ЛП-№(007491)-(РГ-RU) от 31.10.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВИМПАТ®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Вимпат®

Международное непатентованное наименование: лакосамид

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит:

Действующее вещество: лакосамид 50 мг, 100 мг, 150 мг или 200 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (TYP102) 14,0 мг/28,0 мг/ 42,0 мг/56,0 мг, гипролоза низкозамещенная 12,5 мг/25,0 мг/37,5 мг/50,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая силифицированная* 31,3 мг/62,6 мг/93,9 мг/125,2 мг, кросповидон 10,0 мг/20,0 мг/30,0 мг/40,0 мг, магния стеарат 1,2 мг/2,4 мг/3,6 мг/4,8 мг, гипролоза 1,0 мг/2,0 мг/3,0 мг/4,0 мг.

Оболочка: опадрай II (цветной) 4,8 мг/9,6 мг/14,4 мг/19,2 мг.

*Целлюлоза микрокристаллическая силифицированная состоит на 98 % из целлюлозы микрокристаллической и на 2 % из кремния диоксида коллоидного безводного.

Количественный состав Опадрая II (цветного):

Компоненты Опадрая II (цветного)	85F20249 Пурпурный	85F38040 Желтый	85F27043 Золотистый	85F30675 Синий
Дозировка (цвет)	50 мг (розоватый)	100 мг (темно-желтый)	150 мг (бледно-оранжевый)	200 мг (голубой)
Поливиниловый спирт	40,00 %	40,00 %	40,00 %	40,00 %
Тальк	14,80 %	14,80 %	14,80 %	14,80 %
Макрогол 3350	20,20 %	20,20 %	20,20 %	20,20 %
Титана диоксид, Е 171	24,07 %	19,17 %	23,09 %	20,00 %
Краситель железа оксид желтый, Е172	—	5,83 %	1,39 %	—
Краситель железа оксид красный, Е172	0,22 %	—	0,42 %	—
Краситель железа оксид черный	0,02 %	—	0,10 %	—

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Краситель индигокармин FD&C Синий 2	0,69 %	—	5,00 %

Описание

Таблетки 50 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые матовой пленочной оболочкой розоватого цвета. На одной стороне таблетки выдавлена гравировка «50», а на другой «SP».

Таблетки 100 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые матовой пленочной оболочкой темно-желтого цвета. На одной стороне таблетки выдавлена гравировка «100», а на другой «SP».

Таблетки 150 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые матовой пленочной оболочкой бледно-оранжевого цвета. На одной стороне таблетки выдавлена гравировка «150», а на другой «SP».

Таблетки 200 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые матовой пленочной оболочкой голубого цвета. На одной стороне таблетки выдавлена гравировка «200», а на другой «SP».

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство, прочие противоэпилептические средства.

Код АТХ: N03AX18

Фармакологические свойства

Фармакодинамические свойства

Механизм действия

Активное вещество – лакосамид (R-2-ацетамидо-N-бензил-3-метоксипропионамид) является функционализированной аминокислотой.

Точный механизм противоэпилептического действия лакосамида не установлен. В электрофизиологических исследованиях *in vitro* лакосамид избирательно усиливает медленную инактивацию потенциалзависимых натриевых каналов, что ведет к стабилизации гипервозбудимых мембран нейронов.

Фармакодинамика

Лакосамид предотвращал развитие приступов на большом количестве моделей на животных парциальной и первично генерализованной эпилепсии, а также задерживал развитие повышенной судорожной готовности. В доклинических исследованиях лакосамид

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

в комбинации с леветирацетамом, карбамазепином, фенитоином, вальпроатами, ламотриджином, топираматом или габапентином демонстрировал синергическое или аддитивное противосудорожное действие.

Клиническая эффективность и безопасность (парциальные приступы)

Взрослые

Монотерапия

Эффективность лакосамида в качестве монотерапии была доказана в двойном слепом исследовании эффективности по сравнению с карбамазепином (контролируемого высвобождения), проводившемся в параллельных группах с участием 886 пациентов 16 лет или старше с ново- или ранее диагностированной эпилепсией. В исследовании принимали участие пациенты с неспровоцированными парциальными судорожными приступами с или без вторичной генерализации. Пациенты были рандомизированы в 2 группы в соотношении 1:1, получавшие, соответственно, карбамазепин и лакосамид (в лекарственной форме таблетки). Дозы подбирались в зависимости от ответа на терапию и находились в пределах 400 – 1200 мг/сут для карбамазепина и 200 – 600 мг для лакосамида. Продолжительность терапии составляла до 121 недели, в зависимости от ответа.

Ожидаемый 6-ти месячный период без приступов был достигнут у 89,8 % пациентов, получавших терапию лакосамидом, и 91,1 % в группе карбамазепина (использован метод анализа выживаемости Каплана-Мейера). Скорректированная абсолютная разница между группами была – 1,3 % (95 % доверительный интервал: -5,5; 2,8). Ожидаемый 12-ти месячный период без приступов по методу Каплана-Майера составлял 77,8 % для терапии лакосамидом и 82,7 % - для терапии карбамазепином (контролируемого высвобождения).

У пожилых пациентов (старше 65 лет, 62 пациента в группе лакосамида, 57 - карбамазепина) доля достигших 6-ти месячного периода без приступов была одинакова в обеих группах. Она также была сопоставима с наблюдаемой в остальной популяции. Среди пожилых пациентов в качестве поддерживающей дозы 200 мг/сут лакосамид получали 55 (88,7 %), 400 мг/сут – 6 (9,7 %), доза превышала 400 мг/сут у 1 пациента (1,6 %).

Переход на монотерапию

Эффективность и безопасность лакосамида при переходе на монотерапию была изучена в мультицентровом, двойном слепом рандомизированном исследовании с ретроспективным контролем. В данном исследовании 425 пациентов в возрасте от 16 до 70 лет с парциальными приступами, принимающие стабильные дозы одного или двух противоэпилептических препаратов были рандомизированы в 2 группы для перехода на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

монотерапию лакосамидом в соотношении 3:1, получавшие соответственно по 400 мг или 300 мг лакосамида в сутки. Стартовая доза составляла 200 мг в сутки (100 мг два раза в день). Поддерживающую дозу принимали как минимум в течение трех дней перед началом перехода на монотерапию. Процент пациентов, у которых были выполнены заранее установленные критерии выхода из исследования, сравнивали с данными исторического контроля. Исторический контроль был представлен результатами объединенного анализа контрольных групп из 8 исследований со сходным дизайном, которые использовали субтерапевтическую дозу противоэпилептического препарата. Было продемонстрировано статистическое превосходство лакосамида в дозе 400 мг в сутки перед историческим контролем, указывающее на достижение первичной конечной точки эффективности. Кроме того, было показано, что лакосамид в дозе 300 мг в сутки имеет преимущество перед историческим контролем. У пациентов, которые закончили титрацию и начали отмену противоэпилептических препаратов (284 и 99 соответственно), монотерапию поддерживали 71,5 % и 70,7 % пациентов соответственно в среднем в течение 71 дней. Профиль безопасности лакосамида при переходе на монотерапию был сопоставим с профилем безопасности, описанным в исследованиях применения лакосамида в качестве дополнительной терапии.

Дополнительная терапия

Эффективность лакосамида в дополнительной терапии в рекомендуемых дозах (200 мг/сут, 400 мг/сут) была доказана в 3 мультицентровых, рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях с 12-недельным поддерживающим периодом. Эффективность лакосамида в дополнительной терапии в дозе 600 мг/сут также была показана в ходе контролируемых исследований, хотя эффективность была сопоставима с дозой 400 мг/сут, но переносимость данной дозы (600 мг/сут) была хуже по причине побочных эффектов со стороны центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта. Поэтому, использование дозы 600 мг/сут не рекомендуется. Максимальная рекомендованная доза составляет 400 мг/сут. Эти исследования с участием 1308 пациентов, имеющих в анамнезе парциальные припадки на протяжении в среднем периода 23 лет, были разработаны для оценки эффективности и безопасности лакосамида при дополнительном назначении к 1-3 противоэпилептическим препаратам у пациентов с неконтролируемыми парциальными припадками с или без вторичной генерализации. Общая доля пациентов с 50 %-ным снижением частоты припадков в группах плацебо, лакосамида 200 мг/сут и лакосамида 400 мг/сут составила 23 %, 34 % и 40 % соответственно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Фармакокинетика и безопасность разовой насыщающей дозы инфузионного лакосамида определялась в многоцентровом открытом исследовании безопасности и переносимости быстрого начала терапии лакосамидом с использованием разовой внутривенной насыщающей дозы (200 мг), с последующим пероральном приемом препарата два раза в сутки (в дозировке, эквивалентной внутривенной дозе) в качестве дополнительной терапии у взрослых пациентов от 16 до 60 лет с парциальными приступами.

Дети и подростки

Клинические проявления парциальных судорожных приступов у детей в возрасте старше 4 лет были сопоставимы с таковыми у взрослых. Эффективность лакосамида у детей в возрасте 4 лет и старше была рассчитана по данным подростков и взрослых пациентов с парциальными приступами; таким образом, при подборе соответствующих для детей и подростков доз (см. раздел «Способ применения и дозы») и подтверждении безопасности (см. раздел «Побочное действие») для них ожидался аналогичный ответ на терапию лакосамидом. Эффективность, спрогнозированная методом экстраполяции (см. выше), была подтверждена результатами КИ.

Начальная доза составляла 2 мг/кг/сут у пациентов с массой тела менее 50 кг или 100 мг/сут у пациентов с массой тела 50 кг и более; суточную дозу делили на 2 приема. В течение периода титрования коррекцию доз лакосамида проводили поэтапно, увеличивая на 1 или 2 мг/кг/сут у пациентов с массой тела менее 50 кг или на 50 или 100 мг/сут у пациентов с массой тела 50 кг и более с интервалами в одну неделю для достижения целевой поддерживающей дозы.

Статистически и клинически значимое снижение частоты парциальных судорожных приступов наблюдалось в течение 28 дней от начала терапии до периода поддерживающего лечения при сравнении данных в группах лакосамида и плацебо. В целом, доля пациентов со снижением частоты парциальных судорожных приступов, как минимум, на 50 % за 28 дней от начала терапии до периода поддерживающего лечения составила 52,9 % в группе, получавшей лечение лакосамидом, по сравнению с 33,3 % - в группе плацебо.

Клиническая эффективность и безопасность (первично-генерализованные тонико-клонические приступы)

Эффективность лакосамида в качестве дополнительной терапии у пациентов в возрасте 4 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией, страдающих первично-генерализованными тонико-клоническими приступами (ПГТКП), была установлена в ходе 24-недельного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

многоцентрового исследования в параллельных группах. Исследование состояло из 12-недельного ретроспективного базового периода, 4-недельного проспективного базового периода и 24-недельного периода лечения (который включал 6-недельный период титрования дозы и 18-недельный период поддержания дозы). Пациенты, соответствующие критериям участия, получавшие стабильную дозу от 1 до 3 противоэпилептических препаратов, у которых возникло не менее 3 подтвержденных ПГТКП в течение 16-недельного объединенного базового периода, были рандомизированы 1 к 1 в группы, получающие лакосамид или плацебо (пациенты в полной выборке для анализа: лакосамид n = 118, плацебо n = 121; из них 8 пациентов в возрастной группе от 4 до 12 лет и 16 пациентов в возрастной группе от 12 до 18 лет получали лакосамид и 9 и 16 пациентов соответственно получали плацебо).

Пациентам постепенно подбирали дозу до целевой дозы поддерживающего периода 12 мг/кг/сут у пациентов с массой тела менее 30 кг, 8 мг/кг/сут у пациентов с массой тела от 30 до менее 50 кг или 400 мг/сут у пациентов с массой тела 50 кг и более.

Переменная эффективности Параметр	Плацебо N = 121	Лакосамид N = 118
Время до второго ПГТКП		
Среднее значение (дни)	77,0	-
95 % ДИ	49,0, 128,0	-
Лакосамид – плацебо		
Отношение рисков	0,540	
95 % ДИ	0,377, 0,774	
p-значение	< 0,001	
Отсутствие припадков		
Стратифицированная оценка Каплана-Мейера (%)	17,2	31,3
95 % ДИ	10,4, 24,0	22,8, 39,9
Лакосамид – плацебо	14,1	
95 % ДИ	3,2, 25,1	
p-значение	0,011	

Примечание: для группы лакосамида невозможно было вычислить среднее время до вторых ПГТКП с помощью методов Каплана-Мейера, потому что более чем у 50 % пациентов не возникали вторые ПГТКП в День 166.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Результаты в подгруппе пациентов детского возраста соответствовали результатам общей популяции по первичным, вторичным и другим конечным точкам эффективности.

Фармакокинетика

Абсорбция

Лакосамид быстро и полностью всасывается после приема внутрь. Биодоступность лакосамида в таблетках составляет примерно 100 %. После приема внутрь концентрация лакосамида в плазме быстро увеличивается, максимальная концентрация (C_{max}) достигается через 0,5-4 ч. Прием пищи не влияет на скорость и степень всасывания.

Распределение

Объем распределения составляет примерно 0,6 л/кг, степень связывания с белками плазмы – менее 15 %.

Биотрансформация

95% лакосамида выводится через почки в неизмененном виде (около 40 %) и в виде О-дезметилметаболита (менее 30 %). Полярная фракция (предположительно, производные серина) составляет примерно 20 % в моче и лишь в небольших количествах (0 – 2 %) обнаруживается в плазме крови. Другие метаболиты определяются в моче в количестве 0,5-2 %.

Данные *in vitro* показывают, что изоферменты CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 способны катализировать образование О-дезметилметаболита, однако действие основного изофермента не подтверждено *in vivo*. При сравнении фармакокинетики лакосамида в экстенсивных метаболизаторах (с функциональным изоферментом цитохрома CYP2C19) и медленных метаболизаторах (с недостатком функционального изофермента цитохрома CYP2C19) клинически значимой разницы выделения лакосамида отмечено не было. Кроме того, исследования по взаимодействию с омепразолом (ингибитором изофермента CYP2C19) показали отсутствие клинически значимых изменений концентрации лакосамида в плазме, что свидетельствует о низкой значимости этого пути.

Концентрация О-дезметиллакосамида в плазме составляет примерно 15 % от концентрации лакосамида. Этот метаболит не обладает фармакологической активностью.

Элиминация

Лакосамид выводится путем почечной экскреции и биотрансформации. После перорального приема и внутривенного введения лакосамида, помеченного радиоактивным

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

изотопом, около 95 % радиоактивности отмечалось в моче и менее 0,5 % в кале. Период полувыведения неизмененного лакосамида составляет примерно 13 ч. Фармакокинетические параметры пропорциональны дозе, постоянны во времени и характеризуются низкой индивидуальной вариабельностью. При применении два раза в день равновесная концентрация в плазме достигается в течение 3 дней. Кумуляция сопровождается увеличением концентрации в плазме примерно в 2 раза.
Равновесная концентрация при применении разовой насыщающей дозы 200 мг сравнима с таковой при пероральном приеме 100 мг два раза в сутки.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пол

Клинические исследования показывают, что пол не оказывает значимого влияния на концентрацию лакосамида в плазме крови.

Раса

Клинически значимые различия в фармакокинетике лакосамида у азиатской, негроидной и европеоидной рас отсутствуют.

Почечная недостаточность

Величина показателя «площадь под кривой соотношения концентрация-время» (AUC) увеличивается приблизительно до 30 % при легкой и умеренной почечной недостаточности и до 60 % при тяжелой и терминальной стадии почечной недостаточности, требующей гемодиализа, по сравнению со здоровыми пациентами, в то время как C_{max} не изменяется. Лакосамид эффективно удаляется из плазмы при гемодиализе. В течение 4 часов процедуры гемодиализа площадь под кривой «концентрация-время» снижается приблизительно на 50 %. Поэтому после процедуры гемодиализа рекомендуется принятие дополнительной дозы. У пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью выделение О-дезметилметаболита увеличивалось в несколько раз. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности при отсутствии гемодиализа уровни были увеличены и непрерывно возрастали в течение 24-часового наблюдения. До конца не изучено, может ли повышенное выделение метаболита у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности приводить к увеличению числа побочных эффектов, но было подтверждено, что фармакологической активностью О-дезметилметаболит не обладает.

Печеночная недостаточность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью наблюдались повышенные концентрации лакосамида в плазме крови (приблизительно 50 % больше $AUC_{норм}$). Одной из причин повышенной экспозиции было снижение функции почек у пациентов, принимавших участие в исследованиях. Снижение непочечного клиренса у пациентов из исследования оценивалось как увеличение AUC лакосамида на 20 %. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью фармакокинетика не изучалась.

Пожилые (старше 65 лет)

В исследованиях принимало участие 4 пациента обоих полов старше 75 лет. AUC было увеличено на около 30 % у мужчин и 50 % у женщин по сравнению с молодыми пациентами. Частично это объясняется сниженной массой тела, 26 % у мужчин и 23 % у женщин от нормальной массы тела. Также наблюдалось увеличенное выделение лакосамида. В исследованиях у пожилых больных почечный клиренс лакосамида был уменьшен незначительно.

Дети и подростки

Фармакокинетический профиль лакосамида у детей и подростков был определен с помощью популяционного фармакокинетического анализа с использованием результатов отдельных определений концентраций вещества в плазме, полученных в КИ у 414 детей с эпилепсией в возрасте от 6 месяцев до 17 лет. Лакосамид назначали в дозах от 2 до 17,8 мг/кг/сут два раза в день. Максимальная доза для детей с массой тела 50 кг и более составляла 600 мг/сут. Типичный плазменный клиренс был равен 1,04 л/ч, 1,32 л/ч и 1,86 л/ч у детей с массой тела 20 кг, 30 кг и 50 кг, соответственно. Для сравнения, плазменный клиренс у взрослых с массой тела 70 кг составлял 1,92 л/ч.

Популяционный фармакокинетический анализ с использованием фармакокинетических образцов при небольшом объёме выборки из исследования ПГТКП показал аналогичную экспозицию у пациентов с ПГТКП и у пациентов с парциальными приступами.

Показания к применению

В качестве монотерапии или дополнительной терапии парциальных судорожных приступов, сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией, у взрослых, подростков и детей 4 лет и старше с эпилепсией.

В качестве дополнительной терапии первично-генерализованных тонико-клонических приступов у взрослых, подростков и детей 4 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу или к любому из компонентов препарата.

Атриовентрикулярная блокада II или III степени.

Возраст до 4 лет.

С осторожностью

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин).

У пациентов с нарушением проводимости в анамнезе или тяжелыми заболеваниями сердца, такие как сердечная недостаточность и инфаркт миокарда в анамнезе.

Пожилые пациенты с повышенным риском заболеваний сердца.

В комбинации с препаратами, которые вызывают удлинение интервала PR.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины с детородным потенциалом

Врачам следует обсудить аспекты планирования семьи и контрацепции с женщинами детородного возраста, принимающими лакосамид (см. раздел «Беременность»).

При желании женщины забеременеть следует повторно тщательно оценить применение лакосамида.

Беременность

Общий риск, связанный с эпилепсией и противоэпилептическими лекарственными препаратами

В отношении всех противоэпилептических препаратов было показано, что частота врожденных пороков развития у детей женщин с эпилепсией, получающих такую терапию, в 2-3 раза выше по сравнению с общей популяцией (в последнем случае этот показатель составляет 3 %). У пациентов, получающих лечение, было отмечено увеличение частоты врожденных пороков развития у детей на фоне политерапии, однако степень влияния лечения и/или заболевания на увеличение этого риска до настоящего времени неизвестна. Кроме того, эффективное противоэпилептическое лечение прекращать не следует, поскольку ухудшение течения заболевания оказывает отрицательное влияние на мать и на плод.

Риск, связанный с применением лакосамида

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Клинических данных о применении лакосамида у беременных нет. В исследованиях на животных не было зарегистрировано тератогенных эффектов, однако при применении доз, токсичных для материнского организма, была отмечена эмбриотоксичность у кроликов и крыс. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Лакосамид не следует применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда польза для матери явно перевешивает возможный риск для плода. Если женщина планирует беременность, то необходимо тщательно взвесить целесообразность применения этого препарата. Для осуществления мониторинга последствий применения препарата Вимпат® у беременных женщин врачам рекомендуется регистрировать данных пациентов в Международном Регистре по противоэпилептическим препаратам и беременности (EURAP).

Период грудного вскармливания

Лакосамид экскретируется с грудным молоком.

Невозможно исключить риски для новорожденных и младенцев.

Во время лечения лакосамидом рекомендуется прекратить кормление грудью.

Фертильность

Не было отмечено побочных эффектов на фертильность или репродуктивность у крыс обоих полов в дозах, создающих концентрацию в плазме (AUC) приблизительно в 2 раза выше AUC в плазме человека при применении максимально рекомендуемой дозы для людей.

Способ применения и дозы

Внутрь. Суточную дозу делят на 2 приема – обычно утром и вечером, вне зависимости от приема пищи.

При пропуске дозы пациент должен быть проинструктирован о том, что пропущенную дозу следует принять как можно скорее, и затем со следующей дозы лакосамида возобновить обычный режим дозирования. Если пациент заметил опоздание не раньше, чем за 6 часов до приема следующей дозы, ему следует принять следующую дозу лакосамида согласно схеме приема. Двойную дозу принимать не следует.

Подростки и дети с массой тела 50 кг и более, а также взрослые

В следующей таблице приведены рекомендуемые дозы для подростков и детей с массой тела 50 кг и более, а также для взрослых.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	Монотерапия	Дополнительная терапия
Начальная доза Разовая насыщающая доза (если применимо)	100 мг/сут или 200 мг/сут	100 мг/сут
	200 мг	200 мг
Титрование (поэтапное увеличение дозы)	50 мг два раза в день (100 мг/сут) с интервалами в неделю	50 мг два раза в день (100 мг/сут) с интервалами в неделю
Максимальная рекомендуемая доза	до 600 мг/сут	до 400 мг/сут

Монотерапия (при лечении парциальных судорожных приступов)

Рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг два раза в день, которая должна быть увеличена до начальной терапевтической дозы 100 мг два раза в день по истечении 1-ой недели.

Лечение лакосамидом может быть также начато с дозы 100 мг два раза в день на основании оценки врача необходимого снижения судорожной активности по сравнению с риском побочных эффектов.

В зависимости от ответа и переносимости, поддерживающая доза может быть увеличена на 100 мг/сут (по 50 мг два раза в день) с интервалами в неделю, вплоть до максимальной суточной поддерживающей рекомендуемой дозы 600 мг/сут (по 300 мг два раза в день).

Если при достижении дозировки свыше 400 мг/сут у пациента сохраняется необходимость в приеме дополнительных противоэпилептических препаратов, необходимо следовать режиму дозирования, предусмотренному для дополнительной терапии (см. ниже).

Дополнительная терапия (при лечении парциальных судорожных или первично-генерализованных тонико-клонических приступов)

Рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг два раза в день, которая должна быть увеличена до начальной терапевтической дозы 100 мг два раза в день по истечении 1-ой недели.

В зависимости от ответа и переносимости, доза может быть увеличена на 100 мг/сут (по 50 мг два раза в день) с интервалами в неделю, вплоть до максимальной суточной поддерживающей рекомендуемой дозы 400 мг/сут (200 мг два раза в день).

Начало лечения лакосамидом с насыщающей дозы (начальная монотерапия или переход на монотерапию при лечении парциальных судорожных приступов или дополнительная терапия при лечении первично-генерализованных тонико-клонических судорог)

Лечение лакосамидом, как монотерапия так и дополнительная терапия, может быть, также, начато с разовой насыщающей дозы 200 мг, с последующим назначением 100 мг два раза в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

день (200 мг/сут) поддерживающего режима дозирования спустя приблизительно 12 час после применения насыщающей дозы. Последующая корректировка дозы должна проводиться в соответствии с индивидуальным ответом и переносимостью, как описано выше. Насыщающая доза может применяться у пациентов в ситуациях, когда врач определяет, что быстрое достижение равновесной концентрации в плазме и терапевтический эффект могут быть обеспечены. Это должно применяться под медицинским контролем, учитывая повышенную вероятность развития тяжелой сердечной аритмии и увеличение числа нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы (см.раздел Побочное действие). Назначение насыщающей дозы не изучалось при острых состояниях, таких как эпилептический статус.

Прекращение терапии

В соответствии с текущей клинической практикой, в случае если лакосамид должен быть отменен, отмену рекомендуется проводить постепенно, снижая дозу на 200 мг в неделю.

В случаях развития тяжелой сердечной аритмии необходимо провести анализ польза/риск и, при необходимости, прекратить прием лакосамида.

Применение у особых групп пациентов

Применение у пожилых людей (старше 65 лет)

Пожилым людям снижение дозы не требуется. У пожилых людей необходимо учитывать возможность возрастного снижения почечного клиренса и, как следствие, повышения концентрации лакосамида в плазме крови. Данные о применении лакосамида у пожилых пациентов с эпилепсией, особенно в дозировке более 400 мг/сут, ограничены (см. разделы Клиническая эффективность и безопасность, Особые указания, Побочное действие).

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

Взрослым пациентам и детям с легким и умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина > 30 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Детям с массой тела 50 кг и более, а также взрослым пациентам с легким и умеренным нарушением функции почек возможно назначение насыщающей дозы 200 мг, но дальнейшее титрование дозы (> 200 мг/сут) должно проводиться с осторожностью. У детей с массой тела 50 кг и более и взрослых пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) и пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности рекомендованная максимальная доза составляет 250 мг/сут. У этих пациентов титрование дозы должно проводиться с осторожностью. Если показано назначение насыщающей дозы, начальная

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

доза составляет 100 мг с последующим назначением 50 мг два раза в день в течение первой недели. У детей с массой тела менее 50 кг и тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) или терминальной стадией почечной недостаточности рекомендуется снижение максимальной дозы на 25 %.

Всем пациентам, находящимся на гемодиализе, рекомендуется дополнительно назначить до 50 % разовой дозы сразу после окончания процедуры. Лечение пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности следует проводить с осторожностью, так как клинический опыт применения препарата у таких пациентов небольшой, и возможно накопление метаболита с неуточненной фармакологической активностью.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

У взрослых пациентов и детей с массой тела 50 кг и более с легким и умеренным нарушением функции печени максимальная доза составляет 300 мг/сут.

Титровать дозу таким пациентам следует с осторожностью, учитывая, что нарушению функции печени часто сопутствует нарушение функции почек. Подросткам и взрослым с массой тела 50 кг и более возможно назначение насыщающей дозы 200 мг, но дальнейшее титрование дозы (> 200 мг/сут) рекомендуется проводить с осторожностью. На основании данных взрослых пациентов, у подростков и детей с легким и умеренным нарушением функции печени с массой тела менее 50 кг необходимо снижение максимальной дозы на 25 %.

Фармакокинетика лакосамида у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалась (см. раздел «Фармакокинетика»).

Лакосамид следует назначать взрослым пациентам, а также подросткам и детям с тяжелой печеночной недостаточностью только тогда, когда ожидаемая терапевтическая польза препарата превышает вероятные риски при его приеме. Может потребоваться корректировка дозы с учетом активности заболевания и появления потенциальных побочных эффектов у пациента.

Применение у детей

Врач должен назначить наиболее подходящую лекарственную форму и дозировку в зависимости от массы тела пациента и рекомендуемой дозы.

Подростки и дети с массой тела 50 кг и более

У подростков и детей с массой тела 50 кг и более применяется такой же режим дозирования, как у взрослых пациентов (см. выше).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Дети (старше 4 лет) и подростки с массой тела менее 50 кг

Доза определяется на основании массы тела. Поэтому рекомендуется начинать лечение с раствора для приема внутрь, а затем переходить на таблетки (по желанию).

Монотерапия (при лечении парциальных судорожных приступов)

Рекомендуемая начальная доза составляет 2 мг/кг/сут, которая должна быть увеличена до начальной терапевтической дозы 4 мг/кг/сут по истечении первой недели.

В зависимости от ответа и переносимости лечения, поддерживающая доза может быть увеличена еще на 2 мг/кг/сут с интервалами в неделю. Дозу следует повышать постепенно до получения оптимального ответа. У детей с массой тела менее 40 кг максимальная рекомендованная доза составляет 12 мг/кг/сут. У детей с массой тела от 40 кг до менее 50 кг максимальная рекомендованная доза составляет 10 мг/кг/сут.

В следующей таблице приведены рекомендуемые дозы при проведении монотерапии у детей и подростков с массой тела менее 50 кг.

Начальная доза	2 мг/кг/сут
Разовая насыщающая доза	Не рекомендуется
Титрование (поэтапное повышение дозы)	2 мг/кг/сут с интервалами в неделю
Максимальная рекомендуемая доза у пациентов с массой тела менее 40 кг	до 12 мг/кг/сут
Максимальная рекомендуемая доза у пациентов с массой тела от 40 кг до менее 50 кг	до 10 мг/кг/сут

Дополнительная терапия (при лечении парциальных судорожных или первично-генерализованных тонико-клонических приступов)

Рекомендуемая начальная доза составляет 2 мг/кг/сут, с последующим увеличением до начальной терапевтической дозы 4 мг/кг/сут по истечении первой недели.

В зависимости от ответа и переносимости лечения, поддерживающая доза может быть увеличена еще на 2 мг/кг/сут с интервалами в неделю. Дозу следует повышать постепенно до получения оптимального ответа. У детей с массой тела менее 20 кг вследствие более высокого клиренса по сравнению со взрослыми пациентами, максимальная рекомендованная доза составляет до 12 мг/кг/сут. У детей с массой тела от 20 кг до менее 30 кг, максимальная рекомендованная доза составляет 10 мг/кг/сут, а у детей с массой тела от 30 кг до менее 50 кг максимальная рекомендованная доза составляет 8 мг/кг/сут, хотя в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

открытых исследованиях (см. разделы «Фармакокинетика» и «Побочное действие») доза в пределах 12 мг/кг/сут была назначена только небольшому числу детей.

В следующей таблице приведены рекомендуемые дозы при проведении дополнительной терапии у детей и подростков с массой тела менее 50 кг.

Начальная доза	2 мг/кг/сут
Разовая насыщающая доза	Не рекомендуется
Титрование (поэтапное повышение дозы)	2 мг/кг/сут с интервалами в неделю
Максимальная рекомендуемая доза у пациентов с массой тела менее 20 кг	до 12 мг/кг/сут
Максимальная рекомендуемая доза у пациентов с массой тела от 20 кг до менее 30 кг	до 10 мг/кг/сут
Максимальная рекомендуемая доза у пациентов с массой тела от 30 кг до менее 50 кг	до 8 мг/кг/сут

Насыщающая доза

Назначение насыщающей дозы у детей не изучали. Применение насыщающей дозы не рекомендуется у подростков и детей с массой тела менее 50 кг.

Применение у детей в возрасте до 4 лет

Безопасность и эффективность лакосамида у детей в возрасте до 4 лет не изучали. Данные отсутствуют.

Побочное действие

Краткое описание профиля безопасности

Основываясь на анализе объединенных плацебо-контролируемых клинических исследований дополнительной терапии, включавших 1308 пациентов с парциальными судорожными приступами, 61,9 % рандомизированных в группу лакосамида и 35,2 % пациентов рандомизированных в группу плацебо, сообщали, по крайне мере, об 1 побочной реакции. Наиболее частыми побочными реакциями (≥ 10 %) при приеме лакосамида были головокружение, головная боль, тошнота и диплопия. Как правило, они были легкими или умеренно выраженными. Выраженность некоторых побочных реакций зависела от дозы и уменьшалась после ее снижения. Частота и тяжесть побочных реакций со стороны центральной нервной системы (ЦНС) и желудочно-кишечного тракта обычно уменьшалась со временем.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Во всех контролируемых клинических исследованиях, частота прекращения терапии из-за побочных реакций составила 12,2 % для пациентов, рандомизированных в группу лакосамида и 1,6 % для пациентов, рандомизированных в группу плацебо. Самой частой нежелательной реакцией, приводящей к отмене терапии лакосамидом, было головокружение. Процент побочных реакций со стороны центральной нервной системы, таких как головокружение, может быть выше после применения насыщающей дозы.

На основе анализа данных клинического исследования эффективности монотерапии лакосамидом по сравнению с карбамазепином (контролируемого высвобождения), наиболее частыми побочными реакциями (≥ 10 %) при приеме лакосамида были головная боль и головокружение. Частота отмены терапии из-за побочных реакций составила 10,6 % для пациентов, принимавших лакосамид, и 15,6 % для пациентов, принимавших карбамазепин (контролируемого высвобождения).

Профиль безопасности лакосамида, зарегистрированный в исследовании у пациентов в возрасте 4 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами (ПГТКП), соответствовал профилю безопасности, полученному в объединенных плацебо-контролируемых клинических исследованиях при парциальных приступах. Дополнительными нежелательными реакциями, зарегистрированными у пациентов с ПГТКП, были миоклоническая эпилепсия (2,5 % в группе лакосамида и 0 % в группе плацебо) и нарушение координации движений (3,3 % в группе лакосамида и 0 % в группе плацебо). Наиболее частыми нежелательными реакциями были головокружение и сонливость. Наиболее распространенными нежелательными реакциями, обуславливающими прекращение терапии лакосамидом, были головокружение и суицидальные мысли. Процент пациентов, прервавших терапию вследствие возникновения нежелательных реакций, составил 9,1 % в группе лакосамида и 4,1 % в группе плацебо.

Таблица, данные о нежелательных реакциях

В таблице приведены нежелательные реакции, отмеченные в ходе клинических исследований и в пострегистрационной практике, с указанием их частоты. Частота распределена в соответствии со следующими категориями: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), частота неизвестна (не может быть установлена на основании имеющихся данных). Внутри каждой категории нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Органы, системы	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота не известна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				Агранулоцитоз[1]
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность[1]	Реакции гиперчувствительности с поражением различных органов и систем (включая лекарственную реакцию с эозинофилией и системными проявлениями, (DRESS-синдром))[1,2]
Психические расстройства		Депрессия, спутанность сознания, бессонница[1]	Агрессия[1], возбуждение[1], эйфория[1], психические расстройства[1], суицидальные попытки[1], суицидальные мысли[1], галлюцинации[1]	
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль	Миоклонические судороги[3], нарушение координации движений, нарушение равновесия, нарушение памяти, когнитивные нарушения, сонливость, тремор, нистагм, гипестезия, дизартрия, нарушение	Обморок[2], нарушение координации движений, дискинезия	Судороги

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

		внимания, парестезии		
Нарушения со стороны органа зрения	Диплопия	Нечеткость зрения		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Вертиго, шум в ушах		
Нарушения со стороны сердца			Атриовентрикулярная блокада[1,2], брадикардия[1,2], фибрилляция предсердий[1,2], трепетание предсердий[1,2]	Вентрикулярная тахиаритмия[1]
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота	Рвота, запор, метеоризм, диспепсия, сухость во рту, диарея		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Изменение печеночных проб[2] Повышение уровня печеночных ферментов (> 2 раза относительно верхней границы нормы) [1]	
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		Зуд, Сыпь[1]	Ангионевротический отек (отек Квинке)[1], крапивница[1]	Синдром Стивенса – Джонсона[1], токсический эпидермальный некролиз[1]
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Мышечный спазм		
Общие нарушения и		Нарушение походки,		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

реакции в месте введения		астения, утомляемость, раздражительность, ощущение опьянения		
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		Падения, повреждения кожи, ушибы		

1- побочные реакции, выявленные в пострегистрационной практике

2- см. раздел Описание отдельных нежелательных реакций

3 - Сообщалось в исследованиях ПГТКП

Описание отдельных нежелательных реакций

Применение лакосамида связано с дозозависимым удлинением интервала PR. Могут наблюдаться нежелательные реакции, связанные с удлинением интервала PR (например, атриовентрикулярная блокада, обморок, брадикардия).

В клинических исследованиях дополнительной терапии у пациентов с эпилепсией процент эпизодов атриовентрикулярной блокады I степени был невысок - 0,7 %, 0 %, 0,5 % и 0 % при применении лакосамида в дозировке 200 мг, 400 мг, 600 мг и плацебо соответственно. Атриовентрикулярной блокады II степени и выше в данных исследованиях отмечено не было. Тем не менее, в пострегистрационной практике сообщалось о случаях появления атриовентрикулярной блокады II и III степени при лечении лакосамидом. В сравнительном клиническом исследовании монотерапии лакосамидом в сравнении с карбамазепином (контролируемого высвобождения) увеличение интервала PR было сопоставимо для обоих препаратов.

Обморок в клинических исследованиях дополнительной терапии лакосамидом встречался нечасто, и процент случившихся эпизодов не отличался в группах больных эпилепсией, получавших лакосамид (n = 944) (0,1 %) и получавших плацебо (0,3 %). В клинических исследованиях эффективности монотерапии лакосамидом по сравнению с карбамазепином (контролируемого высвобождения), обмороки наблюдались у 7 из 444 (1,6 %) пациентов, получавших лакосамид, и у 1 из 442 (0,2 %), пациентов, получавших карбамазепин (контролируемого высвобождения).

Фибрилляция и трепетание предсердий не были отмечены в краткосрочных клинических исследованиях, однако оба явления были отмечены в открытых исследованиях по эпилепсии, а также в пострегистрационной практике.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Отклонения лабораторных показателей

В контролируемых исследованиях наблюдалось изменение печеночных проб отмечались в плацебо- контролируемых исследованиях лакосамида у взрослых пациентов с парциальными судорожными приступами при применении у них от 1 до 3 противоэпилептических препаратов одновременно. Повышение АЛТ в 3 раза и более наблюдалось у 0,7 % (7 из 935) пациентов, принимавших Вимпат®, и у 0 % (0 из 356), принимавших плацебо.

Реакции гиперчувствительности с поражением различных органов и систем

Были отмечены реакции гиперчувствительности с поражение различных органов и систем (также известные как лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями, DRESS-синдром) у пациентов, получавших некоторые противоэпилептические препараты. Данные реакции различны в проявлении, но чаще всего проявляются в виде жара и сыпи и могут затрагивать другие системы. Если есть подозрение на реакцию гиперчувствительности с поражением различных органов и систем, то прием лакосамида следует прекратить.

Дети и подростки

Профиль безопасности лакосамида в плацебо-контролируемых (см. подробную информацию об исследовании в разделе «*Фармакодинамика. Клиническая эффективность и безопасность*») и открытых КИ (n = 408) при проведении дополнительной терапии у детей с парциальными приступами в возрасте старше 4 лет соответствовал таковому у взрослых, хотя частота некоторых нежелательных реакций (сонливость, рвота и судороги) была увеличена. У детей и подростков появились также дополнительные нежелательные реакции (назофарингит, лихорадка, фарингит, снижение аппетита, вялость и нарушение поведения): назофарингит (15,7 %), рвота (14,7 %), сонливость (14,0 %), головокружение (13,5 %), лихорадка (13,0 %), судороги (7,8 %), снижение аппетита (5,9 %), фарингит (4,7 %), вялость (2,7 %) и нарушение поведения (1,7 %). В общей сложности у 67,8 % пациентов, получивших по результатам рандомизации лакосамид, и у 58,1 % пациентов, получивших плацебо, сообщалось, как минимум, об одной нежелательной реакции.

Пожилые пациенты

В сравнительном исследовании монотерапии лакосамидом и карбамазепином (контролируемого высвобождения) типы нежелательных реакций у пожилых пациентов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

(старше 65 лет) были одинаковыми с наблюдаемыми у пациентов моложе 65 лет. Однако, у пожилых пациентов, в сравнении с более молодыми взрослыми, наблюдалась более высокая частота (различие ≥ 5 %) для следующих нежелательных реакций: падение, диарея и тремор. Наиболее частой нежелательной реакцией со стороны сердечно-сосудистой системы у пожилых пациентов, в сравнении с более молодыми, была атриовентрикулярная блокада I степени. Она наблюдалась при терапии лакосамидом у 4,8 % (3 из 62) пожилых пациентов, в сравнении с 1,6 % (6 из 382) у более молодых взрослых пациентов, для карбамазепина (контролируемого высвобождения) соответствующие значения составляли 5,3 % (3 из 57) у пожилых пациентов и 1,3 % (5 из 385) у более молодых взрослых пациентов. Частота нежелательных явлений, наблюдавшихся у пожилых пациентов при терапии лакосамидом, составляла 21,0 % (13 из 62), в сравнении с 9,2 % (35 из 382) у более молодых взрослых пациентов. Эти различия между пожилыми и более молодыми взрослыми пациентами были аналогичны тем, которые наблюдались в группе препарата сравнения.

Передозировка

Симптомы

Симптомы, возникающие после случайной или преднамеренной передозировки лакосамида, были преимущественно обусловлены поражением ЦНС и желудочно-кишечного тракта.

- Виды нежелательных реакций у пациентов, принимавших дозы от 400 мг и до 800 мг и принимавших рекомендованные дозы лакосамида, клинически не отличались.
- К реакциям, отмеченным после приема свыше 800 мг, относились головокружение, тошнота, рвота, эпилептические приступы (генерализованные тонико-клонические судороги, эпилептический статус). Также отмечались нарушения сердечной проводимости, шок и кома. Сообщается о летальных исходах у пациентов после острой передозировки несколькими граммами лакосамида.

Лечение

Антидота лакосамида не существует. Лечение передозировки симптоматическое. При необходимости возможно использование гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лакосамид следует применять осторожно в сочетании с препаратами, вызывающими удлинение интервала PR (включая лекарственные средства – блокаторы натриевых каналов) и антиаритмическими препаратами I класса. Однако в подгрупповом анализе

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

клинических исследований не было отмечено дополнительного удлинения интервала PR у больных, которые одновременно принимали лакосамид в комбинации с карбамазепином или ламотриджином.

Данные in vitro

Результаты исследований свидетельствуют о низкой вероятности взаимодействия лакосамида с другими препаратами.

Исследования метаболизма *in vitro* показывают, что лакосамид не индуцирует изоферменты CYP1A2, 2B6 и 2C9. В концентрациях, которые определялись в крови во время клинических исследований, лакосамид не ингибировал изоферменты CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 и 2E1. Исследования *in vitro* свидетельствуют, что лакосамид не транспортируется P-гликопротеином в кишечнике. Данные *in vitro* показывают, что изоферменты CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 способны катализировать образование O-дезметилметаболита.

Данные in vivo

Клинические данные свидетельствуют, что лакосамид не ингибирует и не индуцирует изоферменты CYP2C19 и 3A4 до клинически значимого уровня.

Лакосамид не оказывает действия на площадь под кривой (AUC) мидазолама (метаболизирующегося через изофермент CYP3A4, при дозировке лакосамида 200 мг два раза в день), но при этом C_{max} мидазолама была слегка увеличена (30 %). Лакосамид не влияет на фармакокинетику омепразола (метаболизирующегося через изоферменты CYP2C19 и 3A4, при дозировке лакосамида 300 мг два раза в день).

Омепразол - ингибитор изофермента CYP2C19 (40 мг 4 раза в день) не увеличивал клинически значимо экспозицию лакосамида. Таким образом, маловероятно, что умеренные ингибиторы изофермента CYP2C19 могут оказывать влияние на системную экспозицию лакосамида до клинически значимого уровня.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазол) и изофермента CYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, ритонавир, кларитромицин), которое может привести к увеличению системной экспозиции лакосамида. Данные взаимодействия не установлены *in vivo*, но возможны на основании данных *in vitro*.

Мощные индукторы микросомальных ферментов печени, такие как рифампицин или зверобой продырявленный (Hypericum perforatum), могут вызывать умеренное снижение системной концентрации лакосамида. В связи с этим при назначении или отмене подобных препаратов следует соблюдать осторожность.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Противоэпилептические препараты

В исследованиях по взаимодействию лакосамид не оказывал существенного влияния на концентрацию карбамазепина и вальпроевой кислоты в плазме крови. Карбамазепин и вальпроевая кислота не оказывали влияния на концентрацию лакосамида в плазме.

На основании популяционного фармакокинетического анализа сделан вывод, что сопутствующая терапия противоэпилептическими средствами, индуцирующими микросомальные ферменты печени (карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом в различных дозах), снижала общую системную экспозицию лакосамида на 25 % у взрослых пациентов и на 17 % - у детей и подростков.

Пероральные контрацептивы

Не выявлено признаков значимого взаимодействия между лакосамидом и пероральными контрацептивами: этинилэстрадиолом и левоноргестрелом. Лакосамид не оказывает влияние на концентрацию прогестерона.

Прочие взаимодействия

Лакосамид не влияет на фармакокинетику дигоксина. Клинически значимого взаимодействия лакосамида и метформина не выявлено.

Данных о взаимодействии лакосамида с алкоголем нет.

Степень связывания лакосамида с белками плазмы крови составляет менее 15 %. В связи с этим клинически значимое взаимодействие с другими препаратами, связывающимися с белками плазмы, маловероятно.

При одновременном применении с варфарином лакосамид не оказывает клинически значимого влияния на фармакодинамику и фармакокинетику варфарина.

Особые указания

Суицидальные мысли и поведение

У пациентов, получавших противоэпилептические препараты по нескольким показаниям, были отмечены суицидальные мысли и поведение. Мета-анализ рандомизированных плацебо контролируемых клинических исследований противоэпилептических препаратов свидетельствует о небольшом увеличении риска возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения. Механизм повышения риска не ясен, существующие данные не позволяют отрицать существование такого риска при приеме лакосамида. Таким образом, у пациентов следует проводить мониторинг признаков суицидальных мыслей и поведения,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

а также рассматривать вопрос соответствующего лечения. Пациенты и лица, ухаживающие за пациентами, должны быть предупреждены о существующем риске и необходимости консультации у специалиста в случае появления суицидального поведения.

Сердечный ритм и проводимость

В клинических исследованиях лакосамида описано дозозависимое увеличение интервала PR. Лакосамид следует использовать с осторожностью у пациентов проаритмическими состояниями, такими как известные проблемы сердечной проводимости, или тяжелыми заболеваниями сердца (например, ишемия / инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, структурные заболевания сердца или сердечные натриевые каналопатии) или у пациентов, получающих лекарственные средства, влияющие на сердечную проводимость, включая антиаритмические средства и противоэпилептические лекарственные средства из группы блокаторов натриевых каналов, а также у пожилых пациентов.

Таким пациентам следует провести ЭКГ перед увеличением дозы лакосамида выше 400 мг/сут, а также после достижения стабильной концентрации.

В плацебо-контролируемых исследованиях лакосамида у пациентов с эпилепсией не было отмечено фибрилляции или трепетания предсердий, однако оба явления были выявлены у пациентов с эпилепсией в открытых клинических исследованиях, а также при анализе пострегистрационного применения препарата.

В пострегистрационной практике наблюдались случаи атриовентрикулярной блокады (включая атриовентрикулярные блокады 2-ой степени). У пациентов с проаритмическими состояниями наблюдалась вентрикулярная тахиаритмия. В редких случаях данные явления приводили к асистолии, остановке сердца и смерти у пациентов с основными проаритмическими состояниями.

Необходимо информировать пациентов о симптомах сердечной аритмии (например о редком, учащенном или нерегулярном пульсе, учащенном сердцебиении, прерывистом дыхании, головокружении, обмороках), В случае их появления необходимо обратиться к врачу.

Головокружение

Лечение лакосамидом может сопровождаться головокружением, потенциально приводящим к увеличению риска получения травм или падений. В связи с этим, пациентам следует соблюдать осторожность до тех пор, пока не выяснится, какие потенциальные нежелательные реакции у них могут развиться.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Возможное возникновение или обострение миоклонических приступов

Сообщалось о возникновении или обострении миоклонических приступов как у взрослых, так и у детей с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами, в частности, при титровании. У пациентов с двумя и более типами припадков наблюдаемое улучшение относительно контроля над одним типом приступов следует сопоставлять с любым наблюдаемым ухудшением в отношении другого типа приступов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Степень влияния лакосамида на способность управлять транспортными средствами или механизмами варьируется от незначительной до средней. Лечение лакосамидом может сопровождаться развитием головокружения или нечеткостью зрения. Пациентам не рекомендуется управлять транспортными средствами и заниматься другими видами деятельности, требующими концентрации внимания.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг, 100 мг, 150 мг или 200 мг.

По 14 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ – алюминиевой фольги.

По 1 или 4 блистера в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 ˚С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не использовать препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ЮСБ Фарма СА,

Аллея де ла Решерш 60, Б-1070 Брюссель, Бельгия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Производитель

Эйсика Фармасьютикалз ГмбХ

Галилейштрассе 6, 08056 Цвиккау, Германия.

Выпускающий контроль качества

Эйсика Фармасьютикалз ГмбХ

Альфред-Нобель-Штрассе 10

40789 Монхайм на Рейне, Германия.

Вопросы и претензии потребителей направлять по адресу:

123100 г. Москва, 1-ый Красногвардейский проезд, стр.15,

Бизнес-центр «Меркурий-Сити»

Тел. (495) 644-33-22, факс: (495) 644-33-29