



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЗОРЕСАН®

Торговое название препарата: Зоресан®

Действующее вещество (МНН): зонисамид

Лекарственная форма: твёрдые желатиновые капсулы

Состав:

Каждая твёрдая желатиновая капсула содержит:

активное вещество: зонисамид 25 мг, 50 мг, 100 мг;

вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза РН 101, коллоидный диоксид кремния, лаурилсульфат натрия, гидрогенизованное касторовое масло, твёрдая желатиновая капсула.

Состав оболочки капсулы:

твёрдая капсула 25 мг или 50 мг: желатин, очищенная вода, оксид железа желтый (Е 172), оксид железа чёрный (Е 172), диоксид титана (Е 171), лаурилсульфат натрия;

твёрдая капсула 100 мг: желатин, очищенная вода, оксид железа красный (Е 172), диоксид титана (Е 171), лаурилсульфат натрия.

Описание:

твёрдая капсула 25 мг: твёрдая желатиновая капсула размером №4, с непрозрачной крышечкой серого цвета и непрозрачным белым корпусом, содержащая порошок от белого до почти белого цвета.

твёрдая капсула 50 мг: твёрдая желатиновая капсула размером №3, с непрозрачной крышечкой серого цвета и непрозрачным белым корпусом, содержащая порошок от белого до почти белого цвета.

твёрдая капсула 100 мг: твёрдая желатиновая капсула размером №1, с непрозрачной крышечкой красного цвета и непрозрачным белым корпусом, содержащая порошок от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Противосудорожные средства, прочие противосудорожные средства.

АТХ код: 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 противосудорожных средств.

Механизм действия

Механизм действия зонисамида полностью не изучен, но, вероятно, он действует на потенциал-чувствительные 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 противосудорожное средство широкого спектра действия. Зонисамид предотвращает максимальные электросудорожные приступы и ограничивает распространение судорог, включая распространение судорог от коры головного мозга к подкорковым структурам, а также подавляет активность

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

Фармакокинетика

Всасывание

Зонисамид почти полностью абсорбируется после перорального приема, обычно достигая пиковых значений в сыворотке крови или плазменных концентраций в течение 2-5 часов после приема. Эффект метаболизма первого прохождения считается незначительным. Абсолютная биодоступность оценивается примерно в 100%. Прием 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 приема 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 насыщенностью связывания зонисамида с эритроцитами. Равновесное состояние достигается в течение 13 дней. Наблюдается несколько большая аккумуляция, по сравнению с однократным приемом, 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 противосудорожных 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-сульфамойл-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 приема 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 приема. Колебания концентрации в сыворотке или плазме крови в интервале дозы незначительные (<30%). Метаболиты и неизмененный зонисамид в основном выводятся почками. Почечный клиренс неизмененного зонисамида относительно низок (приблизительно 3,5 мл/мин), и около 15 - 30% принятой дозы выводится в неизмененном 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 противосудорожных 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 фармакокинетики между молодыми (в возрасте 21-40 лет) и пожилыми (65-75 лет).

Дети (5-18 лет): ограниченные данные свидетельствуют о том, что фармакокинетика зонисамида у детей аналогична таковой у взрослых.

Показания к применению

Показания для применения препарата Зоресан® следующие:

- монотерапия при лечении парциальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией или без, впервые диагностированной эпилепсии у взрослых;
- 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

Препарат Зоресан® применяют перорально, независимо от приёма пищи.

Взрослые

Начальные и поддерживающие дозы

У взрослых зонисамид может назначаться в качестве монотерапии или добавляться 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 зонисамида, отмена препарата должна происходить постепенно (см. раздел «Особые указания»). В клинических исследованиях на взрослых пациентах применялось снижение дозы на 100 мг в течении 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			Поддерживающая доза
	Неделя 1 + 2	Неделя 3 + 4	Неделя 5 + 6	
Монотерапия – у вновь диагностированных взрослых пациентов	100 мг/день (1 раз в день)	200 мг/день (1 раз в день)	300 мг/день (1 раз в день)	300 мг в день (1 раз в день). При необходимости приёма более высокой дозы, повышение должно происходить в течении двух недель с шагом от 100 мг до максимум 500 мг.

Дополнительная терапия - у пациентов, принимающих индукторы СУРЗА4	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3 - 5	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 недельным интервалом и шагом 100 мг	
- у пациентов, принимающих индукторы СУРЗА4; почечной или печёночной недостаточностью	Неделя 1 + 2	Неделя 3 + 4	Неделя 5 - 10	300 - 500 мг в день (1 раз в день или в 2 приёма). У некоторых пациентов возможен клинический эффект при более низких дозах.
	50 мг/день (в 2 приёма)	100 мг/день (в 2 приёма)	Увеличение двухнедельным интервалом и шагом до 100 мг	

Общие рекомендации по дозированию препарата Зоресан® для особых групп пациентов
Дети (старше 6 лет)

Начальные и поддерживающие дозы

Зонисамид добавляется 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 СУРЗА4, 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» информационного вкладыша для пациента в упаковке препарата.

Таблица 2

Рекомендованная схема начальной и поддерживающей дозировки у детей старше 6 лет

Режим дозирования	Фаза титрования дозы		Поддерживающая доза	
	Неделя 1	Неделя 2 - 8	Пациенты с весом 20 - 55 кг ^а	Пациенты с весом > 55 кг
Дополнительная терапия - у пациентов, принимающих индукторы СУРЗА4	1 мг/кг/день (1 раз в день)	Увеличение недельным интервалом и шагом 1 мг/кг	6 - 8 мг/кг/день (1 раз в день)	300 - 500 мг/день (1 раз в день)
	Неделя 1 + 2	Неделя ≥ 3	Пациенты с весом 20 - 55 кг^а	Пациенты с весом > 55 кг
Дополнительная терапия - у пациентов, НЕ принимающих индукторы СУРЗА4	1 мг/кг/день (1 раз в день)	Увеличение двухнедельным интервалом и шагом 1 мг/кг	6 - 8 мг/кг/день (1 раз в день)	300 - 500 мг/день (1 раз в день)
	Неделя 1 + 2	Неделя ≥ 3	Пациенты с весом 20 - 55 кг^а	Пациенты с весом > 55 кг

Примечание:

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

Безопасность и эффективность применения 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 препарата Зоресан®. 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 препарата Зоресан® (25 мг, 50 мг и 100 мг).

Отмена

При необходимости прекращения приёма зонисамида, отмена препарата должна происходить постепенно, уменьшая дозу на 2 мг/кг один раз в неделю (Таблица 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

Пожилые пациенты

Следует проявлять осторожность при начале лечения у пациентов пожилого возраста, поскольку информация о применении зонисамида у этой группы пациентов ограничена. Врачам также следует учитывать профиль безопасности 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 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 зонисамида 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 зонисамида.

Связь с приёмом пищи

Препарат Зоресан® применяют до или после еды (см. раздел «Фармакокинетика»).

Дети

Препарат применяют у детей в возрасте старше 6 лет и с массой тела более 20 кг.

Побочные действия

Инфекции и инвазии: пневмония, урогенитальные инфекции.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: экхимозы, агранулоцитоз, апластическая анемия, лейкоцитоз, лейкопения, лимфаденопатия, панцитопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, синдром лекарственный гиперчувствительности, DRESS синдром (сыпь с эозинофилией и системными симптомами).

Нарушения метаболизма и питания: анорексия, потеря аппетита, гипокалиемия, метаболический ацидоз, тубулярный почечный ацидоз.

Психические расстройства: агитация, раздражительность, состояние спутанности сознания, депрессия, эмоциональная лабильность, перепады настроения, острый психоз, тревожность, бессонница, психотические расстройства, гнев, агрессия, мысли о самоубийстве и попытки самоубийства, галлюцинации.

Нарушения со стороны нервной системы: атаксия, головокружение, нарушение памяти, сонливость, брадифрения (заторможенность мышления), нарушение внимания, нистагм, парестезия, нарушение речи, тремор, судороги, амнезия, кома, генерализованные судороги, миастенический синдром, злокачественный нейролептический синдром, эпилептический статус.

Нарушения со стороны органа зрения: диплопия, закрытоугольная глаукома, боль в глазах, миопия, помутнение зрения, снижение остроты зрения.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка, аспирационная пневмония, нарушение дыхания, аллергический пневмонит.

Желудочно-кишечные нарушения: боль в животе, запор, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: холецистит, желчнокаменная болезнь, 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 ткани: рабдомиолиз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нефролитиаз, мочекаменная болезнь, гидронефроз, почечная недостаточность, нарушение мочеиспускания.

Общие нарушения и реакции в месте введения: утомляемость, гриппоподобное состояние, гипертермия, периферические отеки.

Лабораторные и инструментальные данные: снижение бикарбоната, снижение веса, повышение креатинфосфокиназы крови, повышение креатинина в крови, увеличение мочевины в крови, повышение уровней печеночных проб, увеличение креатинина крови, увеличение мочевины крови, нарушение показателей печеночных проб.

Другое: тепловой удар.

Противопоказания

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

Лекарственные взаимодействия

Влияние препарата Зоресан® на ферменты цитохрома P₄₅₀

Исследования *in vitro* с использованием микросом печени человека показывают отсутствие или незначительное (<25%) ингибирование изоферментов цитохрома P₄₅₀ 1A2, 2A6, 2B6,

2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4 при уровнях зонисамида примерно превышающих в два раза или более клинически значимые несвязанные концентрации в сыворотке. Следовательно, ожидается, что Зоресан® не влияет на фармакокинетику других лекарственных средств через механизмы, опосредованные цитохромом P₄₅₀, что продемонстрировано для карбамазепина, фенитоина, этинилэстрадиола и дезипрамина *in vivo*.

Возможное влияние препарата Зоресан® на другие лекарственные средства

Противоэпилептические лекарственные средства

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

Пероральные контрацептивы

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

Ингибиторы карбоангидразы

Зоресан® 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»).

Зоресан® не следует использовать в качестве лекарственного средства у детей в комбинации с другими ингибиторами карбоангидразы, такими как топирамат и ацетазоламид (см. раздел «Особые указания»).

Субстраты P-гликопротеина

Исследование *in vitro* показывают, что зонисамид является слабым ингибитором P-гликопротеина (MDR1) с IC₅₀ 267 мкмоль/л, поэтому существует теоретический риск, что зонисамид влияет на фармакокинетику веществ, являющихся субстратами P-гликопротеина. Следует соблюдать осторожность в начале или при прекращении лечения зонисамидом или при изменении дозы зонисамида у пациентов, одновременно получающих лекарственные средства, являющиеся субстратами P-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 зонисамида 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 клиническое значение, если зонисамид добавляется к уже существующей терапии. Однако, возможно изменение концентрации зонисамида, если произойдет 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 СYP3A4. На основании клинических данных известны специфические и неспецифические ингибиторы СYP3A4, 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 зонисамида при совместном применении с известными ингибиторами СYP3A4.

Дети

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

Особые указания

Кожные высыпания

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

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

Синдром отмены

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

Сульфонамидные реакции

Зоресан[®] 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 зонисамидом 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 супрацилиальным выпотом, приводящим к смещению хрусталика и радужной оболочки кпереди, и вторичной закрытоугольной глаукомой. Симптомы могут возникнуть в течение нескольких часов или недель после начала терапии. Лечение заключается в прекращении применения зонисамида как можно быстрее, по решению лечащего врача, и принятии соответствующих мер по снижению внутриглазного давления. Повышенное внутриглазное давление любой этиологии, если его не лечить, может привести к серьезным последствиям, включая постоянную потерю зрения. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с заболеваниями глаза в анамнезе с зонисамидом.

Суицидальное мышление и поведение

Суицидальные мысли и поведение были зарегистрированы у пациентов, получавших противосудорожные средства по нескольким показаниям. Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противосудорожных 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 зонисамида.

Поэтому пациенты должны быть обследованы на наличие признаков суицидальных мыслей и поведения, и предусмотреть соответствующее лечение. Пациентам (и лицам, осуществляющим уход за пациентами) следует рекомендовать обратиться к врачу в случае появления признаков суицидального мышления или поведения.

Нефролитиаз

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 зонисамидом. Развитие метаболического ацидоза обусловлено потерей бикарбоната почками вследствие ингибирующего действия зонисамида на карбоангидразу. Такой электролитный дисбаланс наблюдался при использовании 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 зонисамида (путем постепенного прекращения или уменьшения терапевтической дозы), так как может развиваться остеопения.

Если принято решение продолжить прием препарата Зоресан® при наличии стойкого ацидоза, следует рассмотреть возможность применения щелочных средств.

Зонисамид 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.

Тепловой удар

Имеются сообщения о случаях снижения потоотделения и повышения температуры тела, в основном у детей. У взрослых следует проявлять осторожность, если Зоресан® назначается пациентам совместно с другими лекарственными средствами, предрасполагающим к нарушениям, связанным с перегревом тела, к которым относятся ингибиторы карбоангидразы и лекарственные средства с антихолинергической активностью.

Панкреатит

При развитии у пациентов, принимающих зонисамид, клинических признаков и симптомов панкреатита, рекомендуется контролировать уровни липазы и амилазы поджелудочной железы. В случае подтвержденного панкреатита при отсутствии других очевидных причин, рекомендуется рассмотреть возможность отмены зонисамида и начать соответствующее лечение.

Рабдомиолиз

При развитии у пациентов, принимающих 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 применения зонисамида и начать соответствующее лечение.

Женщины фертильного возраста

Женщины фертильного возраста должны использовать эффективную контрацепцию во время лечения зонисамидом и в течение одного месяца после отмены. Зонисамид нельзя использовать 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 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 зонисамидом и рассмотреть другие варианты лечения. Врачи, назначающие пациентам зонисамид, 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

Зонисамид может 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 зонисамида. Снижение массы тела у детей может быть более выраженным.

Дети

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 подростковым пациентам.

Тепловой удар и дегидратация

<p>Профилактика перегревания и дегидратации у детей</p> <p>Зонисамид может вызвать снижение потоотделения и приводить к перегреванию, и при отсутствии соответствующей помощи, у ребёнка может произойти повреждение</p>

головного мозга и летальный исход. Дети подвержены наибольшему риску, особенно в жаркую погоду.

Если ребенок принимает зонисамид:

- Ребенок должен избегать перегревания, особенно в жаркую погоду;
- Ребенок должен избегать тяжелой 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 оксипутинин).

ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ КАКОГО-ЛИБО ИЗ НИЖЕПЕРЕЧИСЛЕННЫХ 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, потребовавшем 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 зонисамида. Зонисамид 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 противозипептические препараты, была связана с летальным исходом. Зонисамид не рекомендуется для пациентов 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 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.

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

Нефролитиаз

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

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.

Нарушения печени

Повышенные уровни гепатобилиарных показателей, таких как аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаргатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) и билирубин, наблюдались у пациентов детского возраста и подростков, без какого-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 зонисамида.

Когнитивные функции

Когнитивные нарушения у пациентов с эпилепсией связывают с основной патологией и/или применением противосудорожных 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.

Вспомогательные вещества

Препарат Зоресан® содержит касторовое гидрогенизированное масло, которое может вызвать расстройство желудка и диарею.

Применение при беременности и период лактации

Женщины фертильного возраста

Женщины фертильного возраста должны использовать эффективную контрацепцию во время применения препарата Зоресан® и в течение одного месяца после прекращения.

Зоресан® 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 противосудорожных 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 противосудорожное лекарственное средство. Чаще всего сообщается о расщелине губы,

пороках сердечно-сосудистой системы и дефекте нервной трубки. Комбинированная терапия различными противосудорожными 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 потенциальной 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 в плазме крови. Необходимо принимать решение о прекращении грудного вскармливания либо прекращении /временной отмене приёма зонисамида. По причине длительной задержке зонисамида в организме грудное вскармливание нельзя возобновлять в течение одного месяца после завершения приёма зонисамида.

Фертильность

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

Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами

Исследования по влиянию на способность управлять транспортным средством 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 механизмов.

Передозировка

Симптомы

Сонливость, тошнота, гастрит, нистагм, миоклонус, кома, брадикардия, дисфункция почек, артериальная гипотензия и угнетение дыхания. Поскольку препарат имеет длительный период полувыведения, симптомы передозировки могут быть продолжительными.

Лечение

При передозировке зонисамидом 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, 3 или 6 блистеров в картонной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Условия хранения

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

Срок годности

2 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, Distt-Alwar Rajasthan, Индия

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан

ИП ООО «BARAKA DORI FARM»

100100, г.Ташкент, Яккасарайский район, ул. Бобура, д. 16А.

Тел.: + (99878) 150-97-97; факс: +(99878) 150-97-87

Сот: +(99893) 388-87-82

E-mail: pv@kusum.uz