Инструкция по применению
Зонегран Капсулы 100 мг 56 шт

Характеристики



Форма выпуска: Капсулы
Страна: Великобритания
Производитель: Эйсай Мануфэкчуринг
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Зонисамид
Количество в упаковке: 56
Дозировка действующего вещества: 100 мг
Срок годности: 36.0

Действующее вещество

Зонисамид

Состав

Действующее вещество: Зонисамид (Zonisamide)Концентрация действующего вещества (мг): 0, 1 г

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

ВсасываниеЗонисамид почти полностью абсорбируется после перорального приема, максимальная концентрация (Cmax) 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 Cmax в плазме крови.Величина AUC (площадь под кривой «концентрация-время») и Cmax зонисамида практически линейно увеличиваются после приема однократной дозы (в диапазоне доз 100-800 мг) и после многократного приема (в диапазоне доз 100-400 мг один раз в день). Увеличение этих значений при достижении равновесного состояния несколько превышало предполагавшееся, исходя из принятой дозы, возможно в связи с насыщаемостью связывания зонисамида с

эритроцитами. Равновесное состояние достигается в течение 13 дней. Происходит несколько большая ккумуляция, чем это ожидалось, по сравнению с однократным приемом препарата.РаспределениеЗонисамид 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.МетаболизмЗонисамид метаболизируется с участием изофермента CYP3A4, основной путь метаболизма - расщепление бензизоксазольного кольца с образованием 2-сульфамоилацетилфенола (SMAP), а также N-ацетилирование. Исходное вещество и SMAP могут связываться с глюкуроновой кислотой. Метаболиты, которые не определяются в плазме крови, лишены противосудорожной активности. Данные о том, что зонисамид способен индуцировать собственный метаболизм отсутствуют.ВыведениеКлиренс зонисамида после достижения Css достигает 0,70 л/ч, конечный период полувыведения (T1/2) - около 60 ч (при условии отсутствия одновременного приема индукторов активности изофермента CYP3A4). T1/2 не зависит ни от величины принимаемой дозы, ни от длительности лечения. Колебания концентрации зонисамида в плазме незначительны (меньше30%). Метаболиты и неизмененный зонисамид выводятся главным образом через почки. Почечный клиренс неизмененного зонисамида сравнительно низок (около 3.5 мл/мин); около 15-30% принятой дозы выводится в неизмененном виде. Линейность/нелинейностьКонцентрация зонисамида увеличивается до достижения равновесного состояния, что обычно происходит примерно через 8 недель. При сравнении одинакового уровня доз, у пациентов с большей массой тела, как правило, достигаются более низкие равновесные концентрации в сыворотке, но эти различия, незначительны. Возраст (≥ 12 лет) и пол, скорректированные по массе тела, не оказывают влияния на концентрации зонисамида у пациентов с эпилепсией при достижении равновесных концентраций препарата. Необходимость снижения дозы при применении каких-либо ПЭП, в т.ч. индукторов изофермента CYP3A4, отсутствует. Соотношение фармакодинамики и фармакокинетикиЗонисамид снижает среднюю частоту приступов за 28-дневный период и это снижение пропорционально (лог-линейная зависимость) средней концентрации зонисамида.Применение в особых группах пациентовПациенты 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 меньше 20 мл/мин) (см. раздел «Режим дозирования»).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).

Показания

В качестве дополнительного лекарственного средства у взрослых при лечении парциальных эпилептических припадков с или без вторичной генерализации.

Способ применения и дозы

Принимают внутрь независимо от приема пищи.Дозу подбирают с учетом терапевтического эффекта. Эффективная доза составляет 300-500 мг/сут, хотя в некоторых случаях, в частности, у пациентов, которые не принимают индукторы CYP3A4, терапевтический эффект может проявляться в меньших дозах.Начальная доза - 50 мг/сут в 2 приема. Через 1 неделю приема суточную дозу можно увеличить до 100 мг/сут. Затем дозу можно увеличивать на 100 мг каждые 7 дней, до максимальной рекомендованной дозы 500 мг/сут. В последующем во время лечения можно перейти на прием 1 раз/сут.Использование двухнедельных интервалов следует рассматриватьУ пациентов с печеночной или почечной недостаточностью, а также у пациентов, не принимающих индукторы CYP3A4, интервал между повышением дозы может быть увеличен до 2 недельОтмену зонисамида следует проводит постепенно, уменьшая дозу на 100 мг в неделю на фоне приема других противосудорожных препаратов.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к зонисамиду и к сульфонамидам.

Применение при беременности и кормлении грудью

Женщины с сохраненным детородным потенциаломЖенщины с сохраненным детородным потенциалом должны применять надежные методы контрацепции во время лечения препаратом Зонегран и на протяжении 1 месяца после его отмены. БеременностьНет достаточных данных о применении препарата Зонегран у беременных женщин. Исследования на животных показали, что зонисамид потенциально обладает репродуктивной токсичностью, риск возникновения которой у людей неизвестен.Зонегран не следует применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда потенциальные преимущества, по мнению врача, преобладают над возможным риском для плода. Если женщина планирует беременность, следует проанализировать необходимость противосудорожной терапии. В случае назначения препарата Зонегран рекомендуется тщательное наблюдение.Риск возникновения врожденных пороков развития у детей, чьи матери принимают противоэпилептические препараты, возрастает в 2-3 раза. Чаще всего выявляются следующие пороки: расщепление верхней губы, аномалии развития сердечно-сосудистой системы и дефекты нервной трубки. Комбинированная терапия противосудорожными препаратами сопровождается повышением риска развития врожденных пороков в сравнении с монотерапией.Недопустима резкая отмена противосудорожной терапии из-за риска развития эпилептического приступа, который может привести к серьезным последствиям, как для матери, так и для ребенка.Грудное вскармливаниеПрепарат выделяется с грудным молоком в концентрациях, аналогичных таковым в плазме, поэтому следует принять решение о прекращении кормления грудью или об отмене препарата у кормящих матерей. Вследствие длительного периода полувыведения грудное вскармливание может быть возобновлено не ранее чем через месяц после отмены препарата.

Побочные действия

Определение частоты побочных реакций: очень часто (больше1/10), часто (больше1 /100 меньше1/10), нечасто (больше1/1000 меньше1/100), очень редко (меньше1/10 000, включая отдельные сообщения).Инфекции: нечасто - пневмония, инфекции мочеполового тракта.Со стороны иммунной системы: часто - гиперчувствительность.Со стороны обмена веществ: очень часто - анорексия; часто - уменьшение массы тела; нечасто - гипокалиемия; очень редко - метаболический ацидоз, тубулярный почечный ацидоз.Со стороны психики: очень часто - возбуждение, раздражительность, спутанность сознания, депрессия; часто - неустойчивость, тревога, бессонница, психотическое расстройство; нечасто - гнев, агрессия, суицидальные мысли и попытки; очень редко - галлюцинации.Со стороны нервной системы: очень часто - атаксия, головокружение, ухудшение памяти, сонливость; часто - брадифрения, расстройства внимания, нистагм, парестезия, нарушение речи, тремор; нечасто - судороги; очень редко - амнезия, кома, большие эпилептические припадки, ЗНС, эпилептический статус.Со стороны костно-мышечной системы: очень редко - миастенический синдром, рабдомиолиз.Со стороны органа зрения: очень часто - двоение в глазах.Со стороны системы кроветворения: часто - экхимозы; очень редко - агранулоцитоз, апластическая анемия, лейкоцитоз, лейкопения, лимфаденопатия, панцитопения, тромбоцитопения.Со стороны дыхательной системы: очень редко - одышка, аспирационная пневмония, нарушение дыхания.Со стороны пищеварительной системы: часто - боли в животе, констипация, диспепсия, тошнота, диарея; нечасто - рвота; очень редко - панкреатит.Со стороны печени: нечасто - холецистит, холелитиаз; очень редко - гепатоцеллюлярные повреждения.Со стороны кожных покровов: очень редко - сыпь, ангидроз, многоформная эритема, увеличение частоты возникновения синдрома Стивенса-Джонсона, зуд, токсический эпидермальный некролиз.Со стороны лабораторных исследований: очень часто - снижение содержания бикарбоната; очень редко - повышение КФК; повышение содержания креатинина и мочевины в сыворотке, увеличение активности печеночных ферментов.Со стороны мочевыделительной системы: часто - нефролитиаз; очень редко - гидронефроз, почечная недостаточность, нарушения состава мочи.Общие реакции: нечасто - пирексия, усталость, гриппоподобный синдром; очень редко - тепловой удар; в отдельных случаях - внезапная смерть при эпилепсии (SUDEP).

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: специфичного 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 T1/2, 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 препаратами

Ферменты системы цитохрома P450Изучение влияния препарата Зонегранin vitro на микросомальное окисление в гепатоцитах человека показали отсутствие значимого влияния (меньше 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 средствДругие противоэпилептические лекарственные средстваУ пациентов с эпилепсией длительный прием препарата Зонегран не оказывает влияния на фармакокинетику карбамазепина, ламотриджина, фенитоина и вальпроата натрия.Ингибиторы карбоангидразыСледует соблюдать осторожность при совместном назначении препарата Зонегран с ингибиторами карбоангидразы

(например, топираматом и ацетазоламидом) так как недостаточно данных для того, чтобы исключить фармакодинамическое взаимодействие (см. раздел «Особые указания»).Зонегран не следует назначать детям одновременно с ингибиторами карбоангидразы, такими как топирамат и ацетазоламид (см. раздел «Особые указания»).Пероральные контрацептивыПрием препарата Зонегран и комбинированных пероральных контрацептивов в рекомендованных дозах не влияет на концентрацию в сыворотке крови этинилэстрадиола или норэтистерона.Субстраты Р-гликопротеинаРезультаты исследований in vitro показывают, что зонисамид является слабым ингибитором Р-гликопротеина (белка лекарственной мультирезистентности (MDR1)) с концентрацией полумаксимального ингибирования (IC50) - 267 мкМоль/л, в силу чего существует теоретическая возможность влияния зонисамида на фармакокинетику лекарственных средств, которые являются субстратами Р-гликопротеина. Рекомендуется с осторожностью начинать или останавливать лечение или изменять дозу зонисамида у пациентов, которые также принимают лекарственные средства, являющиеся субстратами Р-гликопротеина (например, дигоксин, хинидин).Потенциально возможное влияние других лекарственных средств на действие препарата ЗонегранПри 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 при участии изофермента CYP3A4, и N-ацетилтрансфераз, а также через конъюгацию с глюкуроновой кислотой. Следовательно, вещества, которые индуцируют или ингибируют эти ферменты, могут оказывать влияние на фармакокинетику зонисамида:- Индукторы ферментов: воздействие зонисамида снижается при одновременном приеме лекарственных средств, повышающих активность изофермента CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал). 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, индуцирующих изофермент CYP3A4 (может потребоваться коррекция дозы препарата Зонегран). Рифампицин является мощным индуктором изофермента CYP3A4, 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 изофермента 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 изофермента CYP3A4 не требуется.Пациенты детского возрастаИсследования лекарственного взаимодействия у детей не проводились.

Особые указания

Кожные высыпанияПри терапии препаратом Зонегран сообщалось о развитии тяжелых кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона.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 отменыОтмену препарата Зонегран производят путем постепенного снижения дозы во избежание возникновения эпилептических приступов. Недостаточно данных об отмене одновременно применяемых противоэпилептических препаратов после достижения контроля над приступами при применении препарата Зонегран в рамках вспомогательной терапии для перехода к монотерапии препаратом Зонегран. Поэтому отмена сопутствующего противоэпилептического лечения должна проводиться с осторожностью.Реакции, связанные с наличием сульфонамидной группыЗонегран 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 поведениеРазвитие 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.НефролитиазУ некоторых пациентов, особенно с предрасположенностью к нефролитиазу, возможно увеличение риска образования камней в почках и возникновения таких признаков и симптомов, как почечная колика, боль в почках или боль в боку. Нефролитиаз может приводить к хроническому поражению почек. Факторы риска нефролитиаза включают предшествующее образование камней в почках, а также нефролитиаз и гиперкальциурию в семейном анамнезе. Ни один из этих факторов риска не является достоверным признаком, позволяющим спрогнозировать образование камней в почках при лечении зонисамидом. Кроме того, риск может быть повышен у пациентов, принимающих другие препараты, провоцирующие развитие мочекаменной болезни. Повышение потребления жидкости и форсированный диурез помогает снизить риск образования камней, в т. ч. и у пациентов с предрасположенностью к этому.Метаболический ацидозФормирование 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. Состояния или методы лечения, предрасполагающие к развитию ацидоза (например, заболевания почек, тяжелые респираторные расстройства, эпилептический статус, диарея, проводимые хирургические вмешательства, диета, способствующая образованию кетонных тел, ряд лекарственных препаратов) могут способствовать усилению влияния зонисамида на уровень бикарбонатов.Риск возникновения и тяжесть метаболического ацидоза увеличиваются у молодых пациентов. В случае появления признаков или симптомов метаболического ацидоза рекомендуется оценить концентрацию бикарбонатов в сыворотке. Если развившийся метаболический ацидоз не проходит, следует рассмотреть возможность снижения дозы или полного прекращения приема 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 «Лекарственное

взаимодействие»).Тепловой ударСлучаи 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.ПанкреатитПри 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.РабдомиолизПри 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 потенциаломЖенщины с сохраненным детородным потенциалом должны применять надежные методы контрацепции во время лечения препаратом Зонегран и на протяжении 1 месяца после его отмены (см. раздел «Беременность и лактация»).Снижение массы телаЗонегран может вызывать снижение массы тела, 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. Снижение массы тела у детей может быть более выраженным.Пациенты детского возрастаВышеуказанные меры предосторожности применимы к детям и подросткам. Ниже указаны меры предосторожности, на которые следует обратить особое внимание.Тепловой удар и дегидратацияПрофилактика перегревания и дегидратации у детей. Зонегран может вызывать снижение потоотделения и приводить к перегреванию, а при отсутствии соответствующей помощи у ребенка может произойти поражение головного мозга и летальный исход. Дети подвержены высокому риску, особенно в жаркую погоду.Если ребенок принимает препарат Зонегран:- Следует избегать перегревания, особенно в жаркую погоду.- Следует избегать значительной физической нагрузки, особенно в жаркую погоду.- Следует увеличить потребление воды.- Не следует применять следующие препараты:

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

Условия хранения

В сухом месте