

**NOTE :1. TEXT MATTER SHIFTED AS PER FOLDING REQUIREMENT**

<b>BHIWADI</b>	<b>PACKING MATERIAL SPECIFICATION</b>	
<b>PRODUCT NAME:</b> <u>INSERT- ZORESAN CAPSULES UA</u>	<b>COUNTRY:</b> <u>UA (UKRAINE)</u>	
<b>MATERIAL CODE:</b> <u>4003314</u>	<b>A/W CODE:</b> <u>30331467000902B</u>	<b>DIMENSION:</b> <u>OPEN SIZE: 280 X 693 MM</u>
<b>SPECIFICATIONS:</b> <u>PAPER BIBLE</u>	<b>BOOKLET SIZE: 40 X 50 MM/ GLUE PASTED</b>	
<b>SUPERSEDED A/W CODE:</b> <u>30331467000902A (OLD)</u>	<b>COLORS:</b>	
<b>REASON FOR CHANGE A/W:</b> <u>CHANGE IN TEXT AND SHELF LIFE</u>	<b>BLACK</b>	
<b>NOTE: OLD ARTWORK SHIFT IN OBSOLETE FOLDER. INSERT USE WITH NEW BLISTER AND NEW CARTON ONLY.</b>		

280 mm

ZORESAN  
TABUA  
©

693 mm

### ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

### ЗОРЕСАН® (ZORESAN®)

#### Склад:

діюча речовина: зонісамід;  
1 капсула тверда містить зонісамід 25 мг або 50 мг, або 100 мг;  
допоміжні речовини:  
цеолітоза мікрохристалічна, натрію лаурисульфат, кремнію діоксид колоїдний безводний, олія рицинова гідрогенізована;  
оболонка капсули:  
для капсул твердої по 25 мг або 50 мг: желатин, вода очищена, запіза оксид жовтий (Е 172), запіза оксид чорний (Е 172), титан діоксид (Е 171), натрію лаурисульфат;  
для капсул твердої по 100 мг: желатин, вода очищена, запіза оксид червоний (Е 172), титан діоксид (Е 171), натрію лаурисульфат.

#### Лікарська форма.

Капсули тверде. Основні фізико-хімічні властивості:  
капсули тверде по 25 мг: тверда желатинова капсула розміром № 4 з непрозорою кришечкою срібного кольору і непрозорим корпусом білого кольору, що містить порошок від білого до майже білого кольору;  
капсули тверде по 50 мг: тверда желатинова капсула розміром № 3 з непрозорою кришечкою срібного кольору і непрозорим корпусом білого кольору, що містить порошок від білого до майже білого кольору;  
капсули тверде 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 ATХ N03 AX15.

#### Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Зонісамід з протиепілептичним засобом, похідною сполучкою бензізоксазолу. *In vitro* слабо пригнічує карбонангідразу та хімічно не пов'язаними з протиепілептичними лікарськими засобами.

#### Механізм дії.

Механізм дії зонісаміду повинен не вивчені, імовірно, він блокує потенціал-чутливі натрієві і кальцієві канали, тим самим порушує синхронизоване нейронне збудження, гальмує розвиток нападів і запобігає подальшому поширенню епілептичної активності. Зонісамід також чинить модулюючий ефект на ГАМК-опосередковане інгібування нейронів. Фармакодинамічні ефекти.

Протиепілевна активність зонісаміду була оцінена на різних моделях епіліпсії, в основному у групах з індукованими або врожденними нападами, при цьому зонісамід проявив себе як протиепілептичний засіб широкого спектра дії.

Зонісамід переважає розвиток судом, спричинених максимальним електрошоком, обмежує розподілення судом, включаючи поширення осередка збудження від кори головного мозку до підкоркових структур, а також призводить до зниження рівня епіліптичного фокусу. На відміну від фенітоїну і карбамазепіну, зонісамід має вибірок дію по одному з нападів, осередки яких виникають у корі головного мозку.

#### Фармакокінетика.

##### Абсорбція.

Зонісамід майже повністю абсорбується після перорального прийому, C<sub>max</sub> 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 ікі, хоча при цьому може сповільнюватися час досягнення C<sub>max</sub> у плазмі або сироватці крові.

Величина AUC і C<sub>max</sub> зонісаміду зростає майже лінійно після прийому одноразової дози (у діапазоні доз 100–800 мг) і після багаторазового прийому (у діапазоні доз 100–400 мг 1 раз на добу). Збільшення цих значень при досліджені рівноважного стану трохи перевищує, виходячи з прийняття дози, можливо, у зв'язку з насичуванням зонісаміду з еритроцитами. Рівноважний стан досягається протягом 13 діб. Відбувається дещо більша кумуляція, ніж це очікувалось, порівняно з одноразовим прийомом препарату.

##### Розподіл.

Зонісамід з'являється з білоками плазми крові на 40–50 %. Результати досліджень *in vitro* показали, що присутність різних протиепілептичних лікарських засобів (наприклад, фенітоїн, фенофарбитал, карбамазепін і натрію гідрогенізована) не чинить впливу на ступінь з'явування зонісаміду з білоками плазми крові. Узвинні обезпечені розподілу у дорослих становить близько 1,1–1,7 л/кг, що вказує на значний розподіл зонісаміду у тканинах. Співвідношення епітоцит/плазма становить близько 15 при низких концентраціях і близько 3 при більших концентраціях.

##### Біотрансформація.

Зонісамід метаболізується з участю ізоферменту CYP3A4, основний засіб: метаболізує – розщеплення бензізоксазольного кільця з утворенням 2-сульфамо-єпітілфенопуруну (SMAP), а також N-ацетиловання. Зонісамід і SMAP можуть з'являтися з глукуроновою SMAP-кієптом. Метаболіти, які не визначаються у плазмі крові, позбавлені протисудинної активності. Дані про те, що зонісамід здатний індукувати власний метаболізм, відсутні.

Величина інтенсивності зонісаміду залежить від дози та періоду вживання. У разі перевищення дози зонісаміду можливе зниження зонісаміду з епіліпсією.

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

Співвідношення фармакодинамічної і фармакокінетики.

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 %). В основному метаболізм і незмінений зонісамід виводиться із сечою. Нирковий кліренс незміненного зонісаміду порівняно низький (блізько 3,5 мл/хв), близько 15–30 % прийнятої дози виводиться у незмінному виді.

Лінійність/нелінійність.

Експозиція зонісаміду зростає з часом як досягнення рівноважного стану, що настає приблизно через 8 тижнів. У пацієнтів з більшою масою тіла рівноважна концентрація зонісаміду в сироватці крові більш низька, але ці відмінності незначні. Вік (> 10 років) і статус прийому не впливає на концентрацію зонісаміду у пацієнтів з епіліпсією 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 ікі, хоча при цьому може сповільнюватися час досягнення C<sub>max</sub> у плазмі або сироватці крові.

Величина AUC і C<sub>max</sub> зонісаміду зростає майже лінійно після прийому одноразової дози (у діапазоні доз 100–800 мг) і після багаторазового прийому (у діапазоні доз 100–400 мг 1 раз на добу). Збільшення цих значень при досліджені рівноважного стану трохи перевищує, виходячи з прийняття дози, можливо, у зв'язку з насичуванням зонісаміду з еритроцитами. Рівноважний стан досягається протягом 13 діб. Відбувається дещо більша кумуляція, ніж це очікувалось, порівняно з одноразовим прийомом препарату.

Співвідношення фармакодинамічної і фармакокінетики.

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 %). В основному метаболізм і незмінений зонісамід виводиться із сечою. Нирковий кліренс незміненного зонісаміду порівняно низький (блізько 3,5 мл/хв), близько 15–30 % прийнятої дози виводиться у незмінному виді.

Лінійність/нелінійність.

Експозиція зонісаміду зростає з часом як досягнення рівноважного стану, що настає приблизно через 8 тижнів. У пацієнтів з більшою масою тіла рівноважна концентрація зонісаміду в сироватці крові більш низька, але ці відмінності незначні. Вік (> 10 років) і статус прийому не впливає на концентрацію зонісаміду у пацієнтів з епіліпсією 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 ікі, хоча при цьому може сповільнюватися час досягнення C<sub>max</sub> у плазмі або сироватці крові.

Величина AUC і C<sub>max</sub> зонісаміду зростає майже лінійно після прийому одноразової дози (у діапазоні доз 100–800 мг) і після багаторазового прийому (у діапазоні доз 100–400 мг 1 раз на добу). Збільшення цих значень при досліджені рівноважного стану трохи перевишує, виходячи з прийняття дози, можливо, у зв'язку з насичуванням зонісаміду з еритроцитами. Рівноважний стан досягається протягом 13 діб. Відбувається дещо більша кумуляція, ніж це очікувалось, порівняно з одноразовим прийомом препарату.

Співвідношення фармакодинамічної і фармакокінетики.

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 %). В основному метаболізм і незмінений зонісамід виводиться із сечою. Нирковий кліренс незміненного зонісаміду порівняно низький (блізько 3,5 мл/хв), близько 15–30 % прийнятої дози виводиться у незмінному виді.

Лінійність/нелінійність.

Експозиція зонісаміду зростає з часом як досягнення рівноважного стану, що настає приблизно через 8 тижнів. У пацієнтів з більшою масою тіла рівноважна концентрація зонісаміду в сироватці крові більш низька, але ці відмінності незначні. Вік (> 10 років) і статус прийому не впливає на концентрацію зонісаміду у пацієнтів з епіліпсією 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 ікі, хоча при цьому може сповільнюватися час досягнення C<sub>max</sub> у плазмі або сироватці крові.

Величина AUC і C<sub>max</sub> зонісаміду зростає майже лінійно після прийому одноразової дози (у діап

<b>BHIWADI</b>		<b>PACKING MATERIAL SPECIFICATION</b>	
PRODUCT NAME: <b>INSERT- ZORESAN CAPSULES UA</b>		COUNTRY: <b>UA (UKRAINE)</b>	
MATERIAL CODE: <b>4003314</b> A/W CODE: <b>30331467000902B</b>		DIMENSION: <b>OPEN SIZE: 280 X 693 MM</b>	
SPECIFICATIONS: <b>PAPER BIBLE</b>		BOOKLET SIZE: <b>40 X 50 MM/ GLUE PASTED</b>	
SUPERSEDED A/W CODE: <b>30331467000902A (OLD)</b>		COLORS:	
REASON FOR CHANGE A/W: <b>CHANGE IN TEXT AND SHELF LIFE</b>		<b>BLACK</b>	
<b>NOTE: OLD ARTWORK SHIFT IN OBSOLETE FOLDER. INSERT USE WITH NEW BLISTER AND NEW CARTON ONLY.</b>			

280 mm

693 mm

токсичність. Потенційний ризик для людей невідомий. Повідомляють про збільшення частки немовлят із низькою масою тіла при народженні, передчасно народжених або немовлят із недостатньою масою тіла для його гестаційного віку. Дани з реєстрів вагітних засвічили, що застосування зонісаміду призводило до зростання приблизно на 5–8 % частки дітей із низькою масою тіла, на 8–10 % — передчасно народжених і на 7–12 % — немовлят із недостатньою масою тіла щодо гестаційного віку (порівняно із даними тих жінок, які отримували монотерапію монотрицидом).

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 повідомлені про піонерські шкоди такого лікування для плода та отримувати мінімальну ефективну дозу препарату 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 лікарський засіб можна застосовувати тільки у випадках, які на думку лікаря, користь від прийому зонісаміду для матері переважає ризик припинення грудного годування для дитини. Під час прийому препарату годування грудю слід припинити. Через тривалий період напіввиведення зонісаміду грудне годування може бути відрівнено 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.

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

#### Способ застосування та доза.

Лікарський засіб 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 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 низких доз.

Таблиця 1.

Рекомендовані режими підвищення доз і величина підтримуючих доз для дорослих

Режим лікування	Фаза титування дози			Підтримуюча доза
	1–2-й тижні	3–4-й тижні	5–6-й тижні	
Монотерапія Дорослі з уперше діагностованою епілепсією	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)
	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 50 mg/добу (1 раз на добу)	2-ї тижні 100 mg/добу (2 прийоми)	3-5-ї тижні 360 mg/добу (2 прийоми)	300–500 mg/добу (в 1 або 2 прийоми).
Додаткова терапія - без лікарських засобів, що індукують ізофермент CYP3A4, або для пацієнтів із нирковою чи печінковою недостатністю	1–2-й тижні 50 mg/добу (2 прийоми)	3–4-й тижні 100 mg/добу (2 прийоми)	5–10-й тижні 360 mg/добу (2 прийоми)	300–500 mg/добу (в 1 або 2 прийоми). Деякі пацієнти можуть реагувати на більш низькі дози.

Відміна препарatu.

У разі необхідності припинення терапії зонісамідом препарат слід відмінити поступово. Зменшення дози на 100 mg щотижня необхідно проводити з одночасним коригуванням доз інших протиепілептических 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 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 низких доз.

Дітям, іншим батькам або осібам, які за ними наглядають, слід надати особливі вказівки щодо заходів запобігання тепловому удару (див. розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 2.

Рекомендовані режими підвищення доз і величина підтримуючих доз для дітей віком від 6 років.

Режим лікування	Фаза титування дози		Підтримуюча доза
	1-ї тижні	2–8-й тижні	
Додаткова терапія - з лікарськими засобами, що індукують ізофермент CYP3A4	1 mg/kg/добу (1 раз на добу)	360 mg/добу (1 раз на добу)	Пацієнти з масою тіла від 20 до 55 kg*: 6–8 mg/kg/добу (1 раз на добу)
	1 mg/kg/добу (1 раз на добу)	360 mg/добу (1 раз на добу)	300–500 mg/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 kg). Дозовий режим становить 6–8 mg/kg/добу до максимальної дози 500 mg/добу.

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

На завжди можливо точно дослігти розрахованої дози за допомогою дозування лікарського засобу Зоресан®. У таких випадках рекомендуються округлювати розраховану дозу до найближчої доступної дози препарату Зоресан® (25, 50 та 100 mg).

Відміна препарatu.

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

Таблиця 3.

Рекомендована схема зниження дози зонісаміду для 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 дні за один разний прийом.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

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

У пацієнтів із нирковою недостатністю лікарський кліренс зонісаміду одноразовими дозами зонісаміду позитивно корелює з кліренсом креатиніну.

Застосування зонісаміду для пацієнтів із підвищеною нирковою недостатністю не вивчено. Тому застосування лікарського засобу пацієнтам із важкою підвищеною нирковою недостатністю не рекомендується. Необхідно дотримуватися обережності при лікуванні зонісаміду з ліквиою підвищеною нирковою недостатністю — може потребуватися більш північні дози та індивідуальний підбір дози.

Діти.

Лікарський засіб слід застосовувати дітям віком від 6 років та з масою тіла більше 20 kg.

Передозування.

Симптоми.

Повідомляється про випадки випадкового та навмисного передозування у дорослих та дітей. У деяких випадках передозування було безсимптомним, особливо при наїганим промиванні шлунка та штучно викиданням.

В інших випадках передозування проводилось таким симптомами: сонливість, нудота, гастроїт, ністагм, міоклонус, кома, брадикардія, порушення функцій нирок, артеріальної гіпотензії та підвищення функції дихання.

Дуже висока концентрація зонісаміду в плазмі (100,1 мкг/мл) відзначалася приблизно через 31 годину після передозування зонісаміду та клоназепаму. У пацієнта з передозуванням цих препаратів розвинулася кома та дихальні проблеми.

Лікування.

Специфічний антидір для лікування передозування зонісаміду відсутній.

У разі встановлення факту передозування лікуванням слід послідовно:

— вимити ротову порожнину та залоги рота (для дітей з підвищеною нирковою недостатні