

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЗОРЕСАН®

(ZORESAN®)

Склад:

діюча речовина: зонісамід;

1 капсула тверда містить зонісаміду 25 мг або 50 мг, або 100 мг;

допоміжні речовини:

целюлоза мікрокристалічна, натрію лаурилсульфат, кремнію діоксид колоїдний безводний, олія рицинова гідрогенізована;

оболонка капсули:

для капсули твердої по 25 мг або 50 мг: желатин, вода очищена, заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид чорний (E 172), титану діоксид (E 171), натрію лаурилсульфат;

для капсули твердої по 100 мг: желатин, вода очищена, заліза оксид червоний (E 172), титану діоксид (E 171), натрію лаурилсульфат.

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули тверді по 25 мг: тверда желатинова капсула розміром № 4 з непрозорою кришечкою сірого кольору і непрозорим корпусом білого кольору, що містить порошок від білого до майже білого кольору;

капсули тверді по 50 мг: тверда желатинова капсула розміром № 3 з непрозорою кришечкою сірого кольору і непрозорим корпусом білого кольору, що містить порошок від білого до майже білого кольору;

капсули тверді по 100 мг: тверда желатинова капсула розміром № 1 з непрозорою кришечкою червоного кольору і непрозорим корпусом білого кольору, що містить порошок від білого до майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Інші протиепілептичні засоби.
Зонісамід. Код АТХ N03 AX15.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Зонісамід є протиепілептичним засобом, похідним бензизоксазолу. *In vitro* слабо пригнічує карбоангідразу та хімічно не пов'язаний з іншими протиепілептичними лікарськими засобами.

Механізм дії.

Механізм дії зонісаміду повністю не вивчений, імовірно, він блокує потенціалчутливі натрієві і кальцієві канали, тим самим порушує синхронізоване нейронне збудження, гальмує розвиток нападів і запобігає подальшому поширенню епілептичної активності. Зонісамід також володіє модулюючим ефектом на ГАМК-опосередковане інгібування нейронів.

Фармакодинамічні ефекти.

Протисудомна активність зонісаміду була оцінена на різних моделях епілепсії, в основному у групах з індукованими або вродженими нападами, при цьому зонісамід проявив себе як протиепілептичний засіб широкого спектра дії. Зонісамід перешкоджає розвитку судом, спричинених максимальним електрошоком, обмежує розповсюдження судом, включаючи поширення осередка збудження від кори головного мозку до підкіркових структур, а також пригнічує активність епілептогенного фокусу. На відміну від фенітоїну і карбамазепіну, зонісамід має вибіркочу дію щодо нападів, осередки яких виникають у корі головного мозку.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Зонісамід майже повністю абсорбується після перорального прийому, C_{\max} у сироватці або плазмі крові досягається протягом 2–5 годин після прийому. Вважається, що пресистемний метаболізм є незначним. Абсолютна біодоступність оцінюється приблизно в 100 %. Біодоступність зонісаміду при пероральному прийомі не залежить від прийому їжі, хоча при цьому може сповільнюватися час досягнення C_{\max} у плазмі або сироватці крові.

Величини AUC і C_{\max} зонісаміду зростали майже лінійно після прийому одноразової дози (у діапазоні доз 100–800 мг) і після багаторазового прийому (в діапазоні доз 100–400 мг 1 раз на добу). Збільшення цих значень при досягненні рівноважного стану трохи перевищує передбачуване, виходячи з прийнятої дози, можливо, у зв'язку з насичуваним зв'язуванням зонісаміду з еритроцитами. Рівноважний стан досягався протягом 13 діб. Відбувається дещо більша кумуляція, ніж це очікувалося, порівняно з одноразовим прийомом препарату.

Розподіл.

Зонісамід зв'язується з білками плазми крові на 40–50 %. Результати досліджень *in vitro* показали, що присутність різних протиепілептичних лікарських засобів (наприклад, фенітоїну, фенобарбіталу, карбамазепіну і натрію вальпроату) не чинить впливу на ступінь зв'язування зонісаміду з білками плазми крові. Уявний об'єм розподілу у дорослих становить близько 1,1–1,7 л/кг, що вказує на значний розподіл зонісаміду у тканинах. Співвідношення

еритроцити/плазма становить близько 15 при низьких концентраціях і близько 3 при більш високих концентраціях.

Біотрансформація.

Зонісамід метаболізується з участю ізоферменту CYP3A4, основний шлях метаболізму – розщеплення бензизоксазольного кільця з утворенням 2-сульфамойл ацетилфенолу (SMAP), а також N-ацетилювання. Зонісамід і SMAP можуть зв'язуватися з глюкуроною кислотою. Метаболіти, які не визначаються у плазмі крові, позбавлені протисудомної активності. Дані про те, що зонісамід здатний індукувати власний метаболізм, відсутні.

Виведення.

Кліренс зонісаміду, що спостерігається у рівноважному стані після перорального прийому, становить близько 0,7 л/год, кінцевий період напіввиведення – близько 60 годин (за умови відсутності одночасного прийому індукторів активності ізоферменту CYP3A4). Період напіввиведення не залежить від дози та повторного введення. Коливання концентрації зонісаміду в сироватці або плазмі крові протягом інтервалу дозування низькі (<30 %). Основним шляхом виведення метаболітів та незміненого зонісаміду є сеча. Нирковий кліренс незміненого зонісаміду порівняно низький (близько 3,5 мл/хв); близько 15–30 % прийнятої дози виводиться у незміненому вигляді.

Лінійність/нелінійність.

Експозиція зонісаміду зростає з часом аж до досягнення рівноважного стану, що настає приблизно через 8 тижнів. У пацієнтів із більшою масою тіла рівноважні концентрації зонісаміду в сироватці крові більш низькі, але ці відмінності незначні. Вік (≥ 12 років) і стать не мають явного впливу на концентрацію зонісаміду у пацієнтів з епілепсією протягом періоду рівноважного стану. Необхідність коригування дози зонісаміду при застосуванні з іншими протиепілептичними засобами, у т.ч. індукторами ізоферменту CYP3A4, відсутня.

Співвідношення фармакодинаміки і фармакокінетики.

Зонісамід знижує середню частоту нападів за 28-денний період, і це зниження пропорційне до (log – лінійна залежність) середньої концентрації зонісаміду.

Особливі групи пацієнтів.

Ниркова недостатність.

У пацієнтів із нирковою недостатністю нирковий кліренс разових доз зонісаміду позитивно корелював з кліренсом креатиніну. AUC зонісаміду у плазмі крові була збільшена на 35 % у пацієнтів з кліренсом креатиніну <20 мл/хв.

Пацієнти з порушеннями функції печінки.

Фармакокінетика зонісаміду у пацієнтів із порушеннями функції печінки недостатньо вивчена.

Пацієнти літнього віку.

Не виявлено клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці зонісаміду у молодих

(21–40 років) і літніх (65–75 років) пацієнтів.

Діти (5–18 років).

Обмежені дані свідчать про те, що фармакокінетика зонісаміду у дітей подібна до тієї, що спостерігається у дорослих.

Клінічні характеристики.

Показання.

Зоресан® показаний як:

- монотерапія у дорослих пацієнтів із парціальними епілептичними нападами з вторинною генералізацією або без, з уперше діагностованою епілепсією;
- додаткова терапія у дорослих і дітей віком від 6 років із парціальними епілептичними нападами з вторинною генералізацією або без.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якої з допоміжних речовин або сульфонамідів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив зонісаміду на ферменти системи цитохрому P450

Вивчення впливу зонісаміду *in vitro* на мікросомальне окислення у гепатоцитах людини показало відсутність значущого впливу (<25 %) препарату на активність ізоферментів цитохрому P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 і CYP3A4 при його концентраціях у плазмі крові, що в 2 рази і більше перевищують терапевтичні рівні. Тому не очікується впливу зонісаміду на фармакокінетику інших лікарських засобів через механізми, пов'язані з цитохромом P450, що було продемонстровано *in vivo* для карбамазепіну, фенітоїну, етинілестрадіолу і дезипраміну.

Потенціальний вплив зонісаміду на інші лікарські засоби.

Протиепілептичні препарати.

У пацієнтів з епілепсією тривалий прийом зонісаміду у терапевтичних дозуваннях не має клінічно значущого впливу на фармакокінетику карбамазепіну, ламотриджину, фенітоїну і вальпроату натрію.

Пероральні контрацептиви.

У клінічних дослідженнях із залученням здорових добровольців прийом зонісаміду у терапевтичних дозуваннях не впливав на концентрацію в сироватці крові етинілестрадіолу або норетистерону, що входили до складу комбінованих пероральних контрацептивів.

Інгібітори карбоангідрази.

Зонісамід у дорослих пацієнтів слід застосовувати з обережністю сумісно з інгібіторами карбоангідрази, такими як топірамаат та ацетазоламід, оскільки недостатньо даних для виключення фармакодинамічної взаємодії між ними (див. розділ «Особливості застосування»). Зонісамід не слід призначати дітям одночасно з інгібіторами карбоангідрази, такими як топірамаат і ацетазоламід, оскільки недостатньо даних для виключення можливої фармакодинамічної взаємодії між ними (див. розділ «Особливості застосування»).

Субстрати P-гр.

Результати досліджень *in vitro* показують, що зонісамід є слабким інгібітором білка P-гр (MDR1) з IC₅₀, що становить 267 мкМоль/л, через що існує теоретична можливість впливу зонісаміду на фармакокінетику лікарських засобів, які є субстратами P-гр. Рекомендується з обережністю починати або закінчувати лікування зонісамідом або змінювати його дозу у пацієнтів, які також приймають лікарські засоби, що є субстратами P-гр (наприклад дігосин, хінідин).

Потенційно можливий вплив інших лікарських засобів на дію зонісаміду.

У клінічних дослідженнях було встановлено, що одночасне застосування ламотриджину із зонісамідом не має значущого впливу на фармакокінетику останнього. Сумісне застосування зонісаміду з лікарськими засобами, які можуть спричинити уролітіаз, сприяє зростанню ризику утворення каменів у нирках, у зв'язку з чим слід уникати їхнього одночасного застосування.

Зонісамід метаболізується з участю цитохрому CYP3A4 (відновлює розщеплення) і N-ацетил-трансфераз, а також через кон'югацію з глюкуроновою кислотою. Отже, речовини, які індукують або інгібують ці ферменти, можуть впливати на фармакокінетику зонісаміду.

- Індуктори ферментів. Вплив зонісаміду знижується при його одночасному прийомі з лікарськими засобами, що підвищують активність цитохрому CYP3A4, таких як фенітоїн, карбамазепін і фенобарбітал, у пацієнтів, які отримують протиепілептичну терапію. Ці ефекти не є клінічно значущими у випадках, коли зонісамід додається до вже розпочатої терапії, проте клінічно значущі зміни концентрації препарату можливі при відміні, зміні режиму дозування або додатковому призначенні інших препаратів, що індукують CYP3A4. При таких ситуаціях може знадобитися корекція дози зонісаміду. Рифампіцин є потужним індуктором CYP3A4. Якщо потрібне його сумісне призначення з зонісамідом, слід ретельно контролювати стан пацієнта, при необхідності коригуючи дозу зонісаміду та інших препаратів, що є субстратами CYP3A4.

- Інгібітори ферментів CYP3A4. Дані клінічних досліджень не показали значущого впливу специфічних та неспецифічних інгібіторів CYP3A4 на фармакокінетичні параметри зонісаміду. Застосування кетоназолу (400 мг/добу) або циметидину (1200 мг/добу) не чинило клінічно значущого впливу на фармакокінетику зонісаміду, що був прийнятий одноразово здоровими добровольцями. Таким чином, корекція дозування зонісаміду при його одночасному прийомі з інгібіторами CYP3A4 не потрібна.

-

Діти.

Дослідження медикаментозної взаємодії у дітей не проводили.

Особливості застосування.

Висипання нез'ясованого походження.

При застосуванні зонісаміду траплялися серйозні висипання, включаючи випадки синдрому Стівенса–Джонсона.

Рекомендується відміна зонісаміду у випадку появи у пацієнтів висипань, які неможливо пояснити іншими причинами. Усі пацієнти, у яких виникають висипання під час прийому зонісаміду, повинні перебувати під пильним наглядом, особливо у випадку одночасного застосування інших протиепілептичних засобів, які здатні спричинити висипання.

Судоми внаслідок відміни терапії.

Відповідно до існуючої клінічної практики, відміна зонісаміду у пацієнтів з епілепсією повинна здійснюватися шляхом поступового зниження дози з метою зменшення вірогідності виникнення судом. Недостатньо даних на користь відміни супутніх протиепілептичних препаратів у разі досягнення контролю над нападами при застосуванні зонісаміду у рамках допоміжної терапії з метою переходу до монотерапії зонісамідом. Тому відміну супутніх протиепілептичних препаратів слід проводити з обережністю.

Реакції, пов'язані з наявністю сульфонамідної групи.

Зонісамід є похідним бензизоксазолу, який містить сульфонамідну групу. Серйозні побічні реакції з боку імунної системи, пов'язані з прийомом лікарських засобів, що містять сульфонамідну групу, включають шкірні висипання, алергічні реакції та виражені гематологічні порушення, в т.ч. апластичну анемію, яка у дуже рідкісних випадках призводить до летального наслідку.

Повідомляли про випадки агранулоцитозу, тромбоцитопенії, лейкопенії, апластичної анемії, панцитопенії та лейкоцитозу. Недостатньо інформації для оцінки можливого взаємозв'язку цих явищ із величиною дози та тривалістю лікування зонісамідом.

Гостра міопія і вторинна закритокутова глаукома.

Повідомляли про синдром, що складається з гострої міопії, пов'язаної з вторинною закритокутовою глаукомою, у дорослих пацієнтів та дітей, які отримували зонісамід. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору та/або біль в очах. У результаті офтальмологічного обстеження можуть бути виявлені міопія, зменшення глибини передньої камери ока, гіперемія (почервоніння) ока та підвищення внутрішньоочного тиску. Цей синдром може бути пов'язаний з супрациліарним випотом, що призводить до зміщення вперед кришталика та райдужної оболонки, із вторинною закритокутовою глаукомою. Симптоми можуть виникати протягом декількох годин або тижнів після початку терапії. Лікування включає якнайшвидше припинення прийому зонісаміду відповідно до рекомендацій лікаря і відповідні заходи для зниження внутрішньоочного тиску. Підвищений внутрішньоочний тиск будь-якої етіології, якщо його не лікувати, може призводити до серйозних наслідків, включаючи постійну втрату зору. Слід дотримуватися обережності при лікуванні зонісамідом пацієнтів, які мають захворювання очей в анамнезі.

Суїцидальне мислення і поведінка.

Повідомляли про суїцидальне мислення та поведінку у пацієнтів, які застосовували протиепілептичні лікарські засоби за деякими показаннями. Метааналіз рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних лікарських засобів також показав підвищений ризик виникнення суїцидальних думок і поведінки. Механізм цього ризику невідомий, наявні дані не виключають можливості підвищеного ризику на тлі прийому зонісаміду. Тому необхідно спостерігати за пацієнтами на предмет появи у них суїцидальних думок і поведінки, а також слід розглянути відповідне лікування. Пацієнтам (і особам, які доглядають за ними) рекомендовано звернутися до лікаря при появі суїцидальних думок і поведінки.

Нефролітіаз.

У деяких пацієнтів, особливо схильних до нефролітіазу, можливе збільшення ризику утворення каменів у нирках і виникнення пов'язаних з ними ознак і симптомів, таких як ниркова коліка, біль у нирках або біль у боці. Нефролітіаз може призводити до хронічного ураження нирок. До чинників ризику нефролітіазу належать попереднє утворення каменів у нирках, обтяжена спадковість щодо нефролітіазу і гіперкальціурія. Жоден із цих чинників ризику не є достовірною ознакою, що дозволяє спрогнозувати утворення каменів у нирках при лікуванні зонісамідом. Крім того, пацієнти, які приймають інші ліки, пов'язані з нефролітіазом, також можуть мати підвищений ризик.

Збільшення споживання рідини і посилення діурезу можуть допомогти зменшити ризик утворення каменів у нирках, особливо в осіб із чинниками ризику.

Метаболічний ацидоз.

Гіперхлоремічний метаболічний ацидоз без аніонного розриву (тобто зниження рівня бікарбонатів нижче рівня референтного діапазону при відсутності хронічного газового алкалозу) пов'язують із терапією зонісамідом. Розвиток метаболічного ацидозу зумовлений втратою бікарбонатів у нирках внаслідок інгібуючої дії зонісаміду на карбоангідразу. Такий електролітний дисбаланс спостерігався при застосуванні зонісаміду в плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях і в постмаркетинговий період. Як правило, метаболічний ацидоз, спричинений зонісамідом, виникає на ранніх етапах лікування, але можливий на будь-якій стадії лікування. Зниження рівня бікарбонатів виражене зазвичай незначно (середнє значення становить приблизно 3,5 мЕкв/л при добовій дозі 300 мг у дорослих); у рідкісних випадках у пацієнтів може спостерігатися більш значне зниження. Стани або методи лікування, що призводять до розвитку ацидозу (наприклад захворювання нирок, тяжкі респіраторні розлади, епілептичний статус, діарея, хірургічні втручання, кето-дієта або лікарські засоби), можуть призвести до посилення пригнічувального впливу зонісаміду на рівень бікарбонатів.

У молодих пацієнтів ризик метаболічного ацидозу, індукованого зонісамідом, вищий та такий стан має більш важкий перебіг. Необхідно проводити відповідну оцінку і моніторинг рівня бікарбонатів у сироватці крові пацієнтів, які отримують зонісамід та мають захворювання, що можуть підвищити ризик ацидозу; у пацієнтів, які мають підвищений ризик виникнення побічних наслідків метаболічного ацидозу та у пацієнтів із симптомами, що свідчать про метаболічний ацидоз. Якщо метаболічний ацидоз, що розвинувся, не проходить, слід розглянути можливість зниження дози або повного припинення прийому зонісаміду (із поступовою відміною або зменшенням терапевтичної дози), оскільки можливий розвиток остеопенії.

Якщо ухвалено рішення продовжити терапію зонісамідом при наявності стійкого ацидозу, слід розглянути можливість корекції кислотно-лужного балансу.

Метаболічний ацидоз під час лікування зонісамідом може призвести до гіперамоніємії (з енцефалопатією або без неї). Ризик гіперамоніємії може бути підвищений у пацієнтів, які одночасно приймають інші лікарські засоби, що здатні спричинити гіперамоніємію (наприклад, вальпроат), або в осіб, які мають порушення метаболізму сечовини чи знижену активність мітохондрій гепатоцитів. Пацієнтам, у яких під час лікування зонісамідом розвивається незрозуміла млявість або зміни психічного стану, рекомендується враховувати ризик гіперамоніємічної енцефалопатії та оцінювати рівень аміаку в крові.

Зонісамід слід застосовувати з обережністю дорослим пацієнтам, які одночасно отримують лікування інгібіторами карбоангідази, такими як топірамат або ацетазоламід, оскільки недостатньо даних для виключення фармакодинамічної взаємодії.

Тепловий удар.

Випадки зниженого потовиділення та підвищеної температури тіла були зафіксовані переважно у дітей. Слід дотримуватися обережності при призначенні зонісаміду дорослим одночасно з препаратами, що сприяють перегріванню організму, включаючи інгібітори карбоангідази та лікарські засоби з антихолінергічною активністю.

Панкреатит.

Пацієнтам, у яких розвиваються клінічні ознаки панкреатиту на тлі прийому зонісаміду, рекомендується моніторинг рівнів панкреатичної ліпази та амілази. У разі підтвердженого панкреатиту, при відсутності інших очевидних причин, рекомендується відмінити зонісамід та призначити відповідне лікування.

Рабдоміоліз.

Пацієнтам, які застосовують зонісамід, та у яких розвивається сильний м'язовий біль та/або слабкість, при наявності або у відсутності гарячки, рекомендується оцінити вміст маркерів пошкодження м'язів, включаючи рівні креатинфосфокінази та альдолази. При їхньому підвищенні, у разі відсутності інших очевидних причин, таких як травма або великий епілептичний напад, рекомендується відміна зонісаміду і призначення відповідного лікування.

Жінки репродуктивного віку.

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час терапії зонісамідом і протягом 1 місяця після її припинення (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Зонісамід не можна застосовувати жінкам репродуктивного віку, які не використовують ефективні засоби контрацепції, окрім випадків крайньої необхідності та лише, якщо потенційна користь вважається виправданою, враховуючи ризики для плода. Жінкам репродуктивного віку, які отримують терапію зонісамідом, слід проконсультуватися у спеціаліста. Вони повинні бути повністю проінформовані про ризики та користь застосування зонісаміду та розуміти можливий вплив терапії на плід до її початку. Також перед початком терапії зонісамідом жінкам репродуктивного віку слід розглянути можливість проведення тесту на вагітність. У випадку планування вагітності, до зачаття та припинення контрацепції, жінці необхідно проконсультуватися з лікарем щодо перегляду терапії зонісамідом, включаючи можливість застосування інших схем лікування. У разі, якщо жінка, яка отримує терапію зонісамідом, завагітніла або думає, що може бути вагітною, їй слід негайно звернутися за консультацією до лікаря.

Лікарі, які призначають терапію зонісамідом, повинні переконатися, що пацієнтки повністю поінформовані про необхідність використовувати відповідні ефективні засоби контрацепції.

Також вони повинні переконатися, що оральні контрацептиви або дози їх компонентів є адекватними на підставі індивідуальної оцінки клінічної ситуації пацієнтки.

Маса тіла.

Терапія зонісамідом може спричинити зниження маси тіла. Під час лікування пацієнтів зі зниженою масою тіла або при зменшенні маси тіла внаслідок лікування зонісамідом необхідним є застосування харчових добавок і посилене харчування. При вираженому зниженні маси тіла слід розглянути можливість відміни зонісаміду. Зменшення маси тіла у дітей може бути більш вираженим.

ДІТИ.

Вище вказані заходи безпеки також стосуються дітей.

Нижче вказані запобіжні заходи у пацієнтів дитячого віку, на які слід звернути особливу увагу.

Тепловий удар і дегідратація.

Профілактика перегрівання і дегідратації у дітей.

У дітей зонісамід може спричинити зниження потовиділення та перегрівання, що при відсутності відповідної допомоги може призвести до ураження головного мозку та летального наслідку. Діти належать до пацієнтів високого ризику, особливо в умовах спекотної погоди.

Якщо дитина приймає зонісамід, необхідно дотримуватися наступних правил:

- слід уникати перегрівання, особливо в спекотну погоду;
- слід уникати значного фізичного навантаження, особливо в спекотну погоду;
- слід споживати велику кількість холодної води;
- не слід застосовувати такі препарати: інгібітори карбоангідрази (такі як топірамат і ацетазоламід) та антихолінергічні препарати (такі як клоніпрамін, гідроксизин, діфенгідрамін, галоперидол, іміпрамін і оксибутинін).

ПРИ ВИНИКНЕННІ БУДЬ-ЯКОГО ІЗ ЗАЗНАЧЕНИХ НИЖЧЕ СИМПТОМІВ У ДИТИНИ СЛІД НЕГАЙНО ЗВЕРНУТИСЯ ЗА НЕВІДКЛАДНОЮ МЕДИЧНОЮ ДОПОМОГОЮ ТА ВЖИТИ НЕВІДКЛАДНИХ ЗАХОДІВ ПЕРШОЇ ДОПОМОГИ.

Симптоми:

- шкіра на дотик гаряча,
- потовиділення незначне або відсутнє,
- сплутаність свідомості,
- спазми м'язів,
- прискорене серцебиття та/або дихання.

Невідкладні заходи першої допомоги:

- помістити дитину у прохолодне затінене місце;
- змочити шкіру дитини водою, щоб охолодити її;
- напоїти дитину прохолодною водою.

Про випадки зниження потовиділення і підвищення температури тіла повідомляли головним чином у дітей. У деяких випадках діагностували тепловий удар, що потребував стаціонарного лікування. У ряді випадків повідомляли про тепловий удар, що потребував госпіталізації та призводив до летального наслідку. Більшість випадків спостерігалися при теплій погоді. Пацієнтів та осіб, які доглядають за ними, слід попередити про можливу серйозність теплового удару, ситуації, коли він може виникнути, а також заходи, яких потрібно вжити у разі появи будь-яких ознак або симптомів. Пацієнтів або осіб, які доглядають за ними, необхідно попередити про необхідність вживання достатнього обсягу рідини, уникнення надмірно високої температури та напружених фізичних навантажень. Лікарі повинні звертати увагу дітей та їхніх батьків/опікунів на рекомендації щодо запобігання тепловому удару та перегріву у дітей, зазначені в інструкції для застосування. У разі появи ознак і симптомів дегідратації, олігогідрозу або підвищення температури тіла слід розглянути питання про відміну зонісаміду.

Зонісамід не слід застосовувати дітям, які одночасно отримують інші препарати, що провокують появу порушень теплообміну, такі як інгібітори карбоангідрази та антихолінергічні лікарські засоби.

Маса тіла.

Погіршення загального стану та припинення застосування протиепілептичних препаратів було пов'язане зі зниженням маси тіла та призводило до летального наслідку. Застосування зонісаміду не рекомендується для дітей зі зниженою масою тіла або для дітей із поганим апетитом. Зниження маси тіла спостерігається з однаковою частотою у дітей різних вікових груп. З огляду на потенційну серйозність наслідків зниження маси тіла у дітей необхідним є контроль у них маси тіла впродовж терапії.

При затримці наростання маси тіла у дитини, відповідно до карти фізичного розвитку, рекомендується застосування харчових добавок або збільшення обсягу їжі у її раціоні. В іншому випадку слід припинити застосування зонісаміду.

Дані щодо застосування зонісаміду у пацієнтів із масою тіла менше 20 кг обмежені. У зв'язку з цим при лікуванні дітей віком від 6 років із масою тіла менше 20 кг слід дотримуватися обережності. Вплив тривалої наявності низької маси тіла на ріст і розвиток дитини невідомий.

Метаболічний ацидоз.

Ризик виникнення метаболічного ацидозу внаслідок терапії зонісамідом вищий у дітей. Також клінічно метаболічний ацидоз у цієї вікової групи носить більш важкий характер. У цієї групи пацієнтів необхідно здійснювати відповідний нагляд і контроль рівнів бікарбонатів у сироватці крові. Довготривалий вплив низького рівня бікарбонатів на ріст і розвиток невідомий.

Зонісамід не слід застосовувати дітям одночасно з іншими інгібіторами карбоангідрази, такими як топірамат або ацетазоламід.

Нефролітіаз.

Утворення каменів у нирках (нефролітіаз) відзначалося у пацієнтів дитячого віку. У деяких

пацієнтів, особливо тих, які схильні до нефролітіазу, можливе збільшення ризику утворення каменів у нирках і виникнення пов'язаних з ними ознак і симптомів, таких як ниркова коліка, біль у нирках або біль у боку. Нефролітіаз може призводити до хронічного ураження нирок. До чинників ризику нефролітіазу належать попереднє утворення каменів у нирках, обтяжена спадковість до нефролітіазу і гіперкальціурія. Жоден із цих чинників ризику не є достовірною ознакою, що дозволяє спрогнозувати утворення каменів у нирках при лікуванні зонісамідом.

Збільшення споживання рідини і виведення сечі можуть допомогти зменшити ризик утворення каменів у нирках, особливо в осіб із чинниками ризику. На розсуд лікаря можна проводити УЗД нирок. У разі виявлення каменів у нирках зонісамід слід відмінити.

Порушення функції печінки.

На тлі терапії зонісамідом у пацієнтів дитячого віку спостерігалось підвищення деяких показників функції печінки, таких як аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатаміно-трансфераза (АСТ), гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ) і білірубін. При підозрі на виникнення небажаних явищ з боку печінки слід оцінити її функцію та ухвалити рішення щодо відміни зонісаміду.

Когнітивні функції.

Порушення когнітивних функцій у пацієнтів з епілепсією пов'язують з основним захворюванням та/або із застосуванням протиепілептичних препаратів. У плацебо-контрольованому дослідженні із застосуванням зонісаміду у дітей і підлітків частка пацієнтів із порушенням когнітивних функцій була кількісно вищою у групі зонісаміду порівняно з групою плацебо.

Допоміжні речовини.

Препарат Зоресан® містить олію рицинову гідрогенізовану, яка може спричинити розлад шлунка та діарею.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку.

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час терапії зонісамідом і протягом 1 місяця після її припинення (див. розділ «Особливості застосування»).

Зонісамід не можна застосовувати жінкам репродуктивного віку, які не використовують ефективні засоби контрацепції, окрім випадків крайньої необхідності та лише, якщо потенційна користь вважається виправданою, враховуючи ризики для плода. Жінкам репродуктивного віку, які отримують терапію зонісамідом, слід проконсультуватися у спеціаліста. Вони повинні бути повністю проінформовані про ризики та користь застосування зонісаміду та розуміти можливий вплив терапії на плід до її початку. Також перед початком терапії зонісамідом жінкам репродуктивного віку слід розглянути можливість проведення тесту на вагітність. У випадку планування вагітності, до зачаття та припинення контрацепції, жінці необхідно проконсультуватися з лікарем щодо перегляду терапії зонісамідом, включаючи можливість застосування інших схем лікування.

Як і у випадку терапії іншими протиепілептичними препаратами, слід уникати різкої відміни зонісаміду для вагітних жінок через ризик розвитку епілептичного нападу, який може призвести до серйозних наслідків як для матері, так і для плода. Ризик виникнення вроджених вад розвитку у дітей, чиї матері приймають протиепілептичні препарати, зростає у 2–3 рази. Найчастіше виявляються такі вади розвитку, як розщеплення верхньої губи, аномалії розвитку серцево-судинної системи і дефекти нервової трубки. Комбінована терапія протисудомними препаратами супроводжується підвищенням ризику розвитку вроджених вад порівняно з монотерапією.

Вагітність.

Існують обмежені дані щодо застосування зонісаміду вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людей невідомий.

Повідомляли про збільшення частки немовлят із низькою масою тіла при народженні, передчасно народжених або немовлят із недостатньою масою тіла для їхнього гестаційного віку. Дані з реєстрів вагітних засвідчили, що застосування зонісаміду призводило до зростання приблизно на 5% - 8% частки дітей із низькою масою тіла, на 8% - 10% - частки передчасно народжених і на 7% - 12% - частки немовлят із недостатньою масою тіла щодо їх гестаційного віку (порівняно із даними тих жінок, які отримували монотерапію ламотриджином).

Зонісамід не слід застосовувати у період вагітності, за винятком тих випадків, коли потенційна користь, на думку лікаря, переважає можливий ризик для плода. У разі призначення зонісаміду вагітним жінкам вони повинні бути повністю поінформовані про потенційну шкоду такого лікування для плода та отримувати мінімальну ефективну дозу препарату на фоні ретельного клінічного моніторингу.

Період годування груддю.

Зонісамід проникає у грудне молоко у концентраціях, подібних до його вмісту у плазмі крові. У період годування груддю препарат можна застосовувати тільки у випадках, якщо, на думку лікаря, користь від прийому зонісаміду для матері переважає потенційний ризик припинення грудного годування для дитини. Під час прийому препарату годування груддю слід припинити. Унаслідок тривалого періоду напіввиведення зонісаміду грудне годування може бути відновлене не раніше ніж через 1 місяць після його відміни.

Фертильність.

Немає доступних клінічних даних про вплив зонісаміду на фертильність людини. Дослідження на тваринах продемонстрували зміни у показниках фертильності.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень впливу зонісаміду на здатність керувати автотранспортом і працювати з механізмами не проводили. Однак, враховуючи те, що деякі пацієнти можуть відчувати сонливість або труднощі з концентрацією уваги, особливо на початку терапії або після збільшення дози, необхідно утримуватися від діяльності, що потребує підвищеної концентрації уваги, як наприклад, керування автотранспортом або робота з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Зоресан® застосовувати перорально незалежно від прийому їжі.

Дорослі.

Підвищення дози і величина підтримуючої дози.

Зонісамід можна застосовувати у вигляді монотерапії або як додаткову терапію. Доза препарату має титруватися з урахуванням клінічного ефекту. Рекомендований режим титрування дози і величина підтримуючих доз наведені у таблиці 1. Для деяких пацієнтів, зокрема для тих, які не застосовують препарати, що індують ізофермент СYP3A4, можливо отримати клінічну відповідь при застосуванні нижчих доз.

Таблиця 1.

Рекомендований режим підвищення дози і величина підтримуючих доз у дорослих

Режим лікування	Фаза титрування дози			Підтримуюча доза
	1-2 тижні	3-4 тижні	5-6 тижні	
<u>Монотерапія</u> Дорослі з уперше діагностованою епілепсією	100 мг/добу (1 раз на добу)	200 мг/добу (1 раз на добу)	300 мг/добу (1 раз на добу)	300 мг/добу (1 раз на добу) Якщо потрібні більш високі дози: збільшувати на 100 мг із двотижневими інтервалами до максимальної рекомендованої дози 500 мг/добу
<u>Додаткова терапія</u> - з лікарськими засобами, що індують ізофермент СYP3A4	1-й тиждень	2-й тиждень	3-5-й тижні	
	50 мг/добу (у 2 прийоми)	100 мг/добу (у 2 прийоми)	Збільшення на 100 мг із тижневими інтервалами	300-500 мг/добу (в 1 або 2 прийоми).
<u>Додаткова терапія</u> - без лікарських засобів, що індують ізофермент СYP3A4 або пацієнти з нирковою чи печінковою недостатністю	1-2-й тижні	3-4-й тижні	5-10-й тижні	
	50 мг/добу (у 2 прийоми)	100 мг/добу (у 2 прийоми)	Збільшення на 100 мг з двотижневими інтервалами	300-500 мг/добу (в 1 або 2 прийоми). Деякі пацієнти можуть реагувати на більш низькі дози.

Відміна препарату.

У разі необхідності припинення терапії зонісамідом препарат слід відмінити поступово. Зменшення дози на 100 мг щотижня необхідно проводити з одночасним коригуванням доз інших протиепілептичних препаратів (у разі потреби).

Діти (віком від 6 років).

Підвищення дози і величина підтримуючих доз.

Дітям віком від 6 років зонісамід необхідно додавати до раніше призначеної терапії. Доза препарату має титруватися з урахуванням клінічного ефекту. Рекомендований режим титрування дози і величина підтримуючих доз наведені у таблиці 2. У деяких пацієнтів, зокрема у тих, які не застосовують препарати, що індукують ізофермент СYP3A4, можливо отримати клінічну відповідь при застосуванні нижчих доз.

Слід звертати увагу дітей, їхніх батьків або осіб, які за ними наглядають, на особливі вказівки для пацієнта щодо заходів запобігання тепловому удару (див. розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 2.

Рекомендований режим підвищення дози і величина підтримуючих доз у дітей віком від 6 років.

Режим лікування	Фаза титрування дози		Підтримуюча доза	
	1-й тиждень	2-8-й тижні	Пацієнти з масою тіла від 20 до 55 кг*	Пацієнти з масою тіла > 55 кг
Додаткова терапія - з лікарськими засобами, що індукують ізофермент СYP3A4	1 мг/кг/добу (1 раз на добу)	Збільшення на 1 мг/кг з тижневими інтервалами	6-8 мг/кг/добу (1 раз на добу)	300-500 мг/добу (1 раз на добу)
	1-2-й тижні	≥ 3 тижні	Пацієнти з масою тіла від 20 до 55 кг*	Пацієнти з масою тіла > 55 кг
Додаткова терапія - без лікарських засобів, що індукують ізофермент СYP3A4	1 мг/кг/добу (1 раз на добу)	Збільшення на 1 мг/кг із двотижневими інтервалами	6-8 мг/кг/добу (1 раз на добу)	300-500 мг/добу (1 раз на добу)

*Для забезпечення підтримування терапевтичної дози слід контролювати масу тіла дитини та у разі її зміни переглядати дозу (до досягнення маси тіла 55 кг). Дозовий режим становить 6-8 мг/кг/добу до максимальної дози 500 мг/добу.

Безпека та ефективність зонісаміду у дітей віком до 6 років або дітей із масою тіла менше 20 кг не встановлені. Існують обмежені дані щодо застосування зонісаміду у пацієнтів із масою тіла менше 20 кг. Тому дітей віком від 6 років і масою тіла менше 20 кг слід лікувати з обережністю.

Не завжди можливо точно досягнути розрахованої дози за допомогою дозування препарату Зоресан®. У таких випадках рекомендується округляти розраховану дозу вгору або вниз до

найближчої доступної дози препарату Зоресан® (25, 50 та 100 мг).

Відміна препарату.

У разі необхідності припинення терапії зонісамідом препарат слід відмінити поступово шляхом зниження дози на 2 мг/кг раз на тиждень (таблиця 3).

Таблиця 3.

Рекомендована схема зниження дози зонісаміду у дітей віком від 6 років.

Маса тіла	Зниження дози з тижневими інтервалами:
20–28 кг	Від 25 до 50 мг/добу*
29–41 кг	Від 50 до 75 мг/добу*
42–55 кг	100 мг/добу*
> 55 кг	100 мг/добу*

*Усі дози дня одноразового прийому.

Пацієнти літнього віку.

Слід проявляти обережність при призначенні зонісаміду пацієнтам літнього віку через недостатність даних щодо його застосування у цієї групи пацієнтів. Необхідно також враховувати профіль безпеки зонісаміду (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Необхідно проявляти обережність при лікуванні пацієнтів із нирковою недостатністю, оскільки дані щодо застосування зонісаміду цією категорією пацієнтів обмежені. Може знадобитися повільніший підбір дози зонісаміду. Оскільки зонісамід та його метаболіти виводяться нирками, препарат слід відмінити у пацієнтів, у яких розвивається гостра ниркова недостатність або спостерігається клінічно значуще стійке підвищення креатиніну сироватки крові.

У пацієнтів із нирковою недостатністю нирковий кліренс одноразових доз зонісаміду позитивно корелює з кліренсом креатиніну. Плазмове AUC зонісаміду підвищувалась на 35 % у осіб із кліренсом креатиніну < 20 мл/хв.

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Застосування зонісаміду для пацієнтів із печінковою недостатністю не вивчали. Тому застосування препарату пацієнтам із важкою печінковою недостатністю не рекомендується. Необхідно дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів із легкою та помірною печінковою недостатністю, може знадобитися більш повільне титрування дозування.

Діти.

Препарат слід застосовувати дітям віком від 6 років та з масою тіла більше 20 кг.

Передозування.

Симптоми.

Повідомляли про випадки випадкового та навмисного передозування у дорослих та дітей. У деяких випадках передозування було безсимптомним, особливо при негайному промиванні шлунка та штучно викликаному блюванні.

В інших випадках передозування супроводжувалось наступними симптомами: сонливість, нудота, гастрит, ністагм, міоклонус, кома, брадикардія, порушення функції нирок, артеріальна гіпотензія і пригнічення функції дихання.

Дуже висока концентрація зонісаміду в плазмі (100,1 мкг/мл) відзначалася приблизно через 31 годину після передозування зонісамідом та клоназепамом. У пацієнта з передозуванням цими препаратами розвинулися кома та пригнічення дихання. Однак через 5 днів він прийшов до тями, і у нього не відзначалося жодних ускладнень.

Лікування.

Специфічний антидот для лікування передозування зонісамідом відсутній. У разі встановленого факту передозування або підозри щодо нього застосовувати промивання шлунка або штучне викликання блювання на тлі звичайних заходів, спрямованих на підтримку прохідності дихальних шляхів. Також слід проводити підтримуючу терапію, включаючи регулярний моніторинг показників життєво важливих функцій організму та ретельний нагляд за станом пацієнта. Оскільки зонісамід має тривалий період напіввиведення, симптоми його передозування можуть мати стійкий характер. Оскільки гемодіаліз знижує концентрацію зонісаміду у плазмі крові у пацієнтів із нирковою недостатністю, його можна розглядати як засіб лікування передозування препаратом.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

У ході клінічних досліджень зонісамід застосовували понад 1200 пацієнтів, більше 400 з яких отримували препарат протягом щонайменше 1 року. Крім того, в Японії з 1989 року та в США з 2000 року був накопичений великий постмаркетинговий досвід застосування зонісаміду.

Слід зазначити, що зонісамід є похідним бензизоксазолу, який містить сульфонамідну групу.

Серйозні побічні реакції з боку імунної системи, пов'язані з прийомом лікарських засобів, що містять сульфонамідну групу, включають шкірні висипання, алергічні реакції та виражені гематологічні порушення, в т.ч. апластичну анемію, яка у дуже рідкісних випадках призводить до летального наслідку (див. розділ «Особливості застосування»).

Найчастішими небажаними реакціями в контрольованих дослідженнях комплексної терапії були сонливість, запаморочення та анорексія. Найчастішими небажаними реакціями в рандомізованому контрольованому дослідженні монотерапії зонісамідом у порівнянні з карбамазепіном пролонгованої дії в групі пацієнтів, які отримували зонісамід, були зниження рівня бікарбонатів, втрата апетиту та зниження маси тіла. Частота значного зниження рівня бікарбонатів у сироватці (зниження до рівня менше 17 мекв/л і більше 5 мекв/л) становила 3.8%. Частота значного зниження маси тіла на 20% та більше становила 0.7%.

Побічні реакції, пов'язані з застосуванням зонісаміду, отримані в результаті клінічних досліджень та постмаркетингового нагляду, наведено нижче. Частоту класифіковано за наступною схемою:

Дуже часто	$\geq 1/10$
Часто	від $\geq 1/100$ до $< 1/10$
Нечасто	від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$
Рідко	від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$
Дуже рідко	$< 1/10000$
Невідомо	Неможливо оцінити з наявних даних

Таблиця 4.

Побічні реакції, пов'язані з зонісамідом, отримані в ході клінічних досліджень комплексної терапії та постмаркетингового спостереження.

Системно-органный клас	Дуже часто	Часто	Нечасто	Дуже рідко
Інфекції та інвазії			Пневмонія, інфекції сечовивідних шляхів	
Порушення з боку крові та лімфатичної системи		Екхімоз		Агранулоцитоз, апластична анемія, лейкоцитоз, лейкопенія, лімфаденопатія, панцитопенія, тромбоцитопенія
Порушення з боку імунної системи		Підвищена чутливість		Медикаментозно-зумовлений синдром підвищеної чутливості, DRESS-синдром (висипання з еозинофілією і системними симптомами)
Порушення з боку метаболізму	Анорексія		Гіпокаліємія	Метаболічний ацидоз, нирковий тубулярний ацидоз

Порушення з боку психіки	Збудження, дратівливість, сплутаність свідомості, депресія	Емоційна лабільність, тривожність, безсоння, психотичні розлади	Гнів, агресивність, суїцидальні думки та спроби самогубства	Галюцинації
Порушення з боку нервової системи	Атаксія, запаморочення, порушення пам'яті, сонливість	Брадіфренія, порушення уваги, ністагм, парестезія, порушення мовлення, тремор	Судоми	Амнезія, кома, великі епілептичні напади, міастенічний синдром, злоякісний нейролептичний синдром, епілептичний статус
Порушення з боку органів зору	Диплопія			Закритокутова глаукома, біль в очах, міопія, розмитість зору, зниження гостроти зору
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння				Задишка, аспіраційна пневмонія, порушення дихання, пневмоніт, пов'язаний із підвищеною чутливістю
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту		Біль у животі, запор, діарея, диспепсія, нудота	Блювання	Панкреатит
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів			Холецистит, холелітіаз	Гепатоцелюлярне пошкодження
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини		Висипання, свербіж, алопеція,		Ангідроз, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз
Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини				Рабдоміоліз
Порушення з боку сечовидільної системи		Нефролітіаз	Уролітіаз	Гідронефроз, ниркова недостатність, порушення складу сечі
Загальні порушення та реакції у місці введення:		Підвищена стомлюваність, грипоподібні стани, підвищення температури тіла, периферичний набряк		
Лабораторні показники	Зниження рівня бікарбонатів	Зниження маси тіла		Підвищення рівня креатинінфосфокінази, підвищення рівня креатиніну, підвищення рівня сечовини, порушення біохімічних показників функції печінки

Травми, отруєння та ускладнення, викликані проведенням дослідних процедур				Тепловий удар
---	--	--	--	---------------

Крім того, були окремі випадки раптової несподіваної смерті у пацієнтів з епілепсією, які отримували зонісамід.

Таблиця 5.

Побічні реакції в рандомізованому контрольованому дослідженні монотерапії, в якому порівнювали зонісамід з карбамазепіном пролонгованої дії.

Клас систем органів	Дуже часто	Часто	Нечасто
Інфекції та інвазії			Інфекції сечовивідних шляхів, пневмонія
З боку крові та лімфатичної системи			Лейкопенія, тромбоцитопенія
Порушення обміну речовин та харчування		Зниження апетиту	Гіпокаліємія
Порушення психіки		Збудження, депресія, безсоння, перепади настрою, тривожність	Сплутаність свідомості, гострий психоз, агресія, суїцидальні думки, галюцинації
Порушення з боку нервової системи		Атаксія, запаморочення, порушення пам'яті, сонливість, брадифренія, порушення уваги, парестезія	Ністагм, порушення мови, тремор, судоми
Порушення з боку органу зору		Диплопія	
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння			Порушення дихання
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту		Запор, діарея, диспепсія, нудота, блювання	Біль у животі
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів			Гострий холецистит
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин		Висипання	Свербіж, екхімоз
Загальні розлади та порушення у місці введення		Втомлюваність, лихоманка, дратівливість	

Лабораторні та інструментальні дані	Зниження рівня бікарбонатів	Зниження маси тіла, підвищення рівня креатинінфосфокінази в крові, підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази	Порушення складу сечі
--	-----------------------------	---	-----------------------

Додаткова інформація щодо спеціальних груп пацієнтів

Пацієнти похилого віку

Зведений аналіз даних з безпеки у 95 пацієнтів похилого віку показав відносно вищу частоту розвитку периферичного набряку та свербежу порівняно з молодшими пацієнтами.

Огляд постмаркетингових даних у пацієнтів старше 65 років свідчить про більшу частоту, ніж у загальній популяції, наступних явищ: синдром Стівенса-Джонсона і синдром гіперчутливості, спричиненої лікарськими засобами, раптова несподівана смерть у пацієнтів з епілепсією.

Пацієнти дитячого віку

Профіль безпеки зонісаміду у дітей, які брали участь у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях (віком від 6 до 17 років), відповідає профілю безпеки препарату у дорослих. З 465 пацієнтів, включених до бази даних з безпеки у дітей (у тому числі 67 пацієнтів, що продовжували участь у відкритій фазі продовженого контрольованого клінічного дослідження), смерть настала у 7 дітей (1,5%; 14,6/1000 пацієнто-років): у 2 випадках – в результаті епілептичного статусу, з яких один був пов'язаний із значним зниженням маси тіла (на 10% протягом 3 місяців) у пацієнта з низькою масою тіла з наступною відмовою від прийому препарату; в 1 випадку – в результаті черепно-мозкової травми/гематоми та в 4 випадках – смерть відбулася у пацієнтів з попереднім функціональним неврологічним дефіцитом різного генезу (2 випадки сепсису, пов'язаного з пневмонією / поліорганною недостатністю, 1 випадок раптової несподіваної смерті у пацієнтів з епілепсією та 1 випадок черепно-мозкової травми). Загалом із 70,4% пацієнтів, які у контрольованому дослідженні або у відкритій фазі продовження цього дослідження отримували зонісамід, під час терапії щонайменше одноразово визначався рівень бікарбонатів менше 22 ммоль/л. Низький рівень бікарбонатів зберігався протягом тривалого часу (медіана 188 днів).

У зведеному аналізі даних з безпеки, отриманих у 420 дітей (183 – від 6 до 11 років і 237 – від 12 до 16 років, у яких середня тривалість прийому препарату становила приблизно 12 місяців), було встановлено відносно частіше надходження повідомлень про виникнення пневмонії, дегідратації, зниження потовиділення, порушення біохімічних показників функції печінки, середнього отиту, фарингіту, синуситу та інфекцій верхніх дихальних шляхів, кашлю, носової кровотечі та риніту, болю в животі, блювання, висипань та екземи, а також лихоманки (особливо в осіб молодше 12 років) порівняно з даними про дорослих пацієнтів. З більш низькою частотою надходили повідомлення про виникнення амнезії, підвищення рівнів креатиніну, лімфаденопатії та тромбоцитопенії. Частота зниження маси тіла на 10% і більше становила 10,7% (див. розділ «Особливості застосування»). У деяких випадках зниження маси тіла спостерігалася затримка при переході до наступної стадії Таннера та дозрівання кісткової тканини.

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 капсул у блістері; по 3 або 6 блістерів у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Давидовського Григорія, 54.

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЗОРЕСАН®

(ZORESAN®)

Склад:

діюча речовина: зонісамід;

1 капсула тверда містить зонісаміду 25 мг або 50 мг, або 100 мг;

допоміжні речовини:

целюлоза мікрокристалічна, натрію лаурилсульфат, кремнію діоксид колоїдний безводний, олія рицинова гідрогенізована;

оболонка капсули:

для капсули твердої по 25 мг або 50 мг: желатин, вода очищена, заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид чорний (E 172), титану діоксид (E 171), натрію лаурилсульфат;

для капсули твердої по 100 мг: желатин, вода очищена, заліза оксид червоний (E 172), титану діоксид (E 171), натрію лаурилсульфат.

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули тверді по 25 мг: тверда желатинова капсула розміром № 4 з непрозорою кришечкою сірого кольору і непрозорим корпусом білого кольору, що містить порошок від білого до майже білого кольору;

капсули тверді по 50 мг: тверда желатинова капсула розміром № 3 з непрозорою кришечкою сірого кольору і непрозорим корпусом білого кольору, що містить порошок від білого до майже білого кольору;

капсули тверді по 100 мг: тверда желатинова капсула розміром № 1 з непрозорою кришечкою червоного кольору і непрозорим корпусом білого кольору, що містить порошок від білого до майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Інші протиепілептичні засоби. Зонісамід. Код АТХ N03 AX15.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Зонісамід є протиепілептичним засобом, похідним бензизоксазолу. *In vitro* слабо пригнічує карбоангідразу та хімічно не пов'язаний з іншими протиепілептичними лікарськими засобами.

Механізм дії.

Механізм дії зонісаміду повністю не вивчений, імовірно, він блокує потенціалчутливі натрієві і кальцієві канали, тим самим порушує синхронізоване нейронне збудження, гальмує розвиток нападів і запобігає подальшому поширенню епілептичної активності. Зонісамід також володіє модулюючим ефектом на ГАМК-опосередковане інгібування нейронів.

Фармакодинамічні ефекти.

Протисудомна активність зонісаміду була оцінена на різних моделях епілепсії, в основному у групах з індукованими або вродженими нападами, при цьому зонісамід проявив себе як протиепілептичний засіб широкого спектра дії. Зонісамід перешкоджає розвитку судом, спричинених максимальним електрошоком, обмежує розповсюдження судом, включаючи поширення осередка збудження від кори головного мозку до підкіркових структур, а також пригнічує активність епілептогенного фокусу. На відміну від фенітоїну і карбамазепіну, зонісамід має вибіркочув дію щодо нападів, осередки яких виникають у корі головного мозку.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Зонісамід майже повністю абсорбується після перорального прийому, C_{max} у сироватці або плазмі крові досягається протягом 2–5 годин після прийому. Вважається, що пресистемний метаболізм є незначним. Абсолютна біодоступність оцінюється приблизно в 100 %.

Біодоступність зонісаміду при пероральному прийомі не залежить від прийому їжі, хоча при цьому може сповільнюватися час досягнення C_{max} у плазмі або сироватці крові.

Величини AUC і C_{max} зонісаміду зростали майже лінійно після прийому одноразової дози (у діапазоні доз 100–800 мг) і після багаторазового прийому (в діапазоні доз 100–400 мг 1 раз на добу). Збільшення цих значень при досягненні рівноважного стану трохи перевищує передбачуване, виходячи з прийнятої дози, можливо, у зв'язку з насичуваним зв'язуванням зонісаміду з еритроцитами. Рівноважний стан досягався протягом 13 діб. Відбувається дещо більша кумуляція, ніж це очікувалося, порівняно з одноразовим прийомом препарату.

Розподіл.

Зонісамід зв'язується з білками плазми крові на 40–50 %. Результати досліджень *in vitro* показали, що присутність різних протиепілептичних лікарських засобів (наприклад, фенітоїну, фенобарбіталу, карбамазепіну і натрію вальпроату) не чинить впливу на ступінь зв'язування зонісаміду з білками плазми крові. Уявний об'єм розподілу у дорослих становить близько 1,1–1,7 л/кг, що вказує на значний розподіл зонісаміду у тканинах. Співвідношення еритроцити/плазма становить близько 15 при низьких концентраціях і близько 3 при більш високих концентраціях.

Біотрансформація.

Зонісамід метаболізується з участю ізоферменту CYP3A4, основний шлях метаболізму – розщеплення бензизоксазольного кільця з утворенням 2-сульфамойл ацетилфенолу (SMAP), а також N-ацетилювання. Зонісамід і SMAP можуть зв'язуватися з глюкуроною кислотою. Метаболіти, які не визначаються у плазмі крові, позбавлені протисудомної активності. Дані про те, що зонісамід здатний індукувати власний метаболізм, відсутні.

Виведення.

Кліренс зонісаміду, що спостерігається у рівноважному стані після перорального прийому, становить близько 0,7 л/год, кінцевий період напіввиведення – близько 60 годин (за умови відсутності одночасного прийому індукторів активності ізоферменту CYP3A4). Період напіввиведення не залежить від дози та повторного введення. Коливання концентрації зонісаміду в сироватці або плазмі крові протягом інтервалу дозування низькі (<30 %). Основним шляхом виведення метаболітів та незміненого зонісаміду є сеча. Нирковий кліренс незміненого зонісаміду порівняно низький (близько 3,5 мл/хв); близько 15–30 % прийнятої дози виводиться у незміненому вигляді.

Лінійність/нелінійність.

Експозиція зонісаміду зростає з часом аж до досягнення рівноважного стану, що настає приблизно через 8 тижнів. У пацієнтів із більшою масою тіла рівноважні концентрації зонісаміду в сироватці крові більш низькі, але ці відмінності незначні. Вік (≥ 12 років) і стать не мають явного впливу на концентрацію зонісаміду у пацієнтів з епілепсією протягом періоду рівноважного стану. Необхідність коригування дози зонісаміду при застосуванні з іншими

протиепілептичними засобами, у т.ч. індукторами ізоферменту CYP3A4, відсутня.

Співвідношення фармакодинаміки і фармакокінетики.

Зонісамід знижує середню частоту нападів за 28-денний період, і це зниження пропорційне до (log - лінійна залежність) середньої концентрації зонісаміду.

Особливі групи пацієнтів.

Ниркова недостатність.

У пацієнтів із нирковою недостатністю нирковий кліренс разових доз зонісаміду позитивно корелював з кліренсом креатиніну. AUC зонісаміду у плазмі крові була збільшена на 35 % у пацієнтів з кліренсом креатиніну <20 мл/хв.

Пацієнти з порушеннями функції печінки.

Фармакокінетика зонісаміду у пацієнтів із порушеннями функції печінки недостатньо вивчена.

Пацієнти літнього віку.

Не виявлено клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці зонісаміду у молодих (21-40 років) і літніх (65-75 років) пацієнтів.

Діти (5-18 років).

Обмежені дані свідчать про те, що фармакокінетика зонісаміду у дітей подібна до тієї, що спостерігається у дорослих.

Клінічні характеристики.

Показання.

Зоресан® показаний як:

- монотерапія у дорослих пацієнтів із парціальними епілептичними нападами з вторинною генералізацією або без, з уперше діагностованою епілепсією;
- додаткова терапія у дорослих і дітей віком від 6 років із парціальними епілептичними нападами з вторинною генералізацією або без.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якої з допоміжних речовин або сульфонамідів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив зонісаміду на ферменти системи цитохрому P450

Вивчення впливу зонісаміду *in vitro* на мікросомальне окислення у гепатоцитах людини показало відсутність значущого впливу (<25 %) препарату на активність ізоферментів цитохрому P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 і CYP3A4 при його концентраціях у плазмі крові, що в 2 рази і більше перевищують терапевтичні рівні. Тому не очікується впливу зонісаміду на фармакокінетику інших лікарських засобів через механізми, пов'язані з цитохромом P450, що було продемонстровано *in vivo* для карбамазепіну, фенітоїну, етинілестрадіолу і дезипраміну.

Потенціальний вплив зонісаміду на інші лікарські засоби.

Протиепілептичні препарати.

У пацієнтів з епілепсією тривалий прийом зонісаміду у терапевтичних дозуваннях не має клінічно значущого впливу на фармакокінетику карбамазепіну, ламотриджину, фенітоїну і вальпроату натрію.

Пероральні контрацептиви.

У клінічних дослідженнях із залученням здорових добровольців прийом зонісаміду у терапевтичних дозуваннях не впливав на концентрацію в сироватці крові етинілестрадіолу або норетистерону, що входили до складу комбінованих пероральних контрацептивів.

Інгібітори карбоангідрази.

Зонісамід у дорослих пацієнтів слід застосовувати з обережністю сумісно з інгібіторами карбоангідрази, такими як топірамаат та ацетазоламід, оскільки недостатньо даних для виключення фармакодинамічної взаємодії між ними (див. розділ «Особливості застосування»). Зонісамід не слід призначати дітям одночасно з інгібіторами карбоангідрази, такими як топірамаат і ацетазоламід, оскільки недостатньо даних для виключення можливої фармакодинамічної взаємодії між ними (див. розділ «Особливості застосування»).

Субстрати P-гр.

Результати досліджень *in vitro* показують, що зонісамід є слабким інгібітором білка P-гр (MDR1) з IC₅₀, що становить 267 мкМоль/л, через що існує теоретична можливість впливу зонісаміду на фармакокінетику лікарських засобів, які є субстратами P-гр. Рекомендується з обережністю починати або закінчувати лікування зонісамідом або змінювати його дозу у пацієнтів, які також приймають лікарські засоби, що є субстратами P-гр (наприклад дігоксин, хінідин).

Потенційно можливий вплив інших лікарських засобів на дію зонісаміду.

У клінічних дослідженнях було встановлено, що одночасне застосування ламотриджину із зонісамідом не має значущого впливу на фармакокінетику останнього. Сумісне застосування зонісаміду з лікарськими засобами, які можуть спричинити уролітіаз, сприяє зростанню ризику утворення каменів у нирках, у зв'язку з чим слід уникати їхнього одночасного застосування.

Зонісамід метаболізується з участю цитохрому CYP3A4 (відновлює розщеплення) і N-ацетил-трансфераз, а також через кон'югацію з глюкуроновою кислотою. Отже, речовини, які індукують або інгібують ці ферменти, можуть впливати на фармакокінетику зонісаміду.

- Індуктори ферментів. Вплив зонісаміду знижується при його одночасному прийомі з лікарськими засобами, що підвищують активність цитохрому CYP3A4, таких як фенітоїн,

карбамазепін і фенобарбітал, у пацієнтів, які отримують протиепілептичну терапію. Ці ефекти не є клінічно значущими у випадках, коли зонісамід додається до вже розпочатої терапії, проте клінічно значущі зміни концентрації препарату можливі при відміні, зміні режиму дозування або додатковому призначенні інших препаратів, що індукують СYP3A4. При таких ситуаціях може знадобитися корекція дози зонісаміду. Рифампіцин є потужним індуктором СYP3A4. Якщо потрібне його сумісне призначення з зонісамідом, слід ретельно контролювати стан пацієнта, при необхідності коригуючи дозу зонісаміду та інших препаратів, що є субстратами СYP3A4.

- Інгібітори ферментів СYP3A4. Дані клінічних досліджень не показали значущого впливу специфічних та неспецифічних інгібіторів СYP3A4 на фармакокінетичні параметри зонісаміду. Застосування кетоконазолу (400 мг/добу) або циметидину (1200 мг/добу) не чинило клінічно значущого впливу на фармакокінетику зонісаміду, що був прийнятий одноразово здоровими добровольцями. Таким чином, корекція дозування зонісаміду при його одночасному прийомі з інгібіторами СYP3A4 не потрібна.

Діти.

Дослідження медикаментозної взаємодії у дітей не проводили.

Особливості застосування.

Висипання нез'ясованого походження.

При застосуванні зонісаміду траплялися серйозні висипання, включаючи випадки синдрому Стівенса–Джонсона.

Рекомендується відміна зонісаміду у випадку появи у пацієнтів висипань, які неможливо пояснити іншими причинами. Усі пацієнти, у яких виникають висипання під час прийому зонісаміду, повинні перебувати під пильним наглядом, особливо у випадку одночасного застосування інших протиепілептичних засобів, які здатні спричинити висипання.

Судоми внаслідок відміни терапії.

Відповідно до існуючої клінічної практики, відміна зонісаміду у пацієнтів з епілепсією повинна здійснюватися шляхом поступового зниження дози з метою зменшення вірогідності виникнення судом. Недостатньо даних на користь відміни супутніх протиепілептичних препаратів у разі досягнення контролю над нападами при застосуванні зонісаміду у рамках допоміжної терапії з метою переходу до монотерапії зонісамідом. Тому відміну супутніх протиепілептичних препаратів слід проводити з обережністю.

Реакції, пов'язані з наявністю сульфонамідної групи.

Зонісамід є похідним бензизоксазолу, який містить сульфонамідну групу. Серйозні побічні реакції з боку імунної системи, пов'язані з прийомом лікарських засобів, що містять сульфонамідну групу, включають шкірні висипання, алергічні реакції та виражені гематологічні порушення, в т.ч. апластичну анемію, яка у дуже рідкісних випадках призводить до летального наслідку.

Повідомляли про випадки агранулоцитозу, тромбоцитопенії, лейкопенії, апластичної анемії, панцитопенії та лейкоцитозу. Недостатньо інформації для оцінки можливого взаємозв'язку цих явищ із величиною дози та тривалістю лікування зонісамідом.

Гостра міопія і вторинна закритокутова глаукома.

Повідомляли про синдром, що складається з гострої міопії, пов'язаної з вторинною закритокутовою глаукомою, у дорослих пацієнтів та дітей, які отримували зонісамід. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору та/або біль в очах. У результаті офтальмологічного обстеження можуть бути виявлені міопія, зменшення глибини передньої камери ока, гіперемія (почервоніння) ока та підвищення внутрішньоочного тиску. Цей синдром може бути пов'язаний з супрациліарним випотом, що призводить до зміщення вперед кришталика та райдужної оболонки, із вторинною закритокутовою глаукомою. Симптоми можуть виникати протягом декількох годин або тижнів після початку терапії. Лікування включає якнайшвидше припинення прийому зонісаміду відповідно до рекомендацій лікаря і відповідні заходи для зниження внутрішньоочного тиску. Підвищений внутрішньоочний тиск будь-якої етіології, якщо його не лікувати, може призводити до серйозних наслідків, включаючи постійну втрату зору. Слід дотримуватися обережності при лікуванні зонісамідом пацієнтів, які мають захворювання очей в анамнезі.

Суїцидальне мислення і поведінка.

Повідомляли про суїцидальне мислення та поведінку у пацієнтів, які застосовували протиепілептичні лікарські засоби за деякими показаннями. Метааналіз рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних лікарських засобів також показав підвищений ризик виникнення суїцидальних думок і поведінки. Механізм цього ризику невідомий, наявні дані не виключають можливості підвищеного ризику на тлі прийому зонісаміду. Тому необхідно спостерігати за пацієнтами на предмет появи у них суїцидальних думок і поведінки, а також слід розглянути відповідне лікування. Пацієнтам (і особам, які доглядають за ними) рекомендовано звернутися до лікаря при появі суїцидальних думок і поведінки.

Нефролітіаз.

У деяких пацієнтів, особливо схильних до нефролітіазу, можливе збільшення ризику утворення каменів у нирках і виникнення пов'язаних з ними ознак і симптомів, таких як ниркова коліка, біль у нирках або біль у боці. Нефролітіаз може призводити до хронічного ураження нирок. До чинників ризику нефролітіазу належать попереднє утворення каменів у нирках, обтяжена спадковість щодо нефролітіазу і гіперкальціурія. Жоден із цих чинників ризику не є достовірною ознакою, що дозволяє спрогнозувати утворення каменів у нирках при лікуванні зонісамідом. Крім того, пацієнти, які приймають інші ліки, пов'язані з нефролітіазом, також можуть мати підвищений ризик.

Збільшення споживання рідини і посилення діурезу можуть допомогти зменшити ризик утворення каменів у нирках, особливо в осіб із чинниками ризику.

Метаболічний ацидоз.

Гіперхлоремічний метаболічний ацидоз без аніонного розриву (тобто зниження рівня бікарбонатів нижче рівня референтного діапазону при відсутності хронічного газового алкалозу) пов'язують із терапією зонісамідом. Розвиток метаболічного ацидозу зумовлений втратою бікарбонатів у нирках внаслідок інгібуючої дії зонісаміду на карбоангідразу. Такий

електролітний дисбаланс спостерігався при застосуванні зонісаміду в плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях і в постмаркетинговий період. Як правило, метаболічний ацидоз, спричинений зонісамідом, виникає на ранніх етапах лікування, але можливий на будь-якій стадії лікування. Зниження рівня бікарбонатів виражене зазвичай незначно (середнє значення становить приблизно 3,5 мЕкв/л при добовій дозі 300 мг у дорослих); у рідкісних випадках у пацієнтів може спостерігатися більш значне зниження. Стани або методи лікування, що призводять до розвитку ацидозу (наприклад захворювання нирок, тяжкі респіраторні розлади, епілептичний статус, діарея, хірургічні втручання, кето-дієта або лікарські засоби), можуть призвести до посилення пригнічувального впливу зонісаміду на рівень бікарбонатів.

У молодих пацієнтів ризик метаболічного ацидозу, індукованого зонісамідом, вищий та такий стан має більш важкий перебіг. Необхідно проводити відповідну оцінку і моніторинг рівня бікарбонатів у сироватці крові пацієнтів, які отримують зонісамід та мають захворювання, що можуть підвищити ризик ацидозу; у пацієнтів, які мають підвищений ризик виникнення побічних наслідків метаболічного ацидозу та у пацієнтів із симптомами, що свідчать про метаболічний ацидоз. Якщо метаболічний ацидоз, що розвинувся, не проходить, слід розглянути можливість зниження дози або повного припинення прийому зонісаміду (із поступовою відміною або зменшенням терапевтичної дози), оскільки можливий розвиток остеопенії.

Якщо ухвалено рішення продовжити терапію зонісамідом при наявності стійкого ацидозу, слід розглянути можливість корекції кислотно-лужного балансу.

Метаболічний ацидоз під час лікування зонісамідом може призвести до гіперамоніємії (з енцефалопатією або без неї). Ризик гіперамоніємії може бути підвищений у пацієнтів, які одночасно приймають інші лікарські засоби, що здатні спричинити гіперамоніємію (наприклад, вальпроат), або в осіб, які мають порушення метаболізму сечовини чи знижену активність мітохондрій гепатоцитів. Пацієнтам, у яких під час лікування зонісамідом розвивається незрозуміла млявість або зміни психічного стану, рекомендується враховувати ризик гіперамоніємічної енцефалопатії та оцінювати рівень аміаку в крові.

Зонісамід слід застосовувати з обережністю дорослим пацієнтам, які одночасно отримують лікування інгібіторами карбоангідрази, такими як топірамаат або ацетазоламід, оскільки недостатньо даних для виключення фармакодинамічної взаємодії.

Тепловий удар.

Випадки зниженого потовиділення та підвищеної температури тіла були зафіксовані переважно у дітей. Слід дотримуватися обережності при призначенні зонісаміду дорослим одночасно з препаратами, що сприяють перегріванню організму, включаючи інгібітори карбоангідрази та лікарські засоби з антихолінергічною активністю.

Панкреатит.

Пацієнтам, у яких розвиваються клінічні ознаки панкреатиту на тлі прийому зонісаміду, рекомендується моніторинг рівнів панкреатичної ліпази та амілази. У разі підтвердженого панкреатиту, при відсутності інших очевидних причин, рекомендується відмінити зонісамід та призначити відповідне лікування.

Рабдоміоліз.

Пацієнтам, які застосовують зонісамід, та у яких розвивається сильний м'язовий біль та/або слабкість, при наявності або у відсутності гарячки, рекомендується оцінити вміст маркерів

пошкодження м'язів, включаючи рівні креатинфосфокінази та альдолази. При їхньому підвищенні, у разі відсутності інших очевидних причин, таких як травма або великий епілептичний напад, рекомендується відміна зонісаміду і призначення відповідного лікування.

Жінки репродуктивного віку.

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час терапії зонісамідом і протягом 1 місяця після її припинення (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Зонісамід не можна застосовувати жінкам репродуктивного віку, які не використовують ефективні засоби контрацепції, окрім випадків крайньої необхідності та лише, якщо потенційна користь вважається виправданою, враховуючи ризики для плода. Жінкам репродуктивного віку, які отримують терапію зонісамідом, слід проконсультуватися у спеціаліста. Вони повинні бути повністю проінформовані про ризики та користь застосування зонісаміду та розуміти можливий вплив терапії на плід до її початку. Також перед початком терапії зонісамідом жінкам репродуктивного віку слід розглянути можливість проведення тесту на вагітність. У випадку планування вагітності, до зачаття та припинення контрацепції, жінці необхідно проконсультуватися з лікарем щодо перегляду терапії зонісамідом, включаючи можливість застосування інших схем лікування. У разі, якщо жінка, яка отримує терапію зонісамідом, завагітніла або думає, що може бути вагітною, їй слід негайно звернутися за консультацією до лікаря.

Лікарі, які призначають терапію зонісамідом, повинні переконатися, що пацієнтки повністю поінформовані про необхідність використовувати відповідні ефективні засоби контрацепції. Також вони повинні переконатися, що оральні контрацептиви або дози їх компонентів є адекватними на підставі індивідуальної оцінки клінічної ситуації пацієнтки.

Маса тіла.

Терапія зонісамідом може спричинити зниження маси тіла. Під час лікування пацієнтів зі зниженою масою тіла або при зменшенні маси тіла внаслідок лікування зонісамідом необхідним є застосування харчових добавок і посилене харчування. При вираженому зниженні маси тіла слід розглянути можливість відміни зонісаміду. Зменшення маси тіла у дітей може бути більш вираженим.

Діти.

Вище вказані заходи безпеки також стосуються дітей.

Нижче вказані запобіжні заходи у пацієнтів дитячого віку, на які слід звернути особливу увагу.

Тепловий удар і дегідратація.

Профілактика перегрівання і дегідратації у дітей.

У дітей зонісамід може спричинити зниження потовиділення та перегрівання, що при відсутності відповідної допомоги може призвести до ураження головного мозку та летального наслідку. Діти належать до пацієнтів високого ризику, особливо в умовах спекотної погоди.

Якщо дитина приймає зонісамід, необхідно дотримуватися наступних правил:

- слід уникати перегрівання, особливо в спекотну погоду;
- слід уникати значного фізичного навантаження, особливо в спекотну погоду;

- слід споживати велику кількість холодної води;
- не слід застосовувати такі препарати: інгібітори карбоангідази (такі як топірамат і ацетазоламід) та антихолінергічні препарати (такі як клоніпрамін, гідроксизин, діфенгідрамін, галоперидол, іміпрамін і оксибутинін).

При виникненні будь-якого із ЗАЗНАЧЕНИХ нижче симптомів у дитини слід негайно звернутися за невідкладною медичною допомогою та ВЖИТИ невідкладНИХ заходІВ першої допомоги.

Симптоми:

- шкіра на дотик гаряча,
- потовиділення незначне або відсутнє,
- сплутаність свідомості,
- спазми м'язів,
- прискорене серцебиття та/або дихання.

Невідкладні заходи першої допомоги:

- помістити дитину у прохолодне затінене місце;
- змочити шкіру дитини водою, щоб охолодити її;
- напоїти дитину прохолодною водою.

Про випадки зниження потовиділення і підвищення температури тіла повідомляли головним чином у дітей. У деяких випадках діагностували тепловий удар, що потребував стаціонарного лікування. У ряді випадків повідомляли про тепловий удар, що потребував госпіталізації та призводив до летального наслідку. Більшість випадків спостерігалися при теплій погоді. Пацієнтів та осіб, які доглядають за ними, слід попередити про можливу серйозність теплового удару, ситуації, коли він може виникнути, а також заходи, яких потрібно вжити у разі появи будь-яких ознак або симптомів. Пацієнтів або осіб, які доглядають за ними, необхідно попередити про необхідність вживання достатнього обсягу рідини, уникнення надмірно високої температури та напружених фізичних навантажень. Лікарі повинні звертати увагу дітей та їхніх батьків/опікунів на рекомендації щодо запобігання тепловому удару та перегріву у дітей, зазначені в інструкції для застосування. У разі появи ознак і симптомів дегідратації, олігогідрозу або підвищення температури тіла слід розглянути питання про відміну зонісаміду.

Зонісамід не слід застосовувати дітям, які одночасно отримують інші препарати, що провокують появу порушень теплообміну, такі як інгібітори карбоангідази та антихолінергічні лікарські засоби.

Маса тіла.

Погіршення загального стану та припинення застосування протиепілептичних препаратів було пов'язане зі зниженням маси тіла та призводило до летального наслідку. Застосування зонісаміду не рекомендується для дітей зі зниженою масою тіла або для дітей із поганим апетитом. Зниження маси тіла спостерігається з однаковою частотою у дітей різних вікових груп. З огляду на потенційну серйозність наслідків зниження маси тіла у дітей необхідним є

контроль у них маси тіла впродовж терапії.

При затримці наростання маси тіла у дитини, відповідно до карти фізичного розвитку, рекомендується застосування харчових добавок або збільшення обсягу їжі у її раціоні. В іншому випадку слід припинити застосування зонісаміду.

Дані щодо застосування зонісаміду у пацієнтів із масою тіла менше 20 кг обмежені. У зв'язку з цим при лікуванні дітей віком від 6 років із масою тіла менше 20 кг слід дотримуватися обережності. Вплив тривалої наявності низької маси тіла на ріст і розвиток дитини невідомий.

Метаболічний ацидоз.

Ризик виникнення метаболічного ацидозу внаслідок терапії зонісамідом вищий у дітей. Також клінічно метаболічний ацидоз у цієї вікової групи носить більш важкий характер. У цієї групи пацієнтів необхідно здійснювати відповідний нагляд і контроль рівнів бікарбонатів у сироватці крові. Довготривалий вплив низького рівня бікарбонатів на ріст і розвиток невідомий.

Зонісамід не слід застосовувати дітям одночасно з іншими інгібіторами карбоангідрази, такими як топірамат або ацетазоламід.

Нефролітіаз.

Утворення каменів у нирках (нефролітіаз) відзначалося у пацієнтів дитячого віку. У деяких пацієнтів, особливо тих, які схильні до нефролітіазу, можливе збільшення ризику утворення каменів у нирках і виникнення пов'язаних з ними ознак і симптомів, таких як ниркова коліка, біль у нирках або біль у боку. Нефролітіаз може призводити до хронічного ураження нирок. До чинників ризику нефролітіазу належать попереднє утворення каменів у нирках, обтяжена спадковість до нефролітіазу і гіперкальціурія. Жоден із цих чинників ризику не є достовірною ознакою, що дозволяє спрогнозувати утворення каменів у нирках при лікуванні зонісамідом.

Збільшення споживання рідини і виведення сечі можуть допомогти зменшити ризик утворення каменів у нирках, особливо в осіб із чинниками ризику. На розсуд лікаря можна проводити УЗД нирок. У разі виявлення каменів у нирках зонісамід слід відмінити.

Порушення функції печінки.

На тлі терапії зонісамідом у пацієнтів дитячого віку спостерігалось підвищення деяких показників функції печінки, таких як аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатаміно-трансфераза (АСТ), гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ) і білірубін. При підозрі на виникнення небажаних явищ з боку печінки слід оцінити її функцію та ухвалити рішення щодо відміни зонісаміду.

Когнітивні функції.

Порушення когнітивних функцій у пацієнтів з епілепсією пов'язують з основним захворюванням та/або із застосуванням протиепілептичних препаратів. У плацебо-контрольованому дослідженні із застосуванням зонісаміду у дітей і підлітків частка пацієнтів із порушенням когнітивних функцій була кількісно вищою у групі зонісаміду порівняно з групою плацебо.

Допоміжні речовини.

Препарат Зоресан[®] містить олію рицинову гідрогенізовану, яка може спричинити розлад

шлунка та діарею.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку.

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час терапії зонісамідом і протягом 1 місяця після її припинення (див. розділ «Особливості застосування»).

Зонісамід не можна застосовувати жінкам репродуктивного віку, які не використовують ефективні засоби контрацепції, окрім випадків крайньої необхідності та лише, якщо потенційна користь вважається виправданою, враховуючи ризики для плода. Жінкам репродуктивного віку, які отримують терапію зонісамідом, слід проконсультуватися у спеціаліста. Вони повинні бути повністю проінформовані про ризики та користь застосування зонісаміду та розуміти можливий вплив терапії на плід до її початку. Також перед початком терапії зонісамідом жінкам репродуктивного віку слід розглянути можливість проведення тесту на вагітність. У випадку планування вагітності, до зачаття та припинення контрацепції, жінці необхідно проконсультуватися з лікарем щодо перегляду терапії зонісамідом, включаючи можливість застосування інших схем лікування.

Як і у випадку терапії іншими протиепілептичними препаратами, слід уникати різкої відміни зонісаміду для вагітних жінок через ризик розвитку епілептичного нападу, який може призвести до серйозних наслідків як для матері, так і для плода. Ризик виникнення вроджених вад розвитку у дітей, чиї матері приймають протиепілептичні препарати, зростає у 2-3 рази. Найчастіше виявляються такі вади розвитку, як розщеплення верхньої губи, аномалії розвитку серцево-судинної системи і дефекти нервової трубки. Комбінована терапія протисудомними препаратами супроводжується підвищенням ризику розвитку вроджених вад порівняно з монотерапією.

Вагітність.

Існують обмежені дані щодо застосування зонісаміду вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людей невідомий.

Повідомляли про збільшення частки немовлят із низькою масою тіла при народженні, передчасно народжених або немовлят із недостатньою масою тіла для їхнього гестаційного віку. Дані з реєстрів вагітних засвідчили, що застосування зонісаміду призводило до зростання приблизно на 5% - 8% частки дітей із низькою масою тіла, на 8% - 10% - частки передчасно народжених і на 7% - 12% - частки немовлят із недостатньою масою тіла щодо їх гестаційного віку (порівняно із даними тих жінок, які отримували монотерапію ламотриджином).

Зонісамід не слід застосовувати у період вагітності, за винятком тих випадків, коли потенційна користь, на думку лікаря, переважає можливий ризик для плода. У разі призначення зонісаміду вагітним жінкам вони повинні бути повністю поінформовані про потенційну шкоду такого лікування для плода та отримувати мінімальну ефективну дозу препарату на фоні ретельного клінічного моніторингу.

Період годування груддю.

Зонісамід проникає у грудне молоко у концентраціях, подібних до його вмісту у плазмі крові. У

період годування груддю препарат можна застосовувати тільки у випадках, якщо, на думку лікаря, користь від прийому зонісаміду для матері переважає потенційний ризик припинення грудного годування для дитини. Під час прийому препарату годування груддю слід припинити. Унаслідок тривалого періоду напіввиведення зонісаміду грудне годування може бути відновлене не раніше ніж через 1 місяць після його відміни.

Фертильність.

Немає доступних клінічних даних про вплив зонісаміду на фертильність людини. Дослідження на тваринах продемонстрували зміни у показниках фертильності.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень впливу зонісаміду на здатність керувати автотранспортом і працювати з механізмами не проводили. Однак, враховуючи те, що деякі пацієнти можуть відчувати сонливість або труднощі з концентрацією уваги, особливо на початку терапії або після збільшення дози, необхідно утримуватися від діяльності, що потребує підвищеної концентрації уваги, як наприклад, керування автотранспортом або робота з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Зоресан® застосовувати перорально незалежно від прийому їжі.

Дорослі.

Підвищення дози і величина підтримуючої дози.

Зонісамід можна застосовувати у вигляді монотерапії або як додаткову терапію. Доза препарату має титруватися з урахуванням клінічного ефекту. Рекомендований режим титрування дози і величина підтримуючих доз наведені у таблиці 1. Для деяких пацієнтів, зокрема для тих, які не застосовують препарати, що індукують ізофермент CYP3A4, можливо отримати клінічну відповідь при застосуванні нижчих доз.

Таблиця 1.

Рекомендований режим підвищення дози і величина підтримуючих доз у дорослих

Режим лікування	Фаза титрування дози			Підтримуюча доза
	1-2 тижні	3-4 тижні	5-6 тижні	

Монотерапія Дорослі з уперше діагностованою епілепсією	100 мг/добу (1 раз на добу)	200 мг/добу (1 раз на добу)	300 мг/добу (1 раз на добу)	300 мг/добу (1 раз на добу) Якщо потрібні більш високі دوزи: збільшувати на 100 мг із дво- тижневими інтервалами до максимальної рекомендованої دوزи 500 мг/добу
Додаткова терапія - з лікарськими засобами, що індукують ізофермент СУРЗА4	1-й тиждень	2-й тиждень	3-5-й тижні	
	50 мг/добу (у 2 прийоми)	100 мг/добу (у 2 прийоми)	Збільшення на 100 мг із тижневими інтервалами	300-500 мг/добу (в 1 або 2 прийоми).
Додаткова терапія - без лікарських засобів, що індукують ізофермент СУРЗА4 або пацієнти з нирковою чи печінковою недостатністю	1-2-й тижні	3-4-й тижні	5-10-й тижні	
	50 мг/добу (у 2 прийоми)	100 мг/добу (у 2 прийоми)	Збільшення на 100 мг з двотижневими інтервалами	300-500 мг/добу (в 1 або 2 прийоми). Деякі пацієнти можуть реагувати на більш низькі دوزи.

Відміна препарату.

У разі необхідності припинення терапії зонісамідом препарат слід відмінити поступово. Зменшення дози на 100 мг щотижня необхідно проводити з одночасним коригуванням доз інших протиепілептичних препаратів (у разі потреби).

Діти (віком від 6 років).

Підвищення дози і величина підтримуючих доз.

Дітям віком від 6 років зонісамід необхідно додавати до раніше призначеної терапії. Доза препарату має титруватися з урахуванням клінічного ефекту. Рекомендований режим титрування дози і величина підтримуючих доз наведені у таблиці 2. У деяких пацієнтів, зокрема у тих, які не застосовують препарати, що індукують ізофермент СУРЗА4, можливо отримати клінічну відповідь при застосуванні нижчих доз.

Слід звертати увагу дітей, їхніх батьків або осіб, які за ними наглядають, на особливі вказівки для пацієнта щодо заходів запобігання тепловому удару (див. розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 2.

Рекомендований режим підвищення дози і величина підтримуючих доз у дітей віком від 6 років.

Режим лікування	Фаза титрування дози		Підтримуюча доза	
	Додаткова терапія - з лікарськими засобами, що індукують ізофермент СУРЗА4	1-й тиждень	2-8-й тижні	Пацієнти з масою тіла від 20 до 55 кг*
1 мг/кг/добу (1 раз на добу)		Збільшення на 1 мг/кг з тижневими інтервалами	6-8 мг/кг/добу (1 раз на добу)	300-500 мг/добу (1 раз на добу)
Додаткова терапія - без лікарських засобів, що індукують ізофермент СУРЗА4	1-2-й тижні	≥ 3 тижні	Пацієнти з масою тіла від 20 до 55 кг*	Пацієнти з масою тіла > 55 кг
	1 мг/кг/добу (1 раз на добу)	Збільшення на 1 мг/кг із двотижневими інтервалами	6-8 мг/кг/добу (1 раз на добу)	300-500 мг/добу (1 раз на добу)

*Для забезпечення підтримування терапевтичної дози слід контролювати масу тіла дитини та у разі її зміни переглядати дозу (до досягнення маси тіла 55 кг). Дозовий режим становить 6-8 мг/кг/добу до максимальної дози 500 мг/добу.

Безпека та ефективність зонісаміду у дітей віком до 6 років або дітей із масою тіла менше 20 кг не встановлені. Існують обмежені дані щодо застосування зонісаміду у пацієнтів із масою тіла менше 20 кг. Тому дітей віком від 6 років і масою тіла менше 20 кг слід лікувати з обережністю.

Не завжди можливо точно досягнути розрахованої дози за допомогою дозування препарату Зоресан®. У таких випадках рекомендується округляти розраховану дозу вверх або вниз до найближчої доступної дози препарату Зоресан® (25, 50 та 100 мг).

Відміна препарату.

У разі необхідності припинення терапії зонісамідом препарат слід відмінити поступово шляхом зниження дози на 2 мг/кг раз на тиждень (таблиця 3).

Таблиця 3.

Рекомендована схема зниження дози зонісаміду у дітей віком від 6 років.

Маса тіла	Зниження дози з тижневими інтервалами:
20-28 кг	Від 25 до 50 мг/добу*
29-41 кг	Від 50 до 75 мг/добу*
42-55 кг	100 мг/добу*
> 55 кг	100 мг/добу*

*Усі дози дня одноразового прийому.

Пацієнти літнього віку.

Слід проявляти обережність при призначенні зонісаміду пацієнтам літнього віку через недостатність даних щодо його застосування у цієї групи пацієнтів. Необхідно також враховувати профіль безпеки зонісаміду (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Необхідно проявляти обережність при лікуванні пацієнтів із нирковою недостатністю, оскільки дані щодо застосування зонісаміду цією категорією пацієнтів обмежені. Може знадобитися повільніший підбір дози зонісаміду. Оскільки зонісамід та його метаболіти виводяться нирками, препарат слід відмінити у пацієнтів, у яких розвивається гостра ниркова недостатність або спостерігається клінічно значуще стійке підвищення креатиніну сироватки крові.

У пацієнтів із нирковою недостатністю нирковий кліренс одноразових доз зонісаміду позитивно корелює з кліренсом креатиніну. Плазмova AUC зонісаміду підвищувалась на 35 % у осіб із кліренсом креатиніну < 20 мл/хв.

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Застосування зонісаміду для пацієнтів із печінковою недостатністю не вивчали. Тому застосування препарату пацієнтам із важкою печінковою недостатністю не рекомендується. Необхідно дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів із легкою та помірною печінковою недостатністю, може знадобитися більш повільне титрування дозування.

Діти.

Препарат слід застосовувати дітям віком від 6 років та з масою тіла більше 20 кг.

Передозування.

Симптоми.

Повідомляли про випадки випадкового та навмисного передозування у дорослих та дітей. У деяких випадках передозування було безсимптомним, особливо при негайному промиванні шлунка та штучно викликаному блюванні.

В інших випадках передозування супроводжувалось наступними симптомами: сонливість,

нудота, гастрит, ністагм, міоклонус, кома, брадикардія, порушення функції нирок, артеріальна гіпотензія і пригнічення функції дихання.

Дуже висока концентрація зонісаміду в плазмі (100,1 мкг/мл) відзначалася приблизно через 31 годину після передозування зонісамідом та клоназепамом. У пацієнта з передозуванням цими препаратами розвинулися кома та пригнічення дихання. Однак через 5 днів він прийшов до тями, і у нього не відзначалося жодних ускладнень.

Лікування.

Специфічний антидот для лікування передозування зонісамідом відсутній. У разі встановленого факту передозування або підозри щодо нього застосовувати промивання шлунка або штучне викликання блювання на тлі звичайних заходів, спрямованих на підтримку прохідності дихальних шляхів. Також слід проводити підтримуючу терапію, включаючи регулярний моніторинг показників життєво важливих функцій організму та ретельний нагляд за станом пацієнта. Оскільки зонісамід має тривалий період напіввиведення, симптоми його передозування можуть мати стійкий характер. Оскільки гемодіаліз знижує концентрацію зонісаміду у плазмі крові у пацієнтів із нирковою недостатністю, його можна розглядати як засіб лікування передозування препаратом.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

У ході клінічних досліджень зонісамід застосовували понад 1200 пацієнтів, більше 400 з яких отримували препарат протягом щонайменше 1 року. Крім того, в Японії з 1989 року та в США з 2000 року був накопичений великий постмаркетинговий досвід застосування зонісаміду.

Слід зазначити, що зонісамід є похідним бензизоксазолу, який містить сульфонамідну групу. Серйозні побічні реакції з боку імунної системи, пов'язані з прийомом лікарських засобів, що містять сульфонамідну групу, включають шкірні висипання, алергічні реакції та виражені гематологічні порушення, в т.ч. апластичну анемію, яка у дуже рідкісних випадках призводить до летального наслідку (див. розділ «Особливості застосування»).

Найчастішими небажаними реакціями в контрольованих дослідженнях комплексної терапії були сонливість, запаморочення та анорексія. Найчастішими небажаними реакціями в рандомізованому контрольованому дослідженні монотерапії зонісамідом у порівнянні з карбамазепіном пролонгованої дії в групі пацієнтів, які отримували зонісамід, були зниження рівня бікарбонатів, втрата апетиту та зниження маси тіла. Частота значного зниження рівня бікарбонатів у сироватці (зниження до рівня менше 17 мекв/л і більше 5 мекв/л) становила 3.8%. Частота значного зниження маси тіла на 20% та більше становила 0.7%.

Побічні реакції, пов'язані з застосуванням зонісаміду, отримані в результаті клінічних досліджень та постмаркетингового нагляду, наведено нижче. Частоту класифіковано за наступною схемою:

Дуже часто	$\geq 1/10$
Часто	від $\geq 1/100$ до $< 1/10$
Нечасто	від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$

Рідко	від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$
Дуже рідко	$< 1/10000$
Невідомо	Неможливо оцінити з наявних даних

Таблиця 4.

Побічні реакції, пов'язані з зонісамідом, отримані в ході клінічних досліджень комплексної терапії та постмаркетингового спостереження.

Системно-органный клас	Дуже часто	Часто	Нечасто	Дуже рідко
Інфекції та інвазії			Пневмонія, інфекції сечовивідних шляхів	
Порушення з боку крові та лімфатичної системи		Екхімоз		Агранулоцитоз, апластична анемія, лейкоцитоз, лейкопенія, лімфаденопатія, панцитопенія, тромбоцитопенія
Порушення з боку імунної системи		Підвищена чутливість		Медикаментозно-зумовлений синдром підвищеної чутливості, DRESS-синдром (висипання з еозинофілією і системними симптомами)
Порушення з боку метаболізму	Анорексія		Гіпокаліємія	Метаболічний ацидоз, нирковий тубулярний ацидоз
Порушення з боку психіки	Збудження, дратівливість, сплутаність свідомості, депресія	Емоційна лабільність, тривожність, безсоння, психотичні розлади	Гнів, агресивність, суїцидальні думки та спроби самогубства	Галюцинації
Порушення з боку нервової системи	Атаксія, запаморочення, порушення пам'яті, сонливість	Брадіфренія, порушення уваги, ністагм, парестезія, порушення мовлення, тремор	Судоми	Амнезія, кома, великі епілептичні напади, міастенічний синдром, злоякісний нейролептичний синдром, епілептичний статус
Порушення з боку органів зору	Диплопія			Закритокутова глаукома, біль в очах, міопія, розмитість зору, зниження гостроти зору
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння				Задишка, аспіраційна пневмонія, порушення дихання, пневмоніт, пов'язаний із підвищеною чутливістю
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту		Біль у животі, запор, діарея, диспепсія, нудота	Блювання	Панкреатит

Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів			Холецистит, холелітіаз	Гепатоцелюлярне пошкодження
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини		Висипання, свербіж, алопеція,		Ангідроз, мультиформна еритема, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз
Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини				Рабдоміоліз
Порушення з боку сечовидільної системи		Нефролітіаз	Уролітіаз	Гідронефроз, ниркова недостатність, порушення складу сечі
Загальні порушення та реакції у місці введення:		Підвищена стомлюваність, грипоподібні стани, підвищення температури тіла, периферичний набряк		
Лабораторні показники	Зниження рівня бікарбонатів	Зниження маси тіла		Підвищення рівня креатинінфосфокінази, підвищення рівня креатиніну, підвищення рівня сечовини, порушення біохімічних показників функції печінки
Травми, отруєння та ускладнення, викликані проведенням дослідних процедур				Тепловий удар

Крім того, були окремі випадки раптової несподіваної смерті у пацієнтів з епілепсією, які отримували зонісамід.

Таблиця 5.

Побічні реакції в рандомізованому контрольованому дослідженні монотерапії, в якому порівнювали зонісамід з карбамазепіном пролонгованої дії.

Клас систем органів	Дуже часто	Часто	Нечасто
Інфекції та інвазії			Інфекції сечовивідних шляхів, пневмонія
З боку крові та лімфатичної системи			Лейкопенія, тромбоцитопенія

Порушення обміну речовин та харчування		Зниження апетиту	Гіпокаліємія
Порушення психіки		Збудження, депресія, безсоння, перепади настрою, тривожність	Сплутаність свідомості, гострий психоз, агресія, суїцидальні думки, галюцинації
Порушення з боку нервової системи		Атаксія, запаморочення, порушення пам'яті, сонливість, брадифренія, порушення уваги, парестезія	Ністагм, порушення мови, тремор, судоми
Порушення з боку органу зору		Диплопія	
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння			Порушення дихання
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту		Запор, діарея, диспепсія, нудота, блювання	Біль у животі
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів			Гострий холецистит
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин		Висипання	Свербіж, екхімоз
Загальні розлади та порушення у місці введення		Втомлюваність, лихоманка, дратівливість	
Лабораторні та інструментальні дані	Зниження рівня бікарбонатів	Зниження маси тіла, підвищення рівня креатинінфосфокінази в крові, підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспаратамінотрансферази	Порушення складу сечі

Додаткова інформація щодо спеціальних груп пацієнтів

Пацієнти похилого віку

Зведений аналіз даних з безпеки у 95 пацієнтів похилого віку показав відносно вищу частоту розвитку периферичного набряку та свербіжу порівняно з молодшими пацієнтами.

Огляд постмаркетингових даних у пацієнтів старше 65 років свідчить про більшу частоту, ніж у загальній популяції, наступних явищ: синдром Стівенса-Джонсона і синдром гіперчутливості, спричиненої лікарськими засобами, раптова несподівана смерть у пацієнтів з епілепсією.

Пацієнти дитячого віку

Профіль безпеки зонісаміду у дітей, які брали участь у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях (віком від 6 до 17 років), відповідає профілю безпеки препарату у дорослих. 3 465

пацієнтів, включених до бази даних з безпеки у дітей (у тому числі 67 пацієнтів, що продовжували участь у відкритій фазі продовженого контрольованого клінічного дослідження), смерть настала у 7 дітей (1,5%; 14,6/1000 пацієнто-років): у 2 випадках - в результаті епілептичного статусу, з яких один був пов'язаний із значним зниженням маси тіла (на 10% протягом 3 місяців) у пацієнта з низькою масою тіла з наступною відмовою від прийому препарату; в 1 випадку - в результаті черепно-мозкової травми/гематоми та в 4 випадках - смерть відбулася у пацієнтів з попереднім функціональним неврологічним дефіцитом різного генезу (2 випадки сепсису, пов'язаного з пневмонією / поліорганною недостатністю, 1 випадок раптової несподіваної смерті у пацієнтів з епілепсією та 1 випадок черепно-мозкової травми). Загалом із 70,4% пацієнтів, які у контрольованому дослідженні або у відкритій фазі продовження цього дослідження отримували зонісамід, під час терапії щонайменше одноразово визначався рівень бікарбонатів менше 22 ммоль/л. Низький рівень бікарбонатів зберігався протягом тривалого часу (медіана 188 днів).

У зведеному аналізі даних з безпеки, отриманих у 420 дітей (183 - від 6 до 11 років і 237 - від 12 до 16 років, у яких середня тривалість прийому препарату становила приблизно 12 місяців), було встановлено відносно частіше надходження повідомлень про виникнення пневмонії, дегідратації, зниження потовиділення, порушення біохімічних показників функції печінки, середнього отиту, фарингіту, синуситу та інфекцій верхніх дихальних шляхів, кашлю, носової кровотечі та риніту, болю в животі, блювання, висипань та екземи, а також лихоманки (особливо в осіб молодше 12 років) порівняно з даними про дорослих пацієнтів. З більш низькою частотою надходили повідомлення про виникнення амнезії, підвищення рівнів креатиніну, лімфаденопатії та тромбоцитопенії. Частота зниження маси тіла на 10% і більше становила 10,7% (див. розділ «Особливості застосування»). У деяких випадках зниження маси тіла спостерігалася затримка при переході до наступної стадії Таннера та дозрівання кісткової тканини.

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 капсул у блістері; по 3 або 6 блістерів у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Кусум Хелтхкер Пвт Лтд/

Kusum Healthcare Pvt Ltd.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

СП-289 (А), РІІКО Індастріал ара, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія/

SP-289 (A), RIICO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), India.