на 100 мг в течение недели и одновременная корректировка доз других противоэпилептических препаратов (при необходимости).

Таблица 1

Рекомендованная схема
начальной и поддерживающей дозировки у взрослых пациентов

Режим дозирования	**Фаза титрования дозы**			**Обычная поддерживающая доза**
Монотерапия – у недавно диагностированных взрослых пациентов	**Неделя 1 + 2**	**Неделя 3 + 4**	**Неделя 5 + 6**	300 мг в день (1 раз в день). При необходимости приёма более высокой дозы повышение должно происходить в течение двух недель с шагом от 100 мг до максимум 500 мг.
	100 мг/день (1 раз в день)	200 мг/день (1 раз в день)	300 мг/день (1 раз в день)	
Дополнительная терапия - у пациентов, принимающих индукторы CYP3A4 (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»)	**Неделя 1**	**Неделя 2**	**Неделя 3**	300–500 мг в день (1 раз в день или в 2 приёма)
	50 мг/день (в 2 приёма)	100 мг/день (в 2 приёма)	Увеличение с недельным интервалом и шагом 100 мг	
	Неделя 1 + 2	**Неделя 3 + 4**	**Неделя 5 - 10**	300–500 мг в день

- у пациентов, НЕ принимающих индукторы CYP3A4; с почечной или печёночной недостаточностью	50 мг/день (в 2 приёма)	100 мг/день (в 2 приёма)	Увеличение с двухнедельным интервалом и шагом до 100 мг	(1 раз в день или в 2 приёма). У некоторых пациентов возможен клинический эффект при более низких дозах.

Общие рекомендации по дозированию капсул зонисамида для особых групп пациентов

Дети (старше 6 лет)

Начальные и поддерживающие дозы

Капсулы зонисамида добавляются к существующей терапии для детей в возрасте от 6 лет и старше. Дозу следует подбирать с учётом клинического эффекта. Рекомендуемые начальные и поддерживающие дозы приведены в Таблице 2. У некоторых пациентов, особенно тех, кто не принимает индукторы изофермента CYP3A4, клинический эффект может наблюдаться при более низких дозах.

Врачам следует обратить внимание детей и их родителей/опекунов на предупреждение о риске теплового удара, выделенное рамкой в разделе «Особые указания: Пациенты детского возраста» информационного вкладыша для пациента в упаковке препарата.

Таблица 2

Рекомендованная схема
начальной и поддерживающей дозировки у детей старше 6 лет

<table>
<tr><th>Режим дозирования</th><th colspan="2">Фаза титрования дозы</th><th colspan="2">Обычная поддерживающая доза</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Дополнительная терапия
- у пациентов, принимающих индукторы CYP3A4 (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»)</td><td>Неделя 1</td><td>Неделя 2 - 8</td><td>Пациенты с весом 20–55 кг [a]</td><td>Пациенты с весом> 55 кг</td></tr>
<tr><td>1 мг/кг/день (1 раз в день)</td><td>Увеличение с недельным интервалом и шагом 1 мг/кг</td><td>6–8 мг/кг/день (1 раз в день)</td><td>300–500 мг/день (1 раз в день)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">- у пациентов, НЕ принимающих индукторы CYP3A4</td><td>Неделя 1 + 2</td><td>Неделя> 3</td><td rowspan="2">6–8 мг/кг/день (1 раз в день)</td><td rowspan="2">300–500 мг/день (1 раз в день)</td></tr>
<tr><td>1 мг/кг/день (1 раз в день)</td><td>Увеличение с двухнедельным интервалом и шагом 1 мг/кг</td></tr>
</table>

***Примечание*:**

а. Для поддержания терапевтической дозы, следует контролировать вес ребенка и пересматривать дозу по мере изменения в весе до 55 кг. Режим дозирования составляет 6–8 мг/кг/сутки до максимальной дозы 500 мг/сутки.

Безопасность и эффективность применения капсул зонисамида у детей в возрасте до 6 лет или у детей до 20 кг пока не установлены.

Имеются ограниченные данные клинических исследований у пациентов с массой тела менее 20 кг. Поэтому у детей в возрасте от 6 лет и старше с массой тела менее 20 кг следует назначать препарат с предосторожностью.

Не всегда возможно точно рассчитать дозу с помощью доступных на рынке капсул зонисамида. Поэтому, в этих случаях, рекомендуется округлять общую дозу в большую или

меньшую сторону до ближайшей доступной дозы, которую можно достичь, применяя доступные на рынке капсулы зонисамида (25 мг, 50 мг и 100 мг).

Отмена

При необходимости прекращения приёма зонисамида, отмена препарата должна происходить постепенно (см. раздел «Особые указания»). В клинических исследованиях с участием детей титрование дозы осуществлялось путем снижения дозы с недельными интервалами с шагом около 2 мг/кг (т. е. в соответствии с графиком, приведенным в Таблице 3).

Таблица 3

Рекомендованная схема
титрования для снижения дозы у детей старше 6 лет

Вес	**Снижение в недельном интервале с шагом:**
20–28 кг	25–50 мг/день*
29–41 кг	50–75 мг/день*
42–55 кг	100 мг/день*
>55 кг	100 мг/день*

***Примечание*:**

*все дозы назначаются 1 раз в день

Пациенты пожилого возраста

Следует проявлять осторожность при начале лечения у пациентов пожилого возраста, поскольку информация о применении капсул зонисамида у этой группы пациентов ограничена. Врачам также следует учитывать профиль безопасности капсул зонисамида (см. раздел «Побочные действия»).

Пациенты с почечной недостаточностью

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с почечной недостаточностью, так как существует ограниченная информация о применении капсул зонисамида у этой группы пациентов, что может потребовать более длительное титрование препарата. Поскольку зонисамид и его метаболиты выводятся почками, препарат следует отменить, если у пациентов развивается острая почечная недостаточность или наблюдается клинически значимое устойчивое повышение уровня креатинина в сыворотке крови.

У пациентов с почечной недостаточностью почечный клиренс после приёма однократных доз зонисамида был прямо пропорционален клиренсу креатинина. AUC плазмы зонисамида увеличена на 35% у пациентов с клиренсом креатинина <20 мл/мин.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалось. Поэтому применение у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не рекомендуется. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью, что может потребовать более длительное титрование приёма капсул зонисамида.

Способ применения

Твердые капсулы зонисамида предназначены для перорального применения.

Влияние пищи

Капсулы зонисамида можно принимать с пищей или без (см. раздел «Фармакокинетика»).

Побочные действия

Краткое описание профиля безопасности

В клинических исследованиях капсулы зонисамида принимали более чем 1200 пациентов, более 400 из которых принимали капсулы зонисамида в течение как минимум 1 года.

Следует отметить, что зонисамид является производным бензизоксазола, которое содержит сульфонамидную группу. Серьезные иммунные побочные реакции, связанные с

лекарственными средствами, содержащими сульфонамидную группу, включают сыпь, аллергическую реакцию и серьезные гематологические нарушения, включая апластическую анемию, которая очень редко может быть летальной (см. раздел «Особые указания»).

Наиболее распространенными побочными реакциями в контролируемых исследованиях дополнительной терапии были сонливость, головокружение и анорексия. Наиболее распространенными побочными реакциями в сравнительном рандомизированном контролируемом исследовании монотерапии зонисамида и карбамазепина с пролонгированным высвобождением, были снижение бикарбоната, снижение аппетита и снижение веса. Частота аномально выраженного низкого уровня бикарбоната в сыворотке (снижение менее 17 мЭкв/л и более 5 мЭкв/л) составила 3,8%. Частота выраженного снижения веса на 20% и более составила 0,7%.

Табличный список побочных реакций

Побочные реакции, связанные с приёмом капсул зонисамида, полученные в ходе клинических исследований и пострегистрационного наблюдения, приведены в таблице ниже. Частоты распределены по следующей схеме:

Очень часто	> 1/10
Часто	> 1/100 до <1/10
Нечасто	> 1/1 000 до <1/100
Редко	> 1/10 000 до < 1/1 000
Очень редко	< 1/10 000
Неизвестно	невозможно оценить на основе имеющихся данных

Таблица 4

Побочные реакции, связанные с приёмом капсул зонисамида в качестве дополнительного лечения, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований и пострегистрационного наблюдения

Класс системы органов (терминология MedDRA)	**Очень часто**	**Часто**	**Нечасто**	**Очень редко**
Инфекции и инвазии			Пневмония, инфекция мочевыводящих путей	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Экхимоз		Агранулоцитоз, апластическая анемия, лейкоцитоз, лейкопения, лимфаденопатия, панцитопения, тромбоцитопения

Нарушения со стороны иммунной системы		Гиперчувствительность		Синдром гиперчувствительности, вызванный лекарственными средствами, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами
Нарушения метаболизма и питания	Анорексия		Гипокалиемия	Метаболический ацидоз, почечный канальцевый ацидоз
Психические расстройства	Ажитация, раздражительность, состояние спутанности сознания, депрессия	Аффективная лабильность, тревога, бессонница, психотические расстройства	Гнев, агрессия, суицидальные мысли, попытка суицида	Галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы	Атаксия, головокружение, нарушение памяти, сонливость	Брадифрения, нарушение внимания, нистагм, парестезия, нарушение речи, тремор	Судороги	Амнезия, кома, *grand mal* припадки, миастенический синдром, злокачественный нейролептический синдром, эпилептический статус
Нарушения со стороны органа зрения	Диплопия			Закрытоугольная глаукома, боль в глазах, миопия, размытое зрение, снижение остроты зрения
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				Одышка, аспирационная пневмония, нарушение дыхания, пневмонит гиперчувствительного типа
Желудочно-кишечные нарушения		Боль в животе, запор, диарея, диспепсия, тошнота	Рвота	Панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Холецистит, Холелитиаз	Гепатоцеллюлярное повреждение

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		Сыпь, зуд, алопеция		Ангидроз, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной тканей				Рабдомиолиз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Нефролитиаз	Мочевые камни	Гидронефроз, почечная недостаточность, нарушения состава мочи
Общие нарушения и реакции в месте введения		Усталость, гриппоподобное состояние, лихорадка, периферический отек		
Лабораторные и инструментальные данные	Снижение уровня бикарбоната	Снижение веса		Повышение креатинфосфокиназы в крови, повышение уровня креатинина в крови, повышение уровня мочевины в крови, отклонения от нормы показателей функции печени
Травмы, интоксикации и осложнения процедур				Тепловой удар

Кроме того, были отдельные случаи внезапной необъяснимой смерти у пациентов с эпилепсией (SUDEP), получавших капсулы зонисамида.

Таблица 5

Побочные реакции в сравнительном рандомизированном контролируемом исследовании монотерапии зонисамида и карбамазепина пролонгированного действия

Класс системы органов (терминология MedDRA)	**Очень часто**	**Часто**	**Нечасто**

Инфекции и инвазии			Инфекция мочевыводящих путей, пневмония
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Лейкопения, тромбоцитопения
Нарушения метаболизма и питания		Пониженный аппетит	Гипокалиемия
Психические расстройства		Ажитация, депрессия, бессонница, перепады настроения, тревога	Состояние спутанности сознания, острый психоз, агрессия, суицидальные мысли, галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы		Атаксия, головокружение, нарушение памяти, сонливость, брадифрения, нарушение внимания, парестезия	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 подкожной клетчатки		Сыпь	Зуд, экхимоз
Общие нарушения и реакции в месте введения		Усталость, лихорадка, раздражительность	

Лабораторные и инструментальные данные	Снижение уровня бикарбоната	Снижение веса, увеличение креатинфосфокиназы крови, повышение аланинаминотрансферазы, повышение аспартатаминотрансферазы	Нарушение показателей мочи

Дополнительная информация для особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

Объединенный анализ данных по безопасности 95 пожилых людей показал относительно более высокую частоту сообщений о периферическом отеке и зуде по сравнению со взрослой популяцией.

Обзор пострегистрационных данных показывает, что пациенты в возрасте 65 лет и старше сообщают о более высокой частоте, чем общая популяция, следующих событий: синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и синдром лекарственной гиперчувствительности (СЛГ).

Пациенты детского возраста

Профиль нежелательных явлений зонисамида у детей в возрасте от 6 до 17 лет в плацебо-контролируемых клинических исследованиях соответствовал таковому у взрослых. Среди 465 субъектов в базе данных по безопасности для детей (включая еще 67 субъектов из расширенной фазы контролируемого клинического исследования) было 7 смертей (1,5%; 14,6/1000 человеко-лет): 2 случая эпилептического статуса, из которых один был связан с серьезной потерей веса (10% в течение 3 месяцев) у субъекта с недостаточным весом и последующим отказом от приема лекарств; 1 случай черепно-мозговой травмы/гематомы и 4 смерти у субъектов с уже существующими функциональными неврологическими дефицитами по различным причинам (2 случая сепсиса/органной недостаточности, вызванной пневмонией, 1 SUDEP и 1 черепно-мозговая травма). В общей сложности 70,4% субъектов детского возраста, получавших зонисамид в контролируемом исследовании или его открытом расширении, имели по крайней мере один показатель бикарбоната ниже 22 ммоль/л, наблюдавшийся во время лечения. Продолжительность низких показателей бикарбоната также была длительной (медиана 188 дней). Объединенный анализ данных по безопасности 420 детей (183 человека в возрасте от 6 до 11 лет и 237 человек в возрасте от 12 до 16 лет со средней продолжительностью воздействия около 12 месяцев) показал относительно более высокую частоту сообщений о пневмонии, обезвоживании, сниженном потоотделении, аномальных результатов показателей функции печени, отите, фарингите, синусите и инфекции верхних дыхательных путей, кашле, носовом кровотечении и рините, болях в животе, рвоте, сыпи и экземе, а также лихорадке по сравнению со взрослым населением (особенно у лиц в возрасте до 12 лет) и, в редких случаях при анемии, повышенном креатинине, лимфаденопатии и тромбоцитопении. Частота снижения массы тела на 10% и более составила 10,7% (см. раздел «Особые указания»). В некоторых случаях снижения массы тела наблюдалась задержка перехода к следующей стадии Таннера и созревания костей.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующему веществу, к любому из вспомогательных веществ или к сульфаниламидам.

Капсулы зонисамида не рекомендуются для применения у детей младше 6 лет. Капсулы зонисамида содержат гидрогенизированное касторовое масло, которое может вызвать расстройство желудка и диарею.

Лекарственные взаимодействия

Влияние капсул зонисамида на ферменты цитохрома P_{450}

Исследования *in vitro* с использованием микросом печени человека показывают отсутствие или незначительное (<25%) ингибирование изоферментов цитохрома P_{450} 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4 при уровнях зонисамида превышающих примерно в два раза или более клинически значимые несвязанные концентрации в сыворотке. Следовательно, ожидается, что капсулы зонисамида не влияют на фармакокинетику других лекарственных средств через механизмы, опосредованные цитохромом P_{450}, что продемонстрировано для карбамазепина, фенитоина, этинилэстрадиола и дезипрамина *in vivo*.

Возможное влияние капсул зонисамида на другие лекарственные средства

Противоэпилептические лекарственные средства

У пациентов с эпилепсией равновесные концентрации капсул зонисамида не приводили к клинически значимым фармакокинетическим эффектам карбамазепина, ламотриджина, фенитоина или вальпроата натрия.

Пероральные контрацептивы

В клинических исследованиях на здоровых добровольцах равновесные концентрации капсул зонисамида не влияли на концентрации в сыворотке этинилэстрадиола или норэтистерона комбинированного перорального контрацептива.

Ингибиторы карбоангидразы

Капсулы зонисамида следует использовать с осторожностью у взрослых пациентов, которым одновременно назначили ингибиторы карбоангидразы, такие как топирамат и ацетазоламид, так как недостаточно данных для исключения возможного фармакодинамического взаимодействия (см. раздел «Особые указания»).

Капсулы зонисамида не следует применять в качестве лекарственного средства у детей в комбинации с другими ингибиторами карбоангидразы, такими как топирамат и ацетазоламид (см. раздел «Особые указания: Пациенты детского возраста»).

Субстраты Р-гликопротеина

Исследование *in vitro* показывают, что зонисамид является слабым ингибитором Р-гликопротеина (MDR1) с IC_{50} 267 мкмоль/л, поэтому существует теоретический вероятность, что зонисамид влияет на фармакокинетику веществ, являющимися субстратами Р-гликопротеина. Следует соблюдать осторожность в начале или при прекращении лечения зонисамидом или при изменении дозы зонисамида у пациентов, одновременно получающих лекарственные средства, являющиеся субстратами Р-гликопротеина (например, дигоксин, хинидин).

Потенциально возможное влияние других лекарственных средств на зонисамид

В клинических исследованиях совместное применение ламотриджина не оказывало заметного влияния на фармакокинетику зонисамида. Комбинация с другими лекарственными средствами, которые могут приводить к мочекаменной болезни, может увеличить риск образования камней в почках, поэтому следует избегать одновременного применения с такими лекарственными средствами.

Зонисамид частично метаболизируется с помощью CYP3A4 (восстановительное расщепление), а также с помощью N-ацетилтрансфераз и конъюгации с глюкуроновой кислотой, следовательно, вещества, которые могут индуцировать или ингибировать эти ферменты, могут влиять на фармакокинетику зонисамида:

- Индукторы. У пациентов с эпилепсией, получающих индукторы изофермента CYP3A4, такие как фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал, экспозиция зонисамида снижается. Но, это взаимодействие, вероятно, не имеет клинического значения, если зонисамид добавляется к существующей терапии. Однако, возможно изменение концентрации зонисамида, если произойдёт отмена, корректировка дозы или сопутствующее добавление к лечению индукторов изофермента CYP3A4 противоэпилептических или других лекарственных средств, следовательно, может

потребоваться корректировка дозы зонисамида. Рифампицин является мощным индуктором CYP3A4 и, если необходимо его совместное применение, пациент должен тщательно наблюдаться, а доза зонисамида и других субстратов CYP3A4 корректируется по мере необходимости.

- Ингибиторы CYP3A4. На основании клинических данных известные специфические и неспецифические ингибиторы CYP3A4, по-видимому, не оказывают клинически значимого влияния на параметры фармакокинетической экспозиции зонисамида. Равновесные концентрации кетоконазола (400 мг/день) или циметидина (1200 мг/день) не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику разовых доз зонисамида, назначаемых здоровым добровольцам. Следовательно, нет необходимости корректировки доз при совместном применении с известными ингибиторами CYP3A4.

Пациенты детского возраста

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

Особые указания

Кожные высыпания необъяснимого характера

Сообщалось о случаях серьёзных кожных высыпаниях, при терапии зонисамидом, включая синдром Стивенса-Джонсона.

Рекомендуется отмена капсул зонисамида у пациентов, с кожными высыпаниями, которые невозможно объяснить другими причинами. Все пациенты, у которых появляется сыпь во время приема капсул зонисамида, должны находиться под тщательным наблюдением, а в особенности пациенты, одновременно принимающие другие противоэпилептические средства, которые сами способны вызвать кожные высыпания.

Синдром отмены

Для того чтобы снизить вероятность судорог при отмене, в соответствии с современной клинической практикой прекращение применения капсул зонисамида у пациентов с эпилепсией должно осуществляться путем постепенного уменьшения дозы. Недостаточно данных для перехода на монотерапию капсулами зонисамида и отмены сопутствующих противоэпилептических лекарственных средств, применяемым совместно, в качестве дополнительной терапии, после достижения контроля над приступами. Поэтому, отмена сопутствующих противоэпилептических лекарственных средств должна осуществляться с осторожностью.

Сульфонамидные реакции

Зонисамид является производным бензизоксазола, содержащим сульфонамидную группу. К серьёзным побочным реакциям со стороны иммунной системы, связанным с лекарственными средствами, содержащими сульфонамидную группу, относятся сыпь, аллергические реакции и серьезные гематологические нарушения, включая апластическую анемию, которая, в очень редких случаях, может привести к летальному исходу.

Сообщалось о случаях агранулоцитоза, тромбоцитопении, лейкопении, апластической анемии, панцитопении и лейкоцитоза. Информации для оценки взаимосвязи этих явлений с величиной дозы и продолжительностью лечения недостаточно.

Острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Сообщалось о синдроме острой миопии, связанной с вторичной закрытоугольной глаукомой, у взрослых и детей, получающих зонисамид. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения и/или боль в глазу. Офтальмологические данные могут включать миопию, обмеление передней камеры, гиперемию глаза (покраснение) и повышение внутриглазного давления. Этот синдром может быть связан с супрацилиарным выпотом, приводящим к смещению вперёд хрусталика и радужной оболочки, и вторичной закрытоугольной глаукомой. Симптомы могут возникнуть в течение нескольких часов или недель после начала терапии. Лечение заключается в прекращении по решению врача применения зонисамида как можно быстрее, и принятии соответствующих мер по

снижению внутриглазного давления. Повышенное внутриглазное давление любой этиологии, если его не лечить, может привести к серьезным последствиям, включая необратимую потерю зрения. Следует соблюдать осторожность при лечении зонисамидом пациентов с заболеваниями органа зрения в анамнезе.

Суицидальное мышление и поведение

Суицидальные мысли и поведение были зарегистрированы у пациентов, получавших противоэпилептические средства по разным показаниям. Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических лекарственных средств также показал небольшой повышенный риск суицидальных мыслей и поведения. Механизм этого риска неизвестен, а имеющиеся данные не исключают возможности повышенного риска в отношении капсул зонисамида.

Поэтому следует проводить наблюдение за такими пациентами на предмет признаков суицидальных мыслей и поведения и рассматривать возможность соответствующего лечения. Пациентам (и лицам, осуществляющим уход за пациентами) следует рекомендовать обратиться к врачу в случае появления признаков суицидального мышления или поведения.

Камни в почках

Некоторые пациенты, особенно те, которые имеют предрасположенность к нефролитиазу, могут подвергаться повышенному риску образования камней в почках и связанных с ними признаков и симптомов, таких как почечная колика, почечная боль или боль на боку. Нефролитиаз может привести к хроническому заболеванию почек. Факторы риска развития нефролитиаза включают образование камней, семейный анамнез нефролитиаза и гиперкальциурии. Ни один из этих факторов риска не может достоверно предсказать образование камней во время лечения зонисамидом. Кроме того, пациенты, принимающие другие лекарства, связанные с нефролитиазом, могут подвергаться повышенному риску. Увеличение потребления жидкости и диуреза может помочь снизить риск образования камней, особенно у тех, кто имеет предрасполагающие факторы риска.

Метаболический ацидоз

Метаболический гиперхлоремический ацидоз, без анионного разрыва (то есть снижение уровня бикарбоната в сыворотке ниже нормального референтного диапазона в отсутствие хронического респираторного алкалоза) связывают с лечением капсулами зонисамида. Развитие метаболического ацидоза обусловлено потерей бикарбоната почками вследствие ингибирующего действия зонисамида на карбоангидразу. Такой электролитный дисбаланс наблюдался при применении капсул зонисамида в плацебо-контролируемых клинических исследованиях, а также в постмаркетинговый период. Как правило, зонисамид-индуцированный метаболический ацидоз возникает на ранних стадиях лечения, но и может проявиться в любой период лечения. Снижение уровня бикарбонатов выражено обычно незначительно (в среднем снижается приблизительно на 3,5 мЭкв/л при суточной дозе 300 мг у взрослых), в редких случаях у пациентов отмечается более серьезное снижение. Состояние или методы лечения, которые предрасполагают к ацидозу (такие как почечная недостаточность, тяжелые респираторные нарушения, эпилептический статус, диарея, хирургическое вмешательство, диета, способствующая образованию кетоновых тел, другие лекарственные средства), могут способствовать усилению влияния зонисамида, на уровень бикарбонатов.

Риск метаболического ацидоза, вызванного зонисамидом, чаще встречается у молодых пациентов. Надлежащую оценку и мониторинг уровня бикарбоната в сыворотке следует проводить у пациентов, принимающих зонисамид и имеющих состояния, увеличивающие риск ацидоза, у пациентов с повышенным риском неблагоприятных последствий метаболического ацидоза и у пациентов с симптомами, предполагающими метаболический ацидоз. Если развивается и сохраняется метаболический ацидоз, следует рассмотреть возможность уменьшения дозы или отмены приёма капсул зонисамида (путем

постепенного прекращения или уменьшения терапевтической дозы), так как может развиться остеопения.
Если принято решение продолжить приём капсул зонисамида при наличии стойкого ацидоза, следует рассмотреть возможность применения щелочных средств.
Метаболический ацидоз может привести к гипераммониемии, которая была зарегистрирована с энцефалопатией или без нее во время лечения зонисамидом. Риск гипераммониемии может быть повышен у пациентов, одновременно принимающих другие препараты, которые могут вызывать гипераммониемию (например, вальпроат), или у которых есть фоновое нарушение цикла мочевины или сниженная активность митохондрий печени. У пациентов, у которых развивается необъяснимая летаргия или изменения психического состояния во время лечения зонисамидом, рекомендуется рассмотреть возможность гипераммониемической энцефалопатии и измерить уровень аммиака.
Капсулы зонисамида следует использовать с осторожностью у взрослых пациентов, одновременно принимающих ингибиторы карбоангидразы, такие как топирамат или ацетазоламид, так как недостаточно данных для исключения их фармакодинамического взаимодействия (см. также разделы «Особые указания: Пациенты детского возраста» и «Лекарственные взаимодействия»).
Тепловой удар
Имеются сообщения о случаях снижения потоотделения и повышения температуры тела, в основном у детей (см. раздел «Особые указания: Пациенты детского возраста»). У взрослых следует проявлять осторожность, если капсулы зонисамида назначаются пациентам совместно с другими лекарственными средствами, предрасполагающим к нарушениям, связанным с перегревом тела, к которым относятся ингибиторы карбоангидразы и лекарственные средства с антихолинергической активностью (см. раздел «Особые указания: Пациенты детского возраста»).
Панкреатит
При развитии у пациентов, принимающих капсулы зонисамид, клинических признаков и симптомов панкреатита, рекомендуется контролировать уровни липазы и амилазы поджелудочной железы. В случае подтверждённого панкреатита при отсутствии других очевидных причин, рекомендуется рассмотреть возможность отмены капсул зонисамида и начать соответствующее лечение.
Рабдомиолиз
При развитии у пациентов, принимающих капсулы зонисамид, сильных мышечных болей и/или слабости, независимо от наличия или отсутствия лихорадки, рекомендуется проводить оценку маркеров повреждения мышц, включая уровни креатинфосфокиназы и альдолазы в сыворотке крови. Если он превышен, при отсутствии другой очевидной причины, такой как травма или генерализованные судороги, рекомендуется рассмотреть возможность прекращения приёма капсул зонисамида и начать соответствующее лечение.
Женщины фертильного возраста
Женщины фертильного возраста должны использовать эффективную контрацепцию во время лечения капсулами зонисамида и в течение одного месяца после отмены (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»). Капсулы зонисамида нельзя применять женщинам фертильного возраста, не использующим эффективную контрацепцию, за исключением случаев явной необходимости, когда потенциальная польза превышает риск для плода. Специалисту необходимо дать совет женщинам фертильного возраста относительно возможного воздействия капсул зонисамида на плод, и перед началом лечения следует обсудить с пациенткой соотношение пользы и риска. Женщинам, планирующим беременность, следует встретиться со своими медицинскими специалистами, чтобы пересмотреть лечение капсулами зонисамида и рассмотреть другие варианты лечения. Врачи, назначающие пациентам капсулы зонисамида, должны подробно проинформировать пациентов о необходимости использования соответствующей эффективной контрацепции, и, основываясь на индивидуальной клинической ситуации

пациента, должны дать клиническую оценку того, адекватны ли пероральные контрацептивы (ПОК) или дозы компонентов ПОК.

Снижение массы тела

Капсулы зонисамида могут вызывать снижение массы тела, поэтому во время лечения этим лекарственным средством пациентов с пониженной массой тела или при её снижении необходимо назначение пищевых добавок или усиленное питание. При выраженном снижении массы тела, необходимо рассмотреть возможность отмены капсул зонисамида. Снижение массы тела у детей может быть более выраженным (см. раздел «Особые указания: Пациенты детского возраста»).

Пациенты детского возраста

Упомянутые выше особые указания и меры предосторожности применимы также и к пациентам подросткового и детского возраста. Упомянутые ниже особые указания и меры предосторожности больше относятся к пациентам детского и подросткового возраста.

Тепловой удар и дегидратация

Профилактика перегревания и дегидратации у детей

Капсулы зонисамида могут вызвать снижение потоотделения и приводить к перегреванию, и при отсутствии соответствующей помощи, у ребёнка может произойти повреждение головного мозга и летальный исход. Дети подвержены наибольшему риску, особенно в жаркую погоду.

Если ребенок принимает капсулы зонисамида:

- Ребенок должен избегать перегревания, особенно в жаркую погоду;
- Ребенок должен избегать тяжёлой физической нагрузки, особенно в жаркую погоду;
- Ребенок должен увеличить потребление холодной воды.
- Ребенок не должен принимать следующие лекарственные средства:

Ингибиторы карбоангидразы (такие как топирамат и ацетазоламид) и антихолинергические агенты (такие как кломипрамин, гидроксизин, дифенгидрамин, галоперидол, имипрамин и оксибутинин).

ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ КАКОГО-ЛИБО ИЗ НИЖЕПЕРЕЧИСЛЕНЫХ СИМПТОМОВ У РЕБЕНКА, НЕОБХОДИМО НЕМЕДЛЕННО ОБРАТИТЬСЯ ЗА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ И ПРОВЕСТИ НЕОТЛОЖНЫЕ МЕРЫ ПЕРВОЙ ПОМОЩИ.

Если наблюдается ощущение сильного жара от кожи при незначительном потоотделении или его отсутствии, или если ребенок находится в состоянии спутанности сознания и у него отмечаются мышечные спазмы, учащенное дыхание и сердцебиение:

- Необходимо поместить ребенка в прохладное затененное место;
- Смочить кожу ребенка холодной водой;
- Дать ребенку выпить прохладной воды.

Случаи снижения потоотделения и повышения температуры тела были зарегистрированы в основном у детей. В ряде случаев был диагностирован тепловой удар, требующий стационарного лечения. Сообщалось о тепловом ударе, потребовавшим госпитализации и вызвавший смерть. Большинство случаев произошло в условиях высокой температуры окружающей среды. Врачи должны обсуждать с пациентами и лицами, осуществляющими за ними уход, потенциальную серьезность теплового удара, ситуаций, в которых он может возникнуть, а также действия, которые необходимо предпринять в случае появления каких-либо соответствующих признаков или симптомов. Пациенты или лица, осуществляющие за ними уход, должны быть предупреждены о необходимости поддерживать адекватную гидратацию и избегать воздействия чрезмерных температур и физических нагрузок в зависимости от состояния пациента. При назначении лекарственного препарата необходимо обратить внимание пациентов детского возраста и их родителей/опекунов на рекомендации по предотвращению теплового удара и перегрева у детей. В случае появления признаков или симптомов дегидратации, олигогидроза или повышения температуры тела следует рассмотреть возможность отмены капсул зонисамида.

Капсулы зонисамида не следует использовать в качестве лекарственного средства у пациентов детского возраста совместно с другими лекарственными средствами, предрасполагающим к нарушениям, связанным с перегревом тела, к которым относятся ингибиторы карбоангидразы и лекарственные средства с антихолинергической активностью.

Снижение массы тела

Потеря веса, приводящая к ухудшению общего состояния и невозможности принимать противоэпилептические препараты, была связана с летальным исходом (см. раздел «Побочные действия»). Капсулы зонисамида не рекомендуется пациентам детского возраста с недостаточным весом (определение ВОЗ в соответствии с категориями ИМТ, скорректированными по возрасту) или с пониженным аппетитом.

Частота снижения массы тела одинакова для всех возрастных групп, однако, учитывая потенциальную серьезность потери веса у детей, следует контролировать вес в этой популяции. Если пациент не набирает вес в соответствии с диаграммами роста, необходимо рассмотреть усиленное питание и пищевые добавки, в противном случае применение капсул зонисамида следует прекратить.

Имеются ограниченные данные клинических исследований у пациентов с массой тела менее 20 кг. Поэтому терапию детей в возрасте от 6 лет и старше с массой тела менее 20 кг следует проводить с осторожностью. Долгосрочный эффект потери веса на рост и развитие в детской популяции неизвестен.

Метаболический ацидоз

Риск метаболического ацидоза, вызванного зонисамидом, чаще встречается у детей и подростков. Необходимо проводить надлежащую оценку и мониторинг уровня бикарбоната в сыворотке крови у этой группы населения (см. выше пункт «*Метаболический ацидоз*», см. раздел «Побочные действия»). Долгосрочное влияние низких уровней бикарбоната на рост и развитие неизвестно.

Капсулы зонисамида не следует использовать в качестве лекарственного средства у детей с другими ингибиторами карбоангидразы, такими как топирамат и ацетазоламид (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Камни в почках

Камни в почках встречались у детей (см. выше пункт «*Камни в почках*»).

Некоторые пациенты, особенно те, которые имеют предрасположенность к нефролитиазу, могут подвергаться повышенному риску образования камней в почках и связанных с ними признаков и симптомов, таких как почечная колика, почечная боль или боль в боку. Нефролитиаз может приводить к хроническому повреждению почек. Факторы риска развития нефролитиаза включают образование камней, семейный анамнез нефролитиаза и гиперкальциурии. Ни один из этих факторов риска не может достоверно предположить образование камней во время лечения зонисамидом.

Увеличение потребления жидкости и диуреза может помочь снизить риск образования камней, особенно у лиц с предрасполагающими факторами риска. По решению врача следует проводить УЗИ почек. В случае обнаружения камней в почках приём капсул зонисамида следует прекратить.

Нарушения печени

Повышенные уровни гепатобилиарных показателей, таких как аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) и билирубин, наблюдались у пациентов детского возраста и подростков, без какой-либо последующей картины наблюдения значений выше верхнего предела нормы. Тем не менее, если есть подозрение на неблагоприятное явление со стороны печени, следует оценить функцию печени и рассмотреть возможность отмены приёма капсул зонисамида.

Когнитивные функции

Когнитивные нарушения у пациентов с эпилепсией связывают с основной патологией и/или применением противоэпилептических лекарственных средств. В плацебо-контролируемом

исследовании зонисамида, проведенном у детей и подростков, доля пациентов с нарушением когнитивных функций была численно выше в группе зонисамида по сравнению с группой плацебо.

Применение при беременности и в период лактации

Женщины фертильного возраста должны использовать эффективную контрацепцию во время приёма зонисамида и в течение одного месяца после прекращения.

Зонисамид не применяют у женщин фертильного возраста, не использующих эффективную контрацепцию, за исключением случаев явной необходимости, когда потенциальная польза превышает риск для плода. Женщинам фертильного возраста, применяющим зонисамид, необходимо проконсультироваться с медицинским специалистом. Женщинам, планирующим беременность, следует встретиться со своими медицинскими специалистами, чтобы пересмотреть лечение зонисамидом и рассмотреть другие варианты лечения.

Как и в случае остальных противоэпилептических препаратов, следует избегать внезапного прекращения приёма зонисамида, поскольку это может привести к прорывным припадкам, которые могут иметь серьезные последствия для женщины и будущего ребенка. Риск врожденного дефекта увеличивается в 2–3 раза среди потомства матерей, получающих противоэпилептическое лекарственное средство. Чаще всего сообщается о расщелине губы, пороках сердечно-сосудистой системы и дефекте нервной трубки. Комбинированная терапия различными противоэпилептическими лекарственными средствами связана с более высоким риском врожденных пороков развития, чем монотерапия.

Беременность

Имеются ограниченные данные по применению зонисамида у беременных. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Данные регистрационного клинического исследования предполагают увеличение доли детей, рожденных с низким весом при рождении (LBW), недоношенных или малого гестационного возраста (SGA). Это увеличение составляет от 5% до 8% для LBW, от 8% до 10% для преждевременных родов и от 7% до 12% для SGA, все по сравнению с матерями, получавшими монотерапию ламотриджином.

Зонисамид не должен применяться во время беременности, за исключением случаев явной необходимости, когда потенциальная польза превышает риск для плода. Если зонисамид назначают во время беременности, пациенток необходимо полностью проинформировать о потенциальном вреде для плода, и рекомендовать применение минимальной эффективной дозы под тщательным мониторингом.

Лактация

Зонисамид проникает в грудное молоко. Концентрация в грудном молоке не отличается от концентрации плазме крови. Необходимо принимать решение о прекращении грудного вскармливания либо прекращении/временной отмене приёма капсул зонисамида. По причине длительной задержке зонисамида в организме грудное вскармливание нельзя возобновлять в течение одного месяца после завершения приёма капсул зонисамида.

Фертильность

Клинические данные о влиянии зонисамида на фертильность человека отсутствуют. Исследования на животных показали изменения показателей фертильности.

Влияние на способность управлять автотранспортом и другими механизмами

Исследования по влиянию на способность управлять транспортным средство и другими механизмами не проводились. Однако, учитывая, что некоторые пациенты могут испытывать сонливость или трудности с концентрацией, особенно в начале лечения или после увеличения дозы, пациентам следует рекомендовать проявлять осторожность во время действий, требующих высокой степени внимательности, например, при вождении или управлении механизмами.

Передозировка
Поступали сообщения о случайных и преднамеренных передозировках у взрослых и детей. В некоторых случаях передозировка протекала бессимптомно, особенно когда быстро проводили промывание или вызывали рвоту. В других случаях за передозировкой следовали такие симптомы, как сонливость, тошнота, гастрит, нистагм, миоклонус, кома, брадикардия, снижение функции почек, гипотония и угнетение дыхания. Очень высокая концентрация зонисамида в плазме 100,1 пг/мл была зарегистрирована примерно через 31 час после того, как пациент принял превышающую дозу капсул зонисамида и клоназепама; пациент впал в кому и у него развилось угнетение дыхания, но через пять дней он пришел в сознание без каких-либо последствий.
Лечение
При передозировке капсулами зонисамида специфического антидота не существует. При подозрении на недавнюю передозировку показана очистка желудка путём промывания или вызывания рвоты с соответствующими мерами предосторожности для защиты дыхательных путей. Показана общая поддерживающая помощь, включая регулярный мониторинг показателей жизнедеятельности и тщательное наблюдение. Зонисамид имеет длительный период полувыведения, поэтому симптомы передозировки продолжительные. 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, по клиническим показаниям, в качестве средства лечения передозировки.

Форма выпуска
По 10 капсул в ПВХ-ПВДХ блистере.
По 3 блистера в картонной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Условия хранения
Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
3 года.
Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Производитель
Kusum Healthcare Pvt. Ltd.

Адрес производства
SP-289(A), RIICO Industrial Area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), Индия

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан
ИП ООО «BARAKA DORI FARM»
100022, г. Ташкент, Яккасарайский район, ул. Кичик Халка Йули, д. 91.
Тел.: +998 (78) 150 97 97; +998 (93) 388 87 82;
Факс: +998 (78) 1509787
E-mail: pv@kusum.uz
Web-сайт: kusum.uz