



Министерство здравоохранения  
Российской Федерации



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ  
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074  
Телефон: (495) 698 45 38; 698 15 74

Субъекты обращения  
лекарственных средств

*20. 10. 2014 № СИ-1613/14*

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

О новых данных по безопасности  
лекарственного препарата  
Зонегран

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств письмо ООО «Эйсай» о новых данных по безопасности лекарственного препарата Зонегран.

Приложение: на 16 л. в 1 экз.

Врио руководителя

М.А.Мурашко



*Специалистам в области здравоохранения*

**Тема: изменение инструкции по  
применению лекарственного препарата для  
медицинского применения Зонегран®  
(зонисамид), капсулы, 25 мг, 50 мг, 100 мг**

**Москва, 17.09.2014**

Уважаемые специалисты в области здравоохранения!

ООО «Эйсай» свидетельствует Вам свое почтение и информирует об изменении инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения **Зонегран® (зонисамид), капсулы, 25 мг, 50 мг, 100 мг** производства **Эйсай Мануфэкчуринг Лимитед, Соединенное Королевство** (Номер РУ: ЛП-000739) на основании решения МЗ РФ №20-3-439912/ИД/ИЗМ от 13.02.2014 о внесении изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения.

Изменения затрагивают следующие разделы инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения (новые данные выделены **полужирным курсивным шрифтом**)

#### **Фармакологические свойства**

##### **Фармакодинамика**

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

##### Механизм действия

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

**Eisai LLC**

**Tel** +7 (495) 580 7026  
+7 (495) 580 7027  
**Fax** +7 (495) 580 7028  
**URL** [www.eisai.ru](http://www.eisai.ru)

Business Centre Lotte Plaza,  
8, Novinsky blvr., Moscow,  
121099, Russia

### Фармакодинамические эффекты

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

### Клиническая эффективность

*Эффективность монотерапии зонисамидом (начальная суточная доза 300 мг с повышением до 500 мг) впервые возникших парциальных судорожных приступов с или без вторичной генерализации (тонико-клонические приступы) была показана в двойном слепом исследовании с использованием параллельных групп сравнения с целью доказать отсутствие превосходства карбамазепина пролонгированного действия над зонисамидом, продолжавшемся до 24 месяцев в зависимости от ответа на лечение.*

*Эффективность дополнительной терапии зонисамидом была показана в 4 двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, продолжавшихся до 24 недель. Эти исследования показали снижение медианы частоты возникновения парциальных эпилептических приступов при приеме зонисамида один и два раза в день в суточных дозах 300-500 мг.*

### Фармакокинетика

#### Всасывание

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

Величина AUC (площадь под кривой «концентрация-время») и  $C_{\max}$  зонисамида практически линейно увеличиваются после приема однократной дозы (в диапазоне доз 100-800 мг) и после многократного приема (в диапазоне доз 100-400 мг один раз в день).

Равновесная концентрация ( $C_{ss}$ ) зонисамида достигается в течение 13 дней. Степень связывания зонисамида с эритроцитами может влиять на скорость достижения  $C_{ss}$ .

#### Распределение

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

#### Метаболизм

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

#### Выведение

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

#### Применение в особых группах пациентов

##### *Пациенты с почечной недостаточностью*

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

##### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

**Фармакокинетика зонисамида у пациентов с печеночной недостаточностью изучена недостаточно.**

### *Пациенты пожилого возраста*

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

### *Пациенты детского возраста (5-18 лет)*

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

### Другие характеристики

Для препарата Зонегран® четко не выявлена зависимость «доза-концентрация-ответ». У пациентов с большей общей массой тела, по сравнению с пациентами с меньшей массой тела, наблюдаются несколько более низкие  $C_{ss}$  в сыворотке крови после приема одинаковых доз. У пациентов с эпилепсией после поправки на массу тела, возраст ( $\geq 12$  лет) и пол не оказывают видимого влияния на время достижения  $C_{ss}$ .

### **Показания к применению**

- ***Монотерапия у пациентов с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без, с впервые диагностированной эпилепсией;***
- ***В составе дополнительной терапии у пациентов с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без.***

### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к активному веществу, какому-либо из вспомогательных веществ или к сульфонамидам.
- Детский возраст до 18 лет (***данных по безопасности и эффективности препарата для данной категории пациентов недостаточно***).
- Пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью (***данных по безопасности и эффективности препарата для данной категории пациентов недостаточно***).
- Острая почечная недостаточность; клинически значимая гиперкреатининемия.
- Беременность и период грудного вскармливания (***данных по безопасности препарата для данной категории пациентов недостаточно (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»)***).

### С осторожностью

- Пациенты пожилого возраста (необходимо проявлять осторожность при назначении препарата из-за ограниченности имеющегося опыта. Следует учитывать высокий риск развития некоторых побочных реакций (см. разделы «Способ применения и дозы», «Побочное действие»)).
- Пациенты с почечной недостаточностью (вследствие ограниченного клинического опыта; может потребоваться медленная титрация препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»)).
- Пациенты с высоким риском развития нефролитиаза (см. раздел «Особые указания»).
- Пациенты с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести (вследствие ограниченного клинического опыта; может потребоваться медленная титрация препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»)).
- Пациенты с повышенным риском развития метаболического ацидоза, а также при назначении одновременно с ингибиторами карбоангидразы (топирамат, ацетазоламид,) и холиноблокаторами) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).
- Пациенты с массой тела менее 40 кг (см. раздел «Особые указания»).

### Способ применения и дозы

Внутрь, запивая водой, вне зависимости от приема пищи.

**Зонегран® может назначаться взрослым в виде монотерапии, и в качестве дополнения к уже назначенному лечению.** Доза препарата подбирается с учетом лечебного эффекта. **Рекомендуемый темп повышения доз и величина поддерживающих доз приведены в таблице.** Некоторые пациенты, в частности те, которые не принимают препараты, индуцирующие цитохром CYP3A4, могут реагировать на меньшие дозы.

Схема лечения	Титрация дозы			Поддерживающая доза
	Неделя 1-2	Неделя 3-4	Неделя 5-6	
Моно-терапия Пациенты с впервые диагностированной эпилепсией	100 мг в сутки (однократный прием)	200 мг в сутки (однократный прием)	300 мг в сутки (однократный прием)	300 мг в сутки (однократный прием). Если требуются более высокие дозы: увеличение на 100 мг с двухнедельным интервалом до максимальной рекомендованной дозы 500 мг
Дополнительная терапия: - пациенты, принимающие препараты, индуцирующие цитохром CYP3A4	Неделя 1 50 мг в сутки (в 2 приема)	Неделя 2 100 мг в сутки (в 2 приема)	Неделя 3-5 увеличение на 100 мг с недельными интервалами	от 300 до 500 мг в сутки (однократно или в 2 приема)

- пациенты, не принимающие препараты, индуцирующие цитохром CYP3A4 или пациенты с почечной или печеночной недостаточностью	<b>Неделя 1-2</b>	<b>Неделя 3-4</b>	<b>Неделя 5-10</b>	от 300 до 500 мг в сутки (однократно или в 2 приема). Некоторые пациенты могут реагировать на более низкие дозы.
	50 мг в сутки (в 2 приема)	100 мг в сутки (в 2 приема)	увеличение не более чем на 100 мг с двухнедельным и интервалами	

### Отмена

Отмену препарата Зонегран® производят постепенно путем снижения дозы на 100 мг в неделю при одновременной коррекции дозы других совместно принимаемых противоэпилептических препаратов (при необходимости) (см. раздел «Особые указания»).

### Применение у пациентов пожилого возраста

Необходимо проявлять осторожность при назначении препарата из-за ограниченности имеющегося опыта. Следует учитывать высокий риск развития некоторых побочных реакций (см. раздел «Побочное действие»).

### Применение у детей

**Данных по безопасности и эффективности препарата для данной категории пациентов недостаточно. Имеющиеся данные представлены в разделе «Фармакокинетика», однако их недостаточно для рекомендации препарата к применению.**

### Применение у пациентов с почечной недостаточностью

Необходимо проявлять осторожность при лечении пациентов с почечной недостаточностью вследствие ограниченного клинического опыта - может потребоваться медленная титрация препарата. Так как зонисамид и его метаболиты выводятся почками, его следует отменить у пациентов, у которых развилась острая почечная недостаточность, или наблюдается клинически значимая гиперкреатининемия.

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

### Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

**Применение препарата у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалось.**

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

### Побочное действие

Побочные реакции на фоне приема препарата Зонегран<sup>®</sup>, выявленные в ходе клинических исследований (более чем на 1200 пациентов, 400 из которых получали Зонегран<sup>®</sup> на протяжении не менее 1 года) и постмаркетинговых наблюдений (в Японии с 1989 г, в США с 2000 г.) приведены в таблице.

*Зонегран<sup>®</sup> содержит сульфонамидную группу. К серьезным побочным реакциям со стороны иммунной системы, связанных с приемом препаратов, которые содержат сульфонамидную группу, относятся появление кожной сыпи и других аллергических реакций, а также развитие выраженных гематологических нарушений, в т. ч. апластической анемии, в очень редких случаях приводящей к летальному исходу (см. раздел «Особые указания»).*

*Наиболее частыми нежелательными реакциями в контролируемых исследованиях комплексной терапии были сонливость, головокружение и анорексия. Наиболее частыми нежелательными реакциями в рандомизированном контролируемом исследовании монотерапии зонисамидом в сравнении с карбамазепином пролонгированного высвобождения в группе пациентов, получавших зонисамид, были снижение уровня бикарбонатов, потеря аппетита и снижение массы тела. В группе пациентов, получавших зонисамид, также чаще встречались психиатрические расстройства.*

*Нежелательные реакции в исследовании монотерапии были сопоставимы с нежелательными реакциями в исследованиях комплексной терапии за исключением более редкой частоты возникновения.*

Частота возникновения определялась как: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000 < 1/100$ ) и очень редко ( $< 1/10000$ ).

Системы органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Очень редко
Инфекционные и паразитарные заболевания			Пневмония Урогенитальные инфекции	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Экхимоз		Агранулоцитоз Апластическая анемия Лейкоцитоз Лейкопения Лимфаденопатия Панцитопения Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы		Реакции гиперчувствительности		



Нарушения обмена веществ и питания	Анорексия*		Гипокалиемиа	Метаболический ацидоз Тубулярный почечный ацидоз
Нарушения психики	Возбуждение/Раздражительность* Спутанность сознания* Депрессия*	<i>Аффективная лабильность</i> <i>Тревожность</i> Бессонница Психотические расстройства	Гнев <i>Агрессивность</i> Суицидальные мысли Суицидальные попытки	Галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы	Атаксия* Головокружение* Снижение памяти* Сонливость*	Брадикардия Нарушение внимания Нистагм* Парестезии Нарушение речи* Тремор	Судороги	Амнезия Кома Большие эпилептические приступы Миастенический синдром Злокачественный нейролептический синдром, Эпилептический статус
Нарушения со стороны органа зрения	Диплопия*			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				Одышка Аспирационная пневмония Нарушение дыхания <i>Реакции гиперчувствительности по типу пневмонита</i>
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		<i>Боль в животе</i> Запор Диарея Диспепсия Тошнота	Рвота	Панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Холецистит Холелитиаз	Гепатоцеллюлярные повреждения
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь Зуд*		Ангидроз Мультиформная эритема Синдром Стивенса-Джонсона Токсический эпидермальный некролиз
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани				Рабдомиолиз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Нефролитиаз	<i>Уролитиаз</i>	Гидронефроз Почечная недостаточность Нарушение состава мочи

Общие расстройства и нарушения в месте введения		Повышенная утомляемость Гриппоподобные состояния Повышение температуры тела Периферический отек		
Лабораторные и инструментальные данные	Снижение уровня бикарбонатов	Снижение веса		Повышение уровня креатин-фосфокиназы Повышение уровня креатинина Повышение уровня мочевины Нарушение биохимических показателей функции печени
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций				Тепловой удар

\* данные нежелательные реакции встречались в ходе монотерапии зонисамидом реже, чем при комбинированном лечении

Описаны единичные случаи внезапной необъяснимой смерти пациентов с эпилепсией, принимавших Зонегран® (SUDEP).

Обзор постмаркетинговых данных переносимости лечения препаратом Зонегран® позволяет предположить, что у пожилых людей (старше 65 лет) выявляется относительно большая частота развития синдрома Стивенса-Джонсона и реакции лекарственной гиперчувствительности в сравнении с более молодыми пациентами.

## Передозировка

### Симптомы

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

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

### Лечение

Специфического антидота для лечения передозировки препаратом Зонегран® не существует. После предполагаемой передозировки показано немедленное промывание желудка на фоне обычных мер, направленных на поддержание проходимости дыхательных путей. Проводят поддерживающую терапию, включая регулярный контроль основных показателей состояния организма, и тщательное наблюдение. Зонисамид имеет длительный  $T_{1/2}$ , в связи с чем симптомы его передозировки могут иметь стойкий характер. Исследований лечения передозировки не проводилось, вместе с тем известно, что гемодиализ снижает концентрацию зонисамида в плазме крови у пациентов с почечной недостаточностью и может рассматриваться в качестве средства лечения передозировки.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

#### Ферменты системы цитохрома P450

Изучение влияния препарата Зонегран® *in vitro* на микросомальное окисление в гепатоцитах человека показали отсутствие значимого влияния (< 25 %) на активность изоферментов цитохрома P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4 при концентрациях зонисамида в плазме крови в 2 раза и более превышающих терапевтические. Маловероятно, что Зонегран® будет влиять на фармакокинетику других лекарственных средств через механизмы, связанные с цитохромом P450, это продемонстрировано *in vivo* для карбамазепина, фенитоина, этинилэстрадиола и дезипрамина.

#### Потенциально возможное влияние препарата Зонегран® на действие других лекарственных средств

##### *Другие противосудорожные лекарственные средства*

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

##### *Ингибиторы карбоангидразы*

Следует соблюдать осторожность при совместном назначении препарата Зонегран® с ингибиторами карбоангидразы (например, топираматом и ацетазоламидом) так как их совместное применение может увеличить степень тяжести метаболического ацидоза, а также риск образования камней в почках (см. раздел «Особые указания»).

##### *Пероральные контрацептивы*

Прием препарата Зонегран® и комбинированных пероральных контрацептивов в рекомендованных дозах не влияет на концентрацию в сыворотке крови этинилэстрадиола или норэтистерона.

#### *Субстраты Р-гликопротеина*

Результаты исследований *in vitro* показывают, что зонисамид является слабым ингибитором Р-гликопротеина (белка лекарственной мультирезистентности (MDR1)) с концентрацией полумаксимального ингибирования (IC<sub>50</sub>) - 267 мкМоль/л, в силу чего существует теоретическая возможность влияния зонисамида на фармакокинетику лекарственных средств, которые являются субстратами Р-гликопротеина. Рекомендуется с осторожностью начинать или останавливать лечение или изменять дозу зонисамида у пациентов, которые также принимают лекарственные средства, являющиеся субстратами Р-гликопротеина (например, дигоксин, хинидин).

#### *Потенциально возможное влияние других лекарственных средств на действие препарата Зонегран®*

***При одновременном применении с ламотриджином не выявлено значимого влияния на фармакокинетику зонисамида.*** При одновременном назначении препарата Зонегран® с лекарственными средствами, которые могут вызвать развитие мочекаменной болезни, повышается риск развития нефроуролитиаза, в связи с чем, следует избегать их одновременного применения.

Зонисамид метаболизируется с участием цитохрома СYP3A4, и N-ацетил-трансфераз, а также через конъюгацию с глюкуроновой кислотой. Следовательно, вещества, которые индуцируют или ингибируют эти ферменты, могут оказывать влияние на фармакокинетику зонисамида:

- ***Индукторы ферментов:*** концентрация зонисамида в крови снижается при одновременном приеме лекарственных средств, повышающих активность цитохрома СYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин и фенobarбитал). Эти эффекты не являются клинически значимыми в случаях, когда Зонегран® присоединяется к уже получаемой терапии, однако, клинически значимые изменения концентрации зонисамида возможны при отмене, изменении режима дозирования или дополнительном назначении лекарственных средств, индицирующих СYP3A4 (может потребоваться коррекция дозы препарата Зонегран®). Рифампицин является мощным индуктором СYP3A4, если требуется его совместное назначение с препаратом Зонегран®, следует тщательно контролировать состояние пациента, при необходимости корректируя дозу препарата Зонегран®.

- *Ингибиторы ферментов:* клинические данные не показали значимого влияния ингибиторов CYP3A4 на фармакокинетические параметры зонисамида. Назначение кетоконазола (400 мг/сутки) или циметидина (1200 мг/сутки) не оказывало клинически значимого воздействия на фармакокинетику зонисамида, принимаемого здоровыми добровольцами (изменения режима дозирования препарата Зонегран® при сочетанном приеме с ингибиторами CYP3A4 не требуется).

## Особые указания

### Кожные высыпания

**При терапии препаратом Зонегран® сообщалось о развитии тяжелых кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.**

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

### Синдром отмены

Отмену препарата Зонегран® производят путем постепенного снижения дозы во избежание возникновения эпилептических приступов. Также с осторожностью должна проводиться отмена сопутствующего противоэпилептического лечения при переходе к монотерапии препаратом Зонегран®.

### Реакции, связанные с наличием сульфонамидной группы

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

Сообщалось о развитии случаев агранулоцитоза, тромбоцитопении, лейкопении, апластической анемии панцитопении и лейкоцитоза. Информации для оценки возможной взаимосвязи этих явлений с величиной принимаемой дозы препарата Зонегран® и продолжительностью лечения недостаточно.

### Суицидальное мышление и поведение

Развитие суицидального мышления и поведения возможно у пациентов, принимавших противоэпилептические препараты по ряду показаний. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также показал повышенный риск возникновения суицидальных мыслей и поведения.

Механизм этого явления неизвестен, имеющиеся данные не исключают возможности повышенного риска формирования суицидального поведения и на фоне приема препарата Зонегран®.

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

### Нефролитиаз

*Описаны случаи развития нефролитиаза на фоне лечения зонисамидом.*

*Необходимо проявлять осторожность при лечении пациентов с высоким риском развития нефролитиаза, в т. ч. имевших в анамнезе камни в почках и мочевыводящих путях, с наследственной предрасположенностью к нефролитиазу или гиперкальцинурии, а также принимающих одновременно другие препараты, провоцирующие развитие мочекаменной болезни.* Повышение потребления жидкости и форсированный диурез помогает снизить риск образования камней, в т.ч. и у пациентов с предрасположенностью к этому.

### Метаболический ацидоз

*Формирование гиперхлоремического метаболического ацидоза без анионного разрыва (снижение уровня бикарбонатов при отсутствии хронического газового алкалоза) связывают с терапией препаратом Зонегран®. Развитие метаболического ацидоза обусловлено потерей бикарбонатов в почках вследствие ингибирующего действия зонисамида на карбоангидразу, и возможно на любой стадии лечения, хотя чаще отмечается на ранних этапах лечения. Подобные нарушения отмечались как в ходе проведения плацебо-контролируемых клинических исследований, так и в постмаркетинговый период. Снижение уровня бикарбонатов выражено обычно незначительно (среднее значение составляет примерно 3,5 мЭкв/л при суточной дозе 300 мг у взрослых); в редких случаях у пациентов может отмечаться более значительное снижение. В исследовании монотерапии зонисамидом частота встречаемости снижения уровня бикарбонатов (до значения менее 17 мЭкв/л и более чем на 5 мЭкв/л) составила 3,8 %. Состояния или методы лечения, предрасполагающие к развитию*

ацидоза (например, заболевания почек, тяжелые респираторные расстройства, эпилептический статус, диарея, проводимые хирургические вмешательства, диета, способствующая образованию кетонных тел, ряд лекарственных препаратов) могут способствовать усилению влияния зонисамида на уровень бикарбонатов.

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

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

#### Тепловой удар

Случаи снижения потоотделения и повышения температуры тела зафиксированы в основном у пациентов до 18 лет. В ряде случаев возникал тепловой удар, требовавший стационарного лечения. Большинство случаев происходило в условиях высокой температуры окружающей среды. Пациенты и/или ухаживающие за ними лица должны быть предупреждены о необходимости поддерживать адекватную гидратацию организма и избегать воздействия повышенных температур. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Зонегран® одновременно с препаратами, способствующими перегреванию организма, включая ингибиторы карбоангидразы и холиноблокаторы.

#### Панкреатит

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

#### Рабдомиолиз

При развитии у пациентов, принимающих Зонегран®, сильных мышечных болей и/или слабости, особенно сопровождающихся лихорадкой, требуется оценка содержания маркеров повреждения мышц, включая уровень креатинфосфокиназы и альдолазы. При их повышении, в отсутствие других очевидных причин, таких как травма или большой

эпилептический приступ рекомендуется отмена препарата Зонегран® и назначение соответствующего лечения.

*Женщины с сохраненным детородным потенциалом*

Женщины с сохраненным детородным потенциалом должны применять надежные методы контрацепции во время лечения препаратом Зонегран® и на протяжении 1 месяца после его отмены (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

*Снижение массы тела*

***Необходимо проявлять осторожность при применении препарата у пациентов с массой тела менее 40 кг из-за ограниченности имеющихся клинических данных.***

Зонегран® может вызывать ***снижение массы тела (в исследовании монотерапии зонисамидом у 13,2 % пациентов снижение массы тела составило более 10 % и у 0,7 % - более 20 %)***, поэтому во время лечения пациентов с пониженной массой тела или при ее снижении необходимо назначение пищевых добавок и усиленного питания. При выраженном снижении массы тела следует рассмотреть возможность отмены препарата Зонегран®.

***Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами***

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


**Форма выпуска**

Капсулы 25 мг, 50 мг, 100 мг. По 14 капсул в блистере из ПВХ/ПВДХ/фольги алюминиевой.

По 1 блистеру (для дозировки 25 мг), 2 блистера (для дозировки 50 мг) или 4 блистера (для дозировки 100 мг) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.





*Места вскрытия картонной пачки заклеены двумя защитными прозрачными стикерами; на среднюю часть каждого стикера нанесен рисунок в виде голографического логотипа компании-держателя РУ ().*

В случае возникновения вопросов, касающихся темы данного письма или применения препарата Зонегран® (зонисамид), а также сообщения о нежелательных явлениях, выявленных у пациентов, получавших Зонегран®, и сообщения о применении препарата при беременности, в период кормления грудью, о недостаточной эффективности или отсутствии эффективности препарата, применении по незарегистрированным показаниям, передозировке, неправильном или ошибочном применении или злоупотреблении препаратом просим Вас направлять их в ООО «Эйсай» по следующему адресу:

**121099, г. Москва, Новинский бульвар, д. 8**

**Телефон: +7 (495) 580 70 26**

**Факс: +7 (495) 580 70 28**

**Электронная почта: [info\\_russia@eisai.net](mailto:info_russia@eisai.net)**

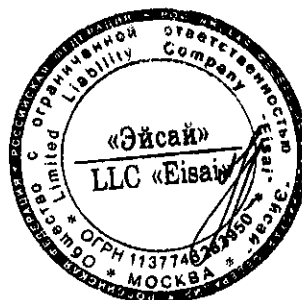
Дополнительно необходимо направлять сообщения обо всех случаях побочных действий, в том числе не указанных в инструкции по применению лекарственного препарата, о серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении лекарственных препаратов в **Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения** по адресу:

**109074, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1**

**Телефон: +7 (499) 578 01731**

**Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.ru)**

С уважением,  
Менеджер по регистрации  
и фармаконадзору  
Тел. +7-916-796-55-36



Крамарь А.О.