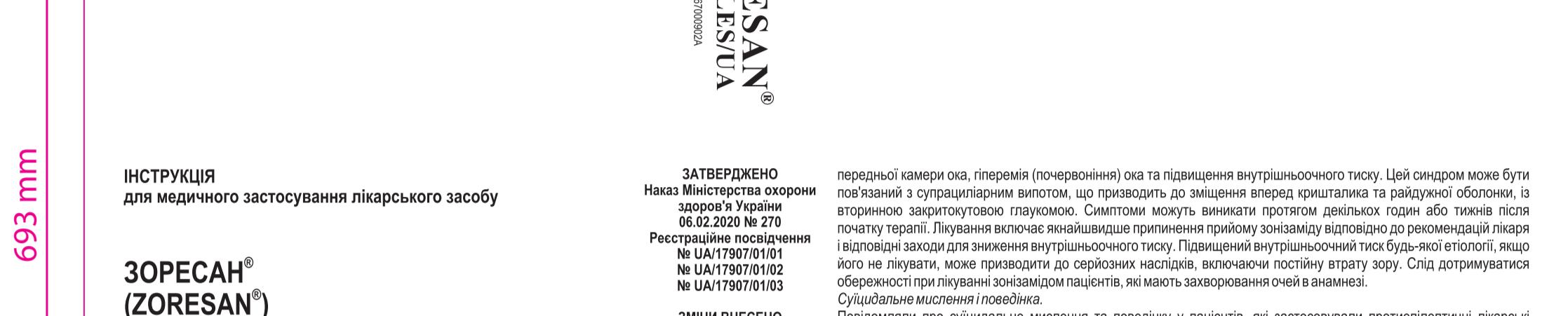


NOTE :4. TEXT MATTER SHIFTED AS PER FOLDING REQUIREMENT

BHIWADI		PACKING MATERIAL SPECIFICATION	
PRODUCT NAME: INSERT-ZORESAN CAPSULES UA		COUNTRY: UA (UKRAINE)	
MATERIAL CODE: 4003314 A/W CODE: 30331467000902A		DIMENSION: OPEN SIZE: 280 X 693 MM	
SPECIFICATIONS: PAPER BIBLE		BOOKLET SIZE: 40 X 50 MM/ GLUE PASTED	
SUPERSEDED A/W CODE: 30331467000902		COLORS:	
REASON FOR CHANGE A/W: NEW		BLACK	

NOTE: INSERT SIZE INCREASED, NEED TRIAL BEFORE THE PRODUCTION.

280 mm



<p>ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу</p> <p>ZORESAN® (ZORESAN®)</p> <p>Склад: діюча речовина: зонісамід; Кожна капсула тверді містить зонісаміду 25 мг або 50 мг, або 100 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрій лаурилсульфат, кремнієвий діоксид коловідний безводний, олія рицинова оболонка капсули: для капсул тверді по 25 мг або 50 мг: желатин, вода очищена, запіза оксид жовтий (Е 172), запіза оксид коричневий (Е 172), титаніт діоксид (Е 171), натрій лаурилсульфат; для капсул тверді по 100 мг: желатин, вода очищена, запіза оксид червоний (Е 172), титаніт діоксид (Е 171), натрій лаурилсульфат.</p> <p>Лікарська форма. Капсули тверді.</p> <p>Основні фізико-хімічні властивості: капсули тверді 25 мг: тверді желатинова капсула розміром № 4 з непрозорою кришечкою сірого кольору і непрозорим корпусом білого кольору, що містить порошок від блідо до жайке білого кольору; капсули тверді 50 мг: тверді желатинова капсула розміром № 3 з непрозорою кришечкою сірого кольору і непрозорим корпусом білого кольору, що містить порошок від блідо до жайке білого кольору; капсули тверді по 100 мг: тверді желатинова капсула розміром № 1 з непрозорою кришечкою червоного кольору і непрозорим корпусом білого кольору, що містить порошок від блідо до жайке білого кольору.</p> <p>Фармакотерапевтична група. Протеїпелептичні засоби. Інші протеїпелептичні засоби. Зонісамід. Код ATX N03 AX15.</p> <p>Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Зонісамід з протеїпелептичним засобом, похідним бензізоксанолу. <i>In vitro</i> слабо припиняє карбоангідразу та хімічно не пов'язаний з іншими протеїпелептичними лікарськими засобами.</p> <p>Механізм дії. Механізм дії зонісаміду повністю не вичений, імовірно, він блокує потенціал-чутливі натрієві і кальцеві канали, тим самим порушує синхронізацію нейронів, зумовлену збудженням від корі головного мозку до підкоркових структур, а також припиняє активність епілепто-генераторного фокусу. На відміну від фенітоїну і карбамазепіну, зонісамід має вибркову дію щодо нападів, осередки яких виникають у корі головного мозку.</p> <p>Фармакодинамічні ефекти. Протиінсультна активність зонісаміду була оцінена на різних моделях епіліпсії, в основному у групах з індукованими або врожденими нападами, при цьому зонісамід провів себе як протеїпелептичний засіб широкого спектра дії. Зонісамід переважає розвиток судом, спричинених максимальним електроіктом, обмежує розподілення судом, включаючи поширення осередку збудження від корі головного мозку до підкоркових структур, а також припиняє активність епілепто-генераторного фокусу. На відміну від фенітоїну і карбамазепіну, зонісамід має вибркову дію щодо нападів, осередки яких виникають у корі головного мозку.</p> <p>Фармакокінетика. Аборбція. Зонісамід майже повністю абсорбується після перорального прийому. С_{max} у сироватці або плазмі крові досягається протягом 2–5 годин після прийому. Вважається, що пресистемний метаболізм є незначним. Абсолютна біодоступність оцінена приблизно в 100 %. Біодоступність зонісаміду при пероральному прийомі не залежить від прийому хіса, хоча при цьому може сповільнюватися час дієяння С_{max} плазми або сироватки крові.</p> <p>Величина AUC_{0-t} зонісаміду зростає майже лінійно після прийому одноразової дози (у діапазоні доз 100–800 мг) і постігарразового прийому (у діапазоні доз 100–400 мг раз на добу). Збільшення цих значень при досліджені рівноважного стану трохи перевищує передбачувані виходи з прийняття доз, можливо, у зв'язку з насичуванням з'єднанням зонісаміду з еритроцитами. Рівноважний стан дослідався протягом 13 діб. Відбувається дещо більша кумуляція, ніж що очікувалось, порівняно з одноразовим прийомом препарату.</p> <p>Розподіл. Зонісамід з'єднується з білками плазми крові на 40–50 %. Результати дослідження <i>in vitro</i> показали, що присутність різних протеїпелептичних лікарських засобів (наприклад, фенітоїн, фенобарбитал, карбамазепін і натрій лаурилсульфат) не чинить впливу на ступінь зв'язування зонісаміду з білками плазми крові. Уявний обмін розподілу у діоросах становить близько 1,1–1,7 л/л, що вказує на значний розподіл зонісаміду у тканях. Співвідношення еритроцит/плазма становить близько 1/300 по інших концентраціях і зближується до 1/300 по високих концентраціях.</p> <p>Біотрансформація. Зонісамід метаболізується з участю ізоферменту CYP3A4, основний шлях метаболізму – розщеплення бензізоксанолу кількою з утворенням 2-сульфаміл ацетилфенону (SMAP), а також N-ацетиловання. Зонісамід і SMAP можуть зв'язуватися з глукuronовим кіслотою. Метаболіти, які виникають у плазмі крові, позбавлені протиінсультної активності. Дано про те, що зонісамід здатний індукувати власний метаболізм, відсутній.</p> <p>Введення. Кліренс зонісаміду, що спостерігається у рівноважному стані після перорального прийому, становить близько 0,7 л/год, кінцевий період напіввиведення – близько 60 дін (за умови відсутності однакового прийому індуктора активності ізоферменту CYP3A4). Період напіввиведення не залежить від доз та повторного введенні. Коливання концентрації зонісаміду в сироватці або плазмі крові протягом дози зонісаміду з дозами від 100 мг (близько 3,5 мг/хв); близько 15–30 % прийняття доз виводиться у низькому вигляді.</p> <p>Лінійність/нелінійність. Експозиція зонісаміду зростає з часом аж до досягнення рівноважного стану, що настає приблизно через 8 тижні. У пацієнтів з більшою масою тіла рівноважні концентрації зонісаміду в сироватці крові більш низькі, але це відмінно незначимі. Вик (2–12 років) стає не матою явного впливу на концентрацію зонісаміду у пацієнтів з епіліпсією протягом періоду рівноважного стану. Необхідність коригування доз зонісаміду при застосуванні з іншими протеїпелептичними засобами, у т.ч. індукторами ізоферменту CYP3A4, відсутні.</p> <p>Співвідношення фармакодинаміки і фармакокінетики. Зонісамід знижує середню частоту нападів за 28-денний період, і це зниження пропорційне до (log – лінійна залежність) середньої концентрації зонісаміду.</p> <p>Особливості підтримки. Ніркова недостатливість. У пацієнтів із нірковою недостатливістю нірковий кліренс разових доз зонісаміду позитивно корелюється з кліренсом ізотропіну, але це відмінно незначимо.</p> <p>Рекомендації. Не виявлено клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці зонісаміду у молодих (21–40 років) і літніх (65–75 років) пацієнтів.</p> <p>Діти (5–18 років). Обмежені дані свідчать про те, що фармакокінетика зонісаміду у дітей подібна до у дорослих.</p> <p>Клінічні характеристики. Показання. Зоресан показаний як:<ul style="list-style-type: none"> монотерапія у дорослих пацієнтів із парціальними епіліптичними нападами з вторинною генералізацією або без, з переважанням епіліпсії; додаткова терапія у дорослих і дітей віком від 6 років із парціальними епіліптичними нападами з вторинною генералізацією або без. <p>Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якої з допоміжних речовин або сульфонамідів.</p> <p>Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії. Вплив зонісаміду на ферменти системи шлікторому P450 Вплив зонісаміду на ферменти системи шлікторому P450 Вивчення впливу зонісаміду <i>in vitro</i> на мікроасиметричне окислення у гепатоцитах людини показало відсутність значущого впливу (<25 %) препарату на активність ізоферменту цитохрому P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 при його концентраціях у плазмі крові, що в 2 рази більше перевищують терапевтичні рівні. Тому не очікується вплив зонісаміду на фармакокінетику інших лікарських засобів через механізм, пов'язаний з цитохромом P450, що було продемонстровано <i>in vivo</i> для карбамазепіну, фенітоїну (близько 100 мг/добу) та інших засобів.</p> <p>Потенційні взаємодії зонісаміду на інші лікарські засоби. Протипротеїптичні препарати. На пацієнтів з епіліпсією тривалим прийомом зонісаміду у терапевтичних дозуваннях не має клінічно значущого впливу на фармакокінетику, ламотріджину, фенітоїну та вальпроату натрію.</p> <p>Пероральна контраптерапія. У клінічних дослідженнях із зачлененням здорових добровольців прийом зонісаміду у терапевтичних дозуваннях не впливає на концентрацію в сироватці крові етилпрестадибуло або норетистерону, що входили до складу комбінованих пероральних контраптерапів.</p> <p>Індивідуальні відгуки. Зонісамід запобігається з участю цитохрому CYP3A4 зі зниженням епіліпсії. Сумісне застосування зонісаміду з лікарськими засобами, які можуть спричинити уропатіз, сприє зростанню ризику утворення каменів у руках, а зв'язку з цим слід уникати.</p> <p>Фармакокінетика зонісаміду у пацієнтів з порушеннями функції печінки. Зонісамід знижує середню частоту нападів за 28-денний період, і це зниження пропорційне до (log – лінійна залежність) середньої концентрації зонісаміду.</p> <p>Особливості підтримки. Ніркова недостатливість. У пацієнтів із нірковою недостатливістю нірковий кліренс разових доз зонісаміду позитивно корелюється з кліренсом ізотропіну, але це відмінно незначимо.</p> <p>Рекомендації. Не виявлено клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці зонісаміду зонісаміду у молодих (21–40 років) і літніх (65–75 років) пацієнтів.</p> <p>Клінічні характеристики. Показання. Зоресан показаний як:<ul style="list-style-type: none"> монотерапія у дорослих пацієнтів із парціальними епіліптичними нападами з вторинною генералізацією або без, з переважанням епіліпсії; додаткова терапія у дорослих і дітей віком від 6 років із парціальними епіліптичними нападами з вторинною генералізацією або без. <p>Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якої з допоміжних речовин або сульфонамідів.</p> <p>Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії. Вплив зонісаміду на ферменти системи шлікторому P450 Вплив зонісаміду на ферменти системи шлікторому P450 Вивчення впливу зонісаміду <i>in vitro</i> на мікроасиметричне окислення у гепатоцитах людини показало відсутність значущого впливу (<25 %) препарату на активність ізоферменту цитохрому P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 при його концентраціях у плазмі крові, що в 2 рази більше перевищують терапевтичні рівні. Тому не очікується вплив зонісаміду на фармакокінетику інших лікарських засобів через механізм, пов'язаний з цитохромом P450, що було продемонстровано <i>in vivo</i> для карбамазепіну, фенітоїну (близько 100 мг/добу) та інших засобів.</p> <p>Потенційні взаємодії зонісаміду з іншими лікарськими засобами на дію зонісаміду. У клінічних дослідженнях було встановлено, що одночасне застосування зонісаміду з іншими протеїпелептичними засобами, які субстратами P-450 (наприклад, дігіоксин, хінідин), підвищує активність цитохрому CYP3A4, таких як фенітоїн, карбамазепін і фенобарбитал, а також знижує ефективність інших засобів, які субстратами P-450 (наприклад, дігіоксин, хінідин). Потенційний вплив зонісаміду з іншими лікарськими засобами на дію зонісаміду.</p> <p>Діти. Дослідження медикаментозної взаємодії у дітей не проводили.</p> <p>Особливості застосування. Висилання нез'ясованого походження.</p> <p>При застосуванні зонісаміду відбувається серйозне висилання, включаючи випадки синдрому Стівенса-Джонсона. Рекомендується відмінити зонісаміду з метимпіраміном, які неможливо пояснити іншими причинами. Усі пацієнти, у яких виникаєть висилання під час прийому зонісаміду, повинні перебувати під підконтрольним контролем нападів, над падінням.</p> <p>Реакції, пов'язані з наявністю сульфонамідної групи. Зонісамід з похідним бензізоксанолом, який містить сульфонамідну групу. Серйозні побічні реакції з боку імунної системи, пов'язані з прийомом лікарських засобів, що містять сульфонамідну групу, включають широкі висилання, алергічні реакції та виражені тематогенічні порушення, в т.ч. апластична анемія, яка у дуже рідкісних випадках призводить до летальної.</p> <p>Повідомлення про випадки аграрної дії, тромбоцитопенії, лейкопенії, апластичної анемії, панцитопенії та іншими. Повідомлення про випадки аграрної дії, тромбоцитопенії, лейкопенії, апластичної анемії, панцитопенії та іншими.</p> <p>Лікарські засоби, які можуть містити зонісаміду. Лікарські засоби, які можуть містити зонісаміду.</p> <p>Лікарські засоби, які можуть містити зонісаміду. Лікарські засоби, які можуть містити зонісаміду.</p> <p>Лікарські засоби, які можуть містити зонісаміду. Лікарські засоби, які можуть містити зонісаміду.</</p></p></p>
--

Kasim BHIWADI		PACKING MATERIAL SPECIFICATION	
PRODUCT NAME: <u>INSERT-ZORESAN CAPSULES UA</u>		COUNTRY: <u>UA (UKRAINE)</u>	
MATERIAL CODE: <u>4003314</u> A/W CODE: <u>30331467000902A</u>		OPEN SIZE: <u>280 X 693 MM</u>	
SPECIFICATIONS: <u>PAPER BIBLE</u>		BOOKLET SIZE: <u>40 X 50 MM/ GLUE PASTED</u>	
SUPERSEDED A/W CODE: <u>30331467000902</u>		COLORS: <u>BLACK</u>	
REASON FOR CHANGE A/W: <u>NEW</u>			
NOTE: INSERT SIZE INCREASED, NEED TRIAL BEFORE THE PRODUCTION.			

280 mm



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

Повідомлення 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 з даними тих жінок, які отримували монотерапію памотриджином).

Зонісамід не слід застосовувати у період вагітності, за винятком тих випадків, коли потенційна користь, на думку

лікаря, переважає можливий ризик для плода. У разі призначения зонісаміду вагітним жінкам вони повинні бути

повінності поінформовані про потенційну складу такого ліківания для плода та отримувати мінімальну ефективну дозу

препаратору на фоні ретельного клінічного моніторингу.

Період годування грудю.

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

грудю 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 препаратору

годування грудю слід припинити. Унаслідок тривалого періоду наявівведення зонісаміду грудне годування може

бути відновлене не раніше ніж через 1 місяця після його відміни.

Фертильність.

Немає доступних клінічних даних про вплив зонісаміду на фертильність людини. Дослідження на тваринах

подтвердили негативну смузину та показник фертильності.

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

Дослідження впливу зонісаміду на здатність керувати автотранспортом і працювати з механізмами не проводили.

Однак, враховуючи те, що деякі пацієнти можуть будувати сопливість або труднощі з концентрацією уваги, особливо

на початку терапії або після збільшення дози, необхідно утримувати від діяльності, що потребує підвищеної

концентрації уваги, як наприклад, керування автотранспортом або робота з іншими механізмами.

Способ застосування та доза.

Препарат Зоресан® застосовувати перорально незалежно від прийому їжі.

Дорослі.

Підвищена доза і величина підтримуючої дози.

Зонісамід можна застосовувати у вигляді монотерапії або як додаткову терапію. Доза препарату має титуватися з

урахуванням клінічного ефекту. Рекомендовані режими титування доз 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.

Рекомендованій режим підвищення доз і величина підтримуючих доз у дорослих

Режим лікування	Фаза титування дози			Підтримуюча доза
	1-2 тижні	3-4 тижні	5-6 тижні	
Монотерапія	100 mg/добу (1 раз на добу)	200 mg/добу (1 раз на добу)	300 mg/добу (1 раз на добу)	300 mg/добу (1 раз на добу)
Дорослі з першою діагностованою епіліпсією				Якщо потрібні більш високі дози: збільшувати на 100 mg із двотижневими інтервалами до максимальної рекомендованої дози 500 mg/добу
Додаткова терапія - з лікарськими засобами, що індукують ізофермент CYP3A4	1-ї тижні	2-ї тижні	3-5-ї тижні	300-500 mg/добу (в 1 або 2 прийоми).
	50 mg/добу (у 2 прийоми)	100 mg/добу (у 2 прийоми)	100 mg з двотижневими інтервалами	
Додаткова терапія - без лікарських засобів, що індукують ізофермент CYP3A4 або пацієнти з нирковою чи печінковою недостатністю	1-2-ї тижні	3-4-ї тижні	5-10-ї тижні	300-500 mg/добу (в 1 або 2 прийоми). Декілька пацієнтів можуть реагувати на більш низькі дози.
	50 mg/добу (у 2 прийоми)	100 mg/добу (у 2 прийоми)	100 mg з двотижневими інтервалами	

Відміна препарату.

У разі необхідності припинення терапії зонісамідом препарат слід відмінити поступово. Зменшення дози на 100 mg

щотижнево необхідно проводити з однією коригуванням доз інших протиепіліптических препаратів (у разі потреби).

Дти (віком від 6 років).

Підвищена доза і величина підтримуючої доз.

Дти віком від 6 років зонісамід необхідно додавати до раніше призначеної терапії. Доза препаратору має титуватися з

урахуванням клінічного ефекту. Рекомендовані режими титування доз і величина підтримуючих доз наведені у

таблиці 2. У деяких пацієнтів, зокрема у тих, які не застосовують препарати, що індукують ізофермент CYP3A4, можливо отримати клінічну відповідь при застосуванні нижчих доз.

Слід звертати увагу дітей, які батьків або осіб, які за ними наглядають, на особливі вказівки для пацієнта щодо

заходів запобігання температурі (див. розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 2.

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

Режим лікування	Фаза титування дози	Підтримуюча доза
Додаткова терапія - з лікарськими засобами, що індукують ізофермент CYP3A4	1-ї тижні	200 mg/добу (1 раз на добу)
	2-8 тижні	6-8 mg/добу (1 раз на добу)

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

Безпека та ефективність зонісаміду у дітей віком до 6 років або дітей із масою тіла менше 20 kg. Існують обмежені дані щодо застосування зонісаміду у пацієнтів із масою тіла менше 20 kg. Тому дітей віком від 6 років і масою

тіла менше 20 kg слід лікувати з обережністю.

Не завжди можливо точно досягнути розрахованої дози за допомогою дозування препаратору Зоресан®. У таких

випадках рекомендується окрім розрахованої дози вверх або вниз до найближчої доступної дози препаратору Зоресан® (25, 50 та 100 mg).

Відміна препарату.

У разі необхідності припинення терапії зонісамідом препарат слід відмінити поступово шляхом зниження дози на

2 mg/kg раз на тиждень (таблиця 3).

Таблиця 3.

Рекомендованій схемі зниження доз зонісаміду у дітей віком від 6 років.

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

*Усі дози одиноразового прийому.

Пацієнти літнього віку.

Слід провідляти 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 «Особливості застосування»).

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Необхідні провідляти обережність при лікуванні пацієнтів із нирковою недостатністю, оскільки дані щодо

застосування зонісаміду що є 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 значуща стіків підвищення креатиніну у сироватці крові.

У пацієнтів з нирковою недостатністю нирковий кліренс одразу зменшується зонісаміду позитивно корелює з клі