

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зонексис, 25 мг, капсулы

Зонексис, 50 мг, капсулы

Зонексис, 100 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: зонисамид.

Зонексис, 25 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 25 мг зонисамида.

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

Зонексис, 50 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 50 мг зонисамида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, тартразин (E102) (см. раздел 4.4).

Зонексис, 100 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 100 мг зонисамида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, понсо красный (E124) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Зонексис, 25 мг, капсулы

Капсула №4. Корпус капсулы белого цвета, крышечка белого цвета. Непрозрачные.

Зонексис, 50 мг, капсулы

Капсула №3. Корпус капсулы белого цвета, крышечка серого цвета. Непрозрачные.

Зонексис, 100 мг, капсулы

Капсула №1. Корпус капсулы белого цвета, крышечка красного цвета. Непрозрачные. Содержимое капсул – порошок или гранулы, или смесь порошка и гранул белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Зонексис показан к применению:

- в монотерапии у взрослых в возрасте от 18 лет с парциальными (фокальными) эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без, с впервые диагностированной эпилепсией;
- в составе дополнительной терапии у взрослых, подростков и детей в возрасте от 6 лет с парциальными (фокальными) эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Повышение дозы и поддерживающая доза

Зонисамид может назначаться взрослым в виде монотерапии и в качестве дополнения к уже назначенному лечению. Доза препарата подбирается с учетом клинического эффекта. Рекомендуемый режим повышения доз и величина поддерживающих доз приведены в Таблице 1. Некоторые пациенты, в частности те, которые не принимают препараты, индуцирующие изофермент СУР3А4, могут отвечать на меньшие дозы.

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

Схема лечения	Подбор дозы			Поддерживающая доза
	Неделя 1+2	Неделя 3+4	Неделя 5+6	
Монотерапия Взрослые с впервые диагностированной эпилепсией	100 мг в сутки (однократно)	200 мг в сутки (однократно)	300 мг в сутки (однократно)	300 мг в сутки (однократно). Если требуются более высокие дозы: увеличение на 100 мг с двухнедельным интервалом до максимальной дозы 500 мг
Дополнительная терапия: - с препаратами, индуцирующими изофермент СУР3А4	Неделя 1 50 мг в сутки (в 2 приема)	Неделя 2 100 мг в сутки (в 2 приема)	Неделя 3–5 Увеличение на 100 мг с недельными интервалами	От 300 до 500 мг в сутки (однократно или в 2 приема)
- без препаратов, индуцирующих изофермент СУР3А4 или при почечной или печеночной недостаточности	Неделя 1+2 50 мг в сутки (в 2 приема)	Неделя 3+4 100 мг в сутки (в 2 приема)	Неделя 5–10 Увеличение не более чем на 100 мг с двухнедельными интервалами	От 300 до 500 мг в сутки (однократно или в 2 приема). Некоторые пациенты могут отвечать на более низкие дозы.

Отмена

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

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Пациенты с почечной недостаточностью

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

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Дети

Повышение дозы и поддерживающая доза

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

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

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

Схема лечения	Подбор дозы		Поддерживающая доза	
	Неделя 1	Неделя 2–8	Пациенты с массой тела от 20 до 55 кг*	Пациенты с массой тела более 55 кг
Дополнительная терапия: - с препаратами, индуцирующими изофермент CYP3A4 (см. раздел 4.5.)	1 мг/кг в сутки (однократно)	увеличение на 1 мг/кг с недельными интервалами	от 6 до 8 мг/кг в сутки (однократно)	от 300 до 500 мг в сутки (однократно)
- без препаратов, индуцирующих изофермент CYP3A4	Неделя 1+2 1 мг/кг в сутки (однократно)	Неделя 3 и далее увеличение на 1 мг/кг с двухнедельными интервалами	от 6 до 8 мг/кг в сутки (однократно)	от 300 до 500 мг в сутки (однократно)

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

Безопасность и эффективность зонисамида у детей в возрасте младше 6 лет или у детей с массой тела менее 20 кг не установлены.

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

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

Отмена

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

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

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

* однократно.

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к зонисамиду, сульфонидам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Одновременное применение у детей с ингибиторами карбоангидразы, такими как топирамат и ацетазоламид (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Кожные высыпания

При терапии зонисамидом сообщалось о развитии тяжелых кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона.

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

Синдром отмены

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

Реакции, связанные с наличием сульфонамидной группы

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

Сообщалось о развитии случаев агранулоцитоза, тромбоцитопении, лейкопении, апластической анемии панцитопении и лейкоцитоза. Информации для оценки возможной взаимосвязи этих явлений с принимаемой дозой зонисамида и продолжительностью приема препарата недостаточно.

Острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

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

Суицидальное мышление и поведение

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

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

Нефролитиаз

У некоторых пациентов, особенно с предрасположенностью к нефролитиазу, возможно увеличение риска образования камней в почках и возникновения таких признаков и симптомов, как почечная колика, боль в почках или боль в боку. Нефролитиаз может приводить к хроническому поражению почек. Факторы риска нефролитиаза включают предшествующее образование камней в почках, а также нефролитиаз и гиперкальциурию в семейном анамнезе. Ни один из этих факторов риска не является достоверным признаком, позволяющим спрогнозировать образование камней в почках при лечении зонисамидом. Кроме того, риск может быть повышен у пациентов, принимающих другие препараты, провоцирующие развитие мочекаменной болезни. Повышение потребления жидкости и форсированный диурез помогает снизить риск образования камней, в т. ч. и у пациентов с предрасположенностью к этому.

Метаболический ацидоз

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

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

Метаболический ацидоз может привести к развитию гипераммониемии, которая отмечалась как с энцефалопатией, так и без нее на фоне лечения зонисамидом. Риск гипераммониемии может повышаться у пациентов, одновременно принимающих другие лекарственные средства, способные вызывать гипераммониемию (например, вальпроат), а также у пациентов с нарушениями цикла образования мочевины или сниженной активностью печеночных митохондрий. У пациентов, у которых во время лечения зонисамидом развивается необъяснимая вялость или изменения психического состояния, следует учитывать возможность гипераммониемической энцефалопатии и рекомендуется определение уровня аммиака в крови.

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

Тепловой удар

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

Панкреатит

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

Рабдомиолиз

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

Женщины с сохраненным детородным потенциалом

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

Снижение массы тела

Зонисамид может вызывать снижение массы тела (в исследовании монотерапии зонисамидом снижение массы тела до 10 % наблюдалось у 13,2 % пациентов и более 20 % — у 7 % пациентов), поэтому во время лечения пациентов с пониженной массой тела или при ее снижении необходимо назначение пищевых добавок и усиленного питания. При выраженном снижении массы тела следует рассмотреть возможность отмены зонисамида. Снижение массы тела у детей может быть более выраженным (см. подраздел 4.4 «Дети»).

Дети

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

Тепловой удар и дегидратация

Профилактика перегревания и дегидратации у детей

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

Если ребенок принимает зонисамид:

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

ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ КАКОГО-ЛИБО ИЗ, НИЖЕПЕРЕЧИСЛЕННЫХ, СИМПТОМОВ СЛЕДУЕТ НЕМЕДЛЕННО ОБРАТИТЬСЯ ЗА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ:

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

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

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

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

Снижение массы тела

Описывались случаи снижения массы тела, которые приводили к ухудшению общего состояния и прекращению применения противосудорожного препарата, приводящие к летальному исходу (см. раздел 4.8). Применение зонисамида не рекомендуется у детей с

пониженной массой тела (определение в соответствии с категорией ВОЗ по индексу массы тела с поправкой на возраст) или у детей с плохим аппетитом.

Частота снижения массы тела одинакова в различных возрастных группах (см. раздел 4.8), тем не менее, учитывая возможную серьезность снижения массы тела у детей, у этой группы пациентов необходимо контролировать массу тела. При задержке прибавки массы тела у пациента, исходя из карт физического развития, рекомендуется пересмотреть рацион питания или увеличить количество принимаемой пищи, в противном случае следует прекратить применение зонисамида.

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

Метаболический ацидоз

Риск ацидоза, связанного с применением зонисамида, у детей и подростков может быть выше и носить более тяжелый характер. У этой группы пациентов необходимо осуществлять соответствующее наблюдение и контроль уровней бикарбонатов в сыворотке крови (см. раздел 4.4. «Метаболический ацидоз» для получения полной информации, см. раздел 4.8 о случаях снижения уровня бикарбоната). Длительный эффект низких уровней бикарбонатов на рост и развитие детей неизвестен.

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

Нефролитиаз

У детей сообщалось о появлении камней в почках. У некоторых пациентов, особенно с предрасположенностью к нефролитиазу, возможно увеличение риска образования камней в почках и возникновения связанных признаков и симптомов, таких как почечная колика, боль в почках или боль в боку. Мочекаменная болезнь может приводить к хроническому поражению почек. Факторы риска мочекаменной болезни включают предшествующее образование камней в почках и наследственную предрасположенность к нефролитиазу и гиперкальциурии. Ни один из этих факторов риска не является достоверным признаком, позволяющим спрогнозировать образование камней в почках при лечении зонисамидом.

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

Нарушение функции печени

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

Когнитивные функции

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

Вспомогательные вещества

Натрий в препарате Зонексис содержится во вспомогательном веществе натрия лаурилсульфат (см. раздел 6.1.). Препарат содержит менее 1 миллимоль (23 мг) натрия на одну капсулу, то есть по сути не содержит натрия.

Препарат Зонексис в дозировке 50 мг содержит краситель тартразин (E102), который может вызывать аллергические реакции и оказывать отрицательное влияние на активность и внимание детей.

Препарат Зонексис в дозировке 100 мг содержит краситель понсо красный (E124), который может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние зонисамида на ферменты системы цитохрома P450

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

Потенциально возможное влияние зонисамида на действие других лекарственных средств

Другие ПЭП (противоэпилептические препараты)

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

Пероральные контрацептивы

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев прием зонисамида в равновесной дозировке не влияет на концентрацию в сыворотке крови этинилэстрадиола или норэтистерона в комбинированных пероральных контрацептивах.

Ингибиторы карбоангидразы

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

Зонисамид не следует назначать детям одновременно с ингибиторами карбоангидразы, такими как топирамат и ацетазоламид (см. подраздел 4.4).

Субстраты Р-гликопротеина

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

Потенциально возможное влияние других лекарственных средств на действие зонисамида

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

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

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

Дети

Исследования лекарственного взаимодействия у детей не проводились.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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

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

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

Беременность

Нет достаточных данных о применении зонисамида у беременных женщин. Исследования на животных показали, что зонисамид потенциально обладает репродуктивной токсичностью, риск возникновения которой у людей неизвестен. Данные регистрового исследования предполагают увеличение доли младенцев, рожденных с низкой массой тела (от примерно 5 % до 8 %), досрочно (от примерно 8 % до 10 %) или малого размера для гестационного возраста (от примерно 7 % до 12 %) по сравнению с монотерапией ламотриджином.

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

Лактация

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

Фертильность

Клинические данные о воздействии зонисамида на фертильность человека не доступны. В исследованиях на животных выявлены изменения в параметрах фертильности.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

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

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

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице ниже перечислены нежелательные реакции, отмечавшиеся при применении препарата Зонисамид в клинических исследованиях и пострегистрационном периоде. Частота возникновения определялась как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Категория частоты
<i>Инфекции и инвазии</i>	Пневмония, урогенитальные инфекции	Нечасто
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Экхимоз	Часто
	Агранулоцитоз, апластическая анемия, лейкоцитоз,	Очень редко

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Категория частоты
	лейкопения, лимфаденопатия, панцитопения, тромбоцитопения	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Реакции гиперчувствительности	Часто
	Синдром гиперчувствительности к препарату, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами	Очень редко
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Анорексия	Очень часто
	Гипокалиемия	Нечасто
	Метаболический ацидоз, тубулярный почечный ацидоз	Очень редко
<i>Психические нарушения</i>	Возбуждение, раздражительность, спутанность сознания, депрессия	Очень часто
	Аффективная лабильность, тревожность, бессонница, психотические расстройства	Часто
	Гнев, агрессивность, суицидальные мысли, суицидальные попытки	Нечасто
	Галлюцинации	Очень редко
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Атаксия, головокружение, снижение памяти, сонливость	Очень часто
	Брадикардия, нарушение внимания, нистагм, парестезии, нарушение речи, тремор	Часто
	Судороги	Нечасто
	Амнезия, кома, большие эпилептические приступы, миастенический синдром, злокачественный нейрорептический синдром, эпилептический статус	Очень редко
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Диплопия	Очень часто
	Закрывугольная глаукома, боль в глазах, миопия, нарушение четкости зрения, снижение остроты зрения	Очень редко
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Одышка, аспирационная пневмония, нарушение дыхания, гиперчувствительный пневмонит	Очень редко

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Категория частоты
<i>Нарушения со стороны Желудочно-кишечного тракта</i>	Боль в животе, запор, диарея, диспепсия, тошнота	Часто
	Рвота	Нечасто
	Панкреатит	Очень редко
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Холецистит, холелитиаз	Нечасто
	Гепатоцеллюлярные повреждения	Очень редко
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Сыпь, зуд, алопеция	Часто
	Ангидроз, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз	Очень редко
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>	Рабдомиолиз	Очень редко
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Нефролитиаз	Часто
	Уролитиаз	Нечасто
	Гидронефроз, почечная недостаточность, нарушение состава мочи	Очень редко
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Повышенная утомляемость, гриппоподобные состояния, повышение температуры тела, периферический отек	Часто
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Снижение уровня бикарбонатов	Очень часто
	Снижение веса	Часто
	Повышение уровня креатинфосфокиназы, повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины, нарушение биохимических показателей функции печени	Очень редко
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>	Тепловой удар	Очень редко

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

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

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Категория частоты
<i>Инфекции и инвазии</i>	Урогенитальные инфекции, пневмония	Нечасто

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Категория частоты
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Лейкопения, тромбоцитопения	Нечасто
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Снижение аппетита	Часто
	Гипокалиемиа	Нечасто
<i>Психические нарушения</i>	Возбуждение, депрессия, бессонница, эмоциональная лабильность, тревожность	Часто
	Спутанность сознания, острый психоз, агрессивность, суицидальные мысли, галлюцинации	Нечасто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Атаксия, головокружение, снижение памяти, сонливость, брадифрения, нарушение внимания, парестезии	Часто
	Нистагм, нарушение речи, тремор, судороги	Нечасто
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Диплопия	Часто
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Нарушение дыхания	Нечасто
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Запор, диарея, диспепсия, тошнота, рвота	Часто
	Боль в животе	Нечасто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Острый холецистит	Нечасто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Сыпь	Часто
	Зуд, экхимоз	Нечасто
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Повышенная утомляемость, повышение температуры тела, раздражительность	Часто
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Снижение уровня бикарбонатов	Очень часто
	Снижение веса, повышение уровня креатинфосфокиназы, повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспаратаминотрансферазы	Часто
	Нарушение анализа мочи	Очень редко

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

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

Дети

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

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через

национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

Телефон: +374 10 20-05-05; +374 96 22-05-05

Электронная почта: info@ampra.am, vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 17 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Казахстан

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

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

Телефон: +7 7172 235-135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской республики

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

Телефон: 0800 800-26-26; +996 312 21-92-86

Электронная почта: pharm@dlsmi.kg

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: www.dlsmi.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

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

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептические средства; другие противоэпилептические средства.

Код АТХ: N03AX15.

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

Механизм действия

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

Фармакодинамические эффекты

Противосудорожная активность зонисамида была изучена на различных моделях эпилепсии, в группах с индуцированными или врожденными приступами, при этом зонисамид проявил себя как противоэпилептическое средство широкого спектра действия. Зонисамид препятствует развитию максимальных электросудорожных приступов, ограничивает развитие судорог, включая распространение очага возбуждения от коры головного мозга до подкорковых структур, а также подавляет активность эпилептогенного фокуса. В отличие от фенитоина и карбамазепина, зонисамид обладает избирательным действием на приступы, возникающие в коре головного мозга.

Клиническая эффективность и безопасность

Монотерапия парциальных (фокальных) судорожных приступов с вторичной генерализацией или без

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

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

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

Дети

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

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Величина AUC (площадь под кривой «концентрация-время») и C_{max} зонисамида практически линейно увеличиваются после приема однократной дозы (в диапазоне доз 100-800 мг) и после

многократного приема (в диапазоне доз 100-400 мг один раз в день). Увеличение этих значений при достижении равновесного состояния несколько превышало предполагавшееся, исходя из принятой дозы, возможно в связи с насыщенностью связывания зонисамида с эритроцитами. Равновесное состояние достигается в течение 13 дней. При однократном приеме наблюдается незначительно большая кумуляция, чем ожидалось.

Распределение

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

Биотрансформация

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

Элиминация

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

Линейность (нелинейность)

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

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

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

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика зонисамида у пациентов с печеночной недостаточностью изучена недостаточно.

Лица пожилого возраста

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

Дети

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Зонексис, 25 мг, капсулы

Содержимое капсулы:

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Касторовое масло гидрогенизированное

Натрия лаурилсульфат

Капсула:

Состав корпуса капсулы:

Титана диоксид (E171)

Желатин

Состав крышечки капсулы:

Титана диоксид (E171)

Желатин

Зонексис, 50 мг, капсулы

Содержимое капсулы:

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Касторовое масло гидрогенизированное

Натрия лаурилсульфат

Капсула:

Состав корпуса капсулы:

Титана диоксид (E171)

Желатин

Состав крышечки капсулы:

Бриллиантовый синий (E133)

Красный очаровательный (E129)

Тартразин (E102)

Титана диоксид (E171)

Желатин

Зонексис, 100 мг, капсулы

Содержимое капсулы:

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Касторовое масло гидрогенизированное

Натрия лаурилсульфат

Капсула:

Состав корпуса капсулы:

Титана диоксид (E171)

Желатин

Состав крышечки капсулы:

Железа оксид красный (E172)

Понсо красный (E124)

Титана диоксид (E171)

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

Капсулы 25 мг, 50 мг, 100 мг.

По 10 или 14 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1 или 2 контурных ячейковых упаковки по 10 капсул, или по 1 контурной ячейковой упаковке по 14 капсул (для дозировки 25 мг), по 2 или 3 контурные ячейковые упаковки по 10 капсул или по 2 контурные ячейковые упаковки по 14 капсул (для дозировки 50 мг), по 4, 6 или 7 контурных ячейковых упаковки по 10 капсул или по 4 или 7 контурных ячейковых упаковок по 14 капсул (для дозировки 100 мг) вместе с листком-вкладышем в пачку.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Ринфарм»

Адрес: 119435, г. Москва, Большой Саввинский пер., 11, подъезд 2, этаж 4, пом. II, комн.№25.

Телефон: +7 (495) 933 0385

Электронная почта: office@rinpharm.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Ринфарм»

Адрес: 119435, г. Москва, Большой Саввинский пер., 11, подъезд 2, этаж 4, пом. II, комн.№25.

Телефон: +7 (495) 933 0385

Электронная почта: drugsafety@rinpharm.com

Республика Армения

АНО «Национальный научный центр фармаконадзора»

Адрес: 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д.6, стр. 2, этаж 9, офис 923

Тел.: +7 499 504-15-19, +7 903 799-21-86

Электронная почта: adversereaction@drugsafety.ru

Республика Беларусь

АНО «Национальный научный центр фармаконадзора»

Адрес: 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д.6, стр. 2, этаж 9, офис 923

Тел.: +7 499 504-15-19, +7 903 799-21-86

Электронная почта: adversereaction@drugsafety.ru

Республика Казахстан

ТОО «LEKARSTVENNAYA BEZOPASNOST (Лекарственная безопасность)»

Адрес: 050047, Казахстан, город Алматы, Алатауский район, Микрорайон Саялы, д.16, кв.8

Тел.: +7 777 064 27 02, +7 499 504-15-19

Электронная почта: adversereaction@drugsafety.ru

Кыргызская Республика

АНО «Национальный научный центр фармаконадзора»

Адрес: 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д.6, стр. 2, этаж 9, офис 923

Тел.: +996 99 901-50-45, +7 499 504-15-19

Электронная почта: adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

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