

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Иновелон® (Inovelon®)

Регистрационный номер: ЛП-002841

Торговое наименование: Иновелон®

Международное непатентованное наименование: руфинамид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, дозировкой 100/200/400 мг, содержит:

Действующее вещество: руфинамид – 100,0/200,0/400,0 мг.

Вспомогательные вещества: натрия лаурилсульфат; крахмал кукурузный; гипромеллоза; лактозы моногидрат (20,0/40,0/80,0 мг); целлюлоза микрокристаллическая; кроскармеллоза натрия; кремния диоксид коллоидный; магния стеарат.

Оболочка пленочная: опадрай 00F44042 (гипромеллоза, макрогол-8000, титана диоксид, тальк, краситель железа оксид красный).

Описание:

Дозировка 100 мг: бледно-розовые овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой с рисками на обеих сторонах и гравировкой «С 261» на одной стороне.

Дозировка 200 мг: бледно-розовые овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой с рисками на обеих сторонах и гравировкой «С 262» на одной стороне.

Дозировка 400 мг: бледно-розовые овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой с рисками на обеих сторонах и гравировкой «С 263» на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство, производное карбоксамида.

Код АТХ: N03AF03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Руфинамид модулирует активность натриевых каналов, пролонгируя их неактивное состояние. Руфинамид активен в различных животных моделях эпилепсии.

Клинический опыт

Препарат Иновелон[®] применялся в ходе двойного-слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования у 139 пациентов с адекватно не контролируемые эпилептическими приступами, ассоциированными с синдромом Леннокса-Гасто (включая атипичные абсансы и дроп-атаки). Клинически значимое улучшение наблюдалось по всем трем первичным критериям эффективности: снижение общей частоты приступов за 28 дней, снижение частоты тонико-клонических приступов и снижение тяжести приступов по Глобальной оценке.

Кроме того, Иновелон[®] применялся в многоцентровом открытом исследовании безопасности и влияния руфинамида на когнитивное развитие в сравнении с другим противоэпилептическим препаратом (ПЭП) по выбору исследователя при добавлении к существующему режиму от 1 до 3 ПЭП у детей (в возрасте от 1 до 4 лет) с адекватно неконтролируемым синдромом Леннокса-Гасто. Профиль безопасности препарата был аналогичен профилю безопасности у пациентов в возрасте старше 4 лет, подростков и взрослых. Кроме того, поведение и речевое развитие пациентов, получавших руфинамид, было сравнимо с таковыми у пациентов, получавших другие ПЭП.

Популяционное фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование продемонстрировало, что уменьшение общей частоты приступов, а также частоты тонико-атонических приступов, улучшение глобальной оценки тяжести приступов и повышение вероятности снижения частоты приступов зависело от концентрации руфинамида в плазме крови.

Фармакокинетика

Всасывание

Максимальные концентрации руфинамида в плазме крови достигались примерно через 6 часов после его приема. У здоровых добровольцев и пациентов с эпилепсией как натощак, так и после приема пищи, максимальная концентрация руфинамида в плазме крови ($C_{\max}$) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) повышались непропорционально увеличению дозы, вероятно, вследствие дозолимитирующей абсорбции. После однократного приема препарата пища повышает биодоступность (AUC) руфинамида примерно на 34 %, а $C_{\max}$ – на 56 %.

Распределение

Связывание руфинамида с белками сыворотки крови *in vitro* составляло 34 %. При этом примерно 80 % руфинамида связывалось альбумином. Это указывает на минимальный риск лекарственных взаимодействий путем вытеснения из связи с белками при применении с другими препаратами. Руфинамид в равной степени распределялся в плазме крови и эритроцитах.

Биотрансформация

Руфинамид практически полностью метаболизируется в организме. Основным путем метаболизма является гидролиз карбоксиламидной группы до фармакологически неактивного кислотного производного CGP 47292. Изоферменты цитохрома P450 вовлечены в метаболизм руфинамида в незначительной степени. Нельзя полностью исключить формирование небольших количеств конъюгатов с глутатионом.

Способность действовать *in-vitro* как конкурентный или основанный на сложном механизме действия ингибитор следующих изоферментов цитохрома P450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 или CYP4A9/11-2, была выражена у руфинамида незначительно или отсутствовала вовсе.

Выведение

Период полувыведения из плазмы крови составляет примерно 6-10 часов у здоровых добровольцев и пациентов с эпилепсией. При приеме 2 раза в сутки с 12-часовым интервалом руфинамид кумулируется до концентрации, которая прогнозируется его периодом полувыведения, демонстрируя независимость фармакокинетики от времени (т.е. аутоиндукция метаболизма отсутствует).

Радиоизотопные исследования на трех здоровых добровольцах показали, что руфинамид был основным радиоактивным компонентом в плазме крови (80 %), а содержание метаболита CGP 47292 составило 15 %. Почечная экскреция была основным путем выведения активного вещества (примерно 84,7 % от принятой дозы препарата).

Линейность/Нелинейность

Биодоступность руфинамида зависит от дозы. По мере увеличения дозы препарата его биодоступность снижается.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Влияние пола

Для оценки влияния пола на параметры фармакокинетики руфинамида использовалось популяционное фармакокинетическое моделирование. Результаты этой оценки показали, что пол не оказывает клинически значимого влияния на параметры фармакокинетики руфинамида.

Пациенты с почечной недостаточностью

Параметры фармакокинетики руфинамида в однократной дозе 400 мг не менялись у пациентов с хронической и тяжелой почечной недостаточностью по сравнению с параметрами у здоровых добровольцев. Однако концентрации руфинамида в плазме крови снижались примерно на 30 % при проведении сеанса гемодиализа после приема руфинамида. Таким образом, гемодиализ можно использовать при передозировке препарата (см. разделы «Способ применения и дозы» «Передозировка»).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Исследования руфинамида у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились. Поэтому пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью назначать Иновелон® не рекомендуется (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пожилые пациенты

При сравнении параметров фармакокинетики руфинамида у пожилых и молодых здоровых добровольцев существенных различий выявлено не было.

Дети (от 1 до 12 лет)

Клиренс руфинамида у детей ниже, чем у взрослых. Это различие связано с массой тела, причем клиренс руфинамида линейно увеличивается с ростом массы тела.

Популяционный анализ фармакокинетики руфинамида на 139 пациентах (115 пациентов с синдромом Леннокса-Гасто и 24 здоровых субъекта), включая 83 ребенка с синдромом Леннокса-Гасто (10 пациентов в возрасте от 1 до 2 лет, 14 - в возрасте от 2 до 4 лет, 14 - в возрасте 4 до 8 лет, 21 - в возрасте от 8 до 12 лет и 24 пациента в возрасте от 12 до 18 лет) показал, что при расчете дозы руфинамида в мг на кг массы тела у пациентов в возрасте от 1 до 4 лет, экспозиция у них сопоставима таковой у пациентов в возрасте старше 4 лет, эффективность препарата у которых была доказана.

Исследования руфинамида у новорожденных, младенцев и детей в возрасте до 1 года не проводились.

Показания к применению

Препарат Иновелон® показан в составе дополнительной терапии при лечении эпилептических приступов, ассоциированных с синдромом Леннокса-Гасто у пациентов старше 1 года.

Противопоказания

Гиперчувствительность к компонентам препарата и производным триазола.

Детский возраст до 1 года (исследования руфинамида у новорожденных, младенцев и детей в возрасте до 1 года не проводились).

Тяжелая печеночная недостаточность (исследования руфинамида у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились).

Период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (см. раздел «Особые указания»).

С осторожностью

Пациенты с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Риски, связанные с эпилепсией и противосудорожными препаратами в целом:

Частота возникновения пороков развития у детей, рожденных женщинами с эпилепсией, в 2-3 раза выше, чем в общей популяции (частота пороков ~ 3 %). Частота пороков развития у детей увеличивалась у пациенток, получавших политерапию; однако не установлена степень взаимосвязи терапии и/или заболевания с возникновением таких пороков.

Более того, эффективную противосудорожную терапию не следует прерывать, так как обострение заболевания губительно как для матери, так и для плода. Противосудорожную терапию при беременности следует подробно обсудить с лечащим врачом.

Риски, связанные с руфинамидом:

Исследования, проведенные на животных, не выявили тератогенного воздействия, но обнаружили фетотоксичность, вызванную токсическим влиянием препарата на организм беременной самки. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Клинические данные о применении руфинамида во время беременности отсутствуют.

Учитывая эти данные, руфинамид применяют во время беременности, а также у женщин детородного возраста, не использующих методы контрацепции, только в случае крайней необходимости.

Женщины с сохраненным детородным потенциалом должны применять надежные методы контрацепции во время лечения руфинамидом. Врачу следует удостовериться в том, что пациентка использует подходящие методы контрацепции, а при применении пероральных контрацептивов, в том, что дозы их компонентов являются адекватными при данной клинической ситуации (см. разделы «Особые указания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Если женщина, получающая терапию руфинамидом, планирует беременность, следует тщательно взвесить необходимость продолжения терапии. Во время беременности прерывание эффективной противосудорожной терапии может быть губительно как для матери, так и для плода, если оно приводит к обострению заболевания.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли руфинамид в грудное молоко человека. Из-за потенциальных неблагоприятных эффектов для младенца, грудное вскармливание следует прекратить во время приема матерью руфинамида.

Фертильность

Данные о влиянии руфинамида на фертильность отсутствуют.

Способ применения и дозы

Терапию руфинамидом должен назначать педиатр или невролог с опытом лечения эпилепсии.

Способы введения и применения

Препарат Иновелон® предназначен для приема внутрь. Его следует принимать 2 раза в день (утром и вечером) в равных дозах, запивая водой. Иновелон® следует принимать во время еды (см. подраздел «Фармакокинетика» раздела «Фармакологические свойства»). Если пациенту трудно глотать, таблетки можно измельчить и принять, добавив измельченную таблетку в половину стакана воды. Также можно разделить таблетку на две равные половины по линии риски.

Режим дозирования

Применение у детей в возрасте от 1 до 4 лет

Пациенты, не принимающие вальпроевую кислоту:

Лечение следует начинать с суточной дозы 10 мг/кг, разделенной на 2 приема примерно через каждые 12 часов. В соответствии с клиническим ответом и переносимостью дозу можно повышать в каждый третий день на 10 мг/кг/сутки до целевой дозы 45 мг/кг/сутки, разделенной на 2 приема примерно через каждые 12 часов. Максимальная рекомендованная доза для данной группы пациентов составляет 45 мг/кг/сутки.

Пациенты, также принимающие вальпроевую кислоту:

Так как вальпроевая кислота значительно снижает клиренс руфинамида, то пациентам, принимающим одновременно вальпроевую кислоту, рекомендуется принимать Иновелон® в меньшей максимальной дозе. Лечение следует начинать с суточной дозы 10 мг/кг, разделенной на 2 приема примерно через каждые 12 часов. В соответствии с клиническим

ответом и переносимостью дозу можно повышать в каждый третий день на 10 мг/кг/сутки до целевой дозы 30 мг/кг/сутки, разделенной на 2 приема примерно через каждые 12 часов. Максимальная рекомендованная доза для данной группы пациентов составляет 30 мг/кг/сутки.

Если рекомендуемая рассчитанная доза препарата Иновелон® не достижима, дозу следует округлить до кратной 100 мг (содержание действующего вещества в целой таблетке).

Применение у детей в возрасте старше 4 лет с массой тела менее 30 кг

Пациенты с массой тела менее 30 кг, не принимающие вальпроевую кислоту:

Лечение следует начинать с суточной дозы 200 мг. В соответствии с клиническим ответом и переносимостью дозу можно повышать в каждый третий день на 200 мг/сутки до максимальной рекомендованной дозы 1000 мг/сутки.

Дозы до 3600 мг/сутки исследовались у ограниченного числа пациентов.

Пациенты с массой тела менее 30 кг, также принимающие вальпроевую кислоту:

Так как вальпроевая кислота значительно снижает клиренс руфинамида, то пациентам, принимающим одновременно вальпроевую кислоту, рекомендуется принимать Иновелон® в меньшей максимальной дозе. Лечение следует начинать с суточной дозы 200 мг. В соответствии с клиническим ответом и переносимостью дозу можно повышать не ранее чем через 2 дня на 200 мг/сутки до максимальной рекомендованной дозы 600 мг/сутки.

Применение у взрослых, подростков и детей в возрасте старше 4 лет с массой тела более 30 кг

Пациенты с массой тела более 30 кг, не принимающие вальпроевую кислоту:

Лечение следует начинать с суточной дозы 400 мг. В соответствии с клиническим ответом и переносимостью дозу препарата Иновелон® можно повышать через день на 400 мг/сутки до максимальной рекомендованной дозы, как указано в таблице ниже.

Масса тела	30,0 – 50,0 кг	50,1 – 70,0 кг	≥ 70,1 кг
Максимальная рекомендованная доза	1800 мг/сутки	2400 мг/сутки	3200 мг/сутки

Дозы до 4000 мг/сутки (при массе тела 30-50 кг) или 4800 мг/сутки (при массе тела более 50 кг) исследовались у ограниченного числа пациентов.

Пациенты с массой тела более 30 кг, принимающие вальпроевую кислоту:

Лечение следует начинать с суточной дозы 400 мг. В соответствии с клиническим ответом и переносимостью дозу препарата Иновелон[®] можно повышать через день на 400 мг/сутки до максимальной рекомендованной дозы, как указано в таблице ниже.

Масса тела	30,0 – 50,0 кг	50,1 – 70,0 кг	≥ 70,1 кг
Максимальная рекомендованная доза	1200 мг/сутки	1600 мг/сутки	2200 мг/сутки

Пожилые пациенты

Информация о применении руфинамида у пожилых пациентов ограничена. Так как параметры фармакокинетики руфинамида не изменяются у пожилых пациентов (см. подраздел «Фармакокинетика» раздела «Фармакологические свойства»), коррекция дозы препарата у пациентов в возрасте старше 65 лет не требуется.

Почечная недостаточность

Исследование у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью показало, что коррекция дозы препарата не требуется у данной категории пациентов (см. подраздел «Фармакокинетика» раздела «Фармакологические свойства»).

Печеночная недостаточность

Исследования препарата у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести препарат титруют и применяют с осторожностью. При тяжелой печеночной недостаточности применение руфинамида не рекомендуется.

Отмена руфинамида

Если необходима отмена руфинамида, следует проводить ее постепенно. В ходе клинических исследований при отмене терапии руфинамидом дозу препарата понижали примерно на 25 % каждые два дня (см. раздел «Особые указания»).

В случае пропуска одного или более приемов препарата требуется индивидуальная клиническая оценка случая.

Открытые исследования без группы контроля продемонстрировали сохраняющуюся эффективность препарата в долгосрочной перспективе, в то время как длительность контролируемого исследования не превышала трех месяцев.

Применение у детей

Безопасность и эффективность руфинамида у новорожденных и детей младше 1 года не установлены. Клинические данные отсутствуют (см. подраздел «Фармакокинетика» раздела «Фармакологические свойства»).

Побочное действие

Сводная информация по безопасности

Клиническая программа разработки руфинамида включала более 1900 пациентов с различными типами эпилепсии. Наиболее частыми нежелательными реакциями были головная боль, головокружение, повышенная утомляемость и сонливость. Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов с синдромом Леннокса-Гасто, наблюдавшимися чаще, чем в группе плацебо были сонливость и рвота. Нежелательные реакции были в основном легкой или умеренной степени тяжести. Нежелательные реакции, приводившие к выходу пациентов из исследований, отмечались в 8,2 % случаев у пациентов с синдромом Леннокса-Гасто, получавших руфинамид, и в 0 % случаев – у пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми нежелательными реакциями, приводившими к отмене препарата, были сыпь и рвота.

Список нежелательных реакций

По результатам двойного слепого исследования, нежелательные реакции у пациентов с синдромом Леннокса-Гасто, наблюдаемые чаще среди пациентов, принимавших руфинамид, чем в группе плацебо, приведены в таблице ниже и распределены в соответствии с классификацией медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA) по частоте.

Частота возникновения определялась как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 < 1/10$) и нечасто ($\geq 1/1,000 < 1/100$).

Класс систем и органов	Очень часто	Часто	Нечасто
Инфекционные и паразитарные заболевания		Пневмония Грипп Назофарингит Инфекция уха Синусит Ринит	
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность *
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Анорексия Расстройство пищевого поведения Снижение аппетита	
Нарушения психики		Тревога Бессонница	
Нарушения со стороны нервной системы	Сонливость* Головная боль Головокружение*	Эпилептический статус* Судороги Нарушение координации* Нистагм Психомоторная гиперактивность Тремор	
Нарушения со стороны органа зрения		Диплопия Нечеткость зрительного восприятия	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		Вертиго	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Носовое кровотечение	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота Рвота	Боль в верхней части живота Запор Диспепсия Диарея	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Повышение активности «печеночных» ферментов
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь* Акне	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Боль в спине	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы		Олигоменорея	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Утомляемость	Нарушение походки*	
Лабораторные и инструментальные данные		Снижение массы тела	
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций		Травма головы Контузия	

* См. дополнительную информацию в разделе «Особые указания».

Дополнительная информация по некоторым группам пациентов:

Пациенты в возрасте от 1 до 4 лет

В многоцентровом открытом исследовании дополнительной терапии руфинамидом по сравнению с дополнительной терапией другим ПЭП по выбору исследователя у пациентов в возрасте от 1 до 4 лет с адекватно не контролируемым синдромом Леннокса-Гасто, 25 пациентов, 10 из которых были в возрасте от 1 до 2 лет, получали дополнительную терапию руфинамидом в течение 24 недель в дозах до 45 мг/кг/сутки, разделенных на 2 приема. Наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями (не менее чем у 10% субъектов), вызванными терапией в группе руфинамида были инфекции верхних дыхательных путей и рвота (по 28,0 %), пневмония и сонливость (по 20,0 %), синусит, средний отит, диарея, кашель и пирексия (по 16,0 %), бронхит, запор, заложенность носа, сыпь, раздражительность и снижение аппетита (по 12,0 %). Частота, тип и тяжесть этих нежелательных реакций были сходными с таковыми у детей в возрасте старше 4 лет, подростков и взрослых. Возрастные особенности у пациентов младше 4 лет не выявлены ввиду небольшого числа пациентов, включенных в исследование.

Извещение о нежелательных реакциях

Крайне важно извещать о нежелательных реакциях, возникших во время пострегистрационного применения лекарственного препарата. Это позволит контролировать соотношение пользы и риска при его применении. Просьба к медицинским работникам сообщать о возникновении любых нежелательных реакций по адресу, указанному в данной инструкции.

Передозировка

При острой передозировке может быть показано промывание желудка или искусственное вызывание рвоты. Специфического антидота не существует. Рекомендована симптоматическая терапия, в том числе гемодиализ (см. подраздел «Фармакокинетика» раздела «Фармакологические свойства»).

При многократном приеме суточной дозы до 7200 мг значимых симптомов передозировки не зарегистрировано.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Возможное влияние других лекарственных средств на руфинамид

Другие ПЭП

Совместное применение руфинамида с известными фермент-индуцирующими ПЭП не сопровождается клинически значимым влиянием на концентрацию руфинамида.

У пациентов, получающих терапию препаратом Иновелон[®] и начавших прием вальпроевой кислоты, может существенно повыситься концентрация руфинамида в плазме крови. Наиболее заметное повышение концентрации наблюдалось у пациентов с низкой массой тела (< 30 кг). Поэтому следует рассмотреть возможность уменьшения дозы препарата Иновелон[®] у пациентов с массой тела менее 30 кг, которые начинают прием вальпроевой кислоты (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Добавление или отмена этих лекарственных препаратов или изменение их дозы на фоне терапии руфинамидом может потребовать коррекции дозы руфинамида (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Не наблюдалось значительных изменений концентрации руфинамида на фоне совместного применения с ламотриджином, топираматом или бензодиазепинами.

Возможное влияние руфинамида на другие лекарственные средства

Другие ПЭП

Фармакокинетические взаимодействия между руфинамидом и другими ПЭП оценивали у пациентов с эпилепсией с помощью моделирования популяционной фармакокинетики. Руфинамид не оказывал клинически значимого влияния на равновесные концентрации карбамазепина, ламотриджина, фенобарбитала, топирамата, фенитоина или вальпроевой кислоты.

Пероральные контрацептивы

При одновременном применении руфинамида в дозе 800 мг два раза в сутки и комбинированного перорального контрацептива (этинилэстрадиол 35 мкг и норэтистерон 1 мг) в течение 14 дней, значения AUC₀₋₂₄ этинилэстрадиола и норэтистерона снижались, в среднем, на 22 % и на 14 %, соответственно. Исследования с другими пероральными или имплантируемыми контрацептивами не проводились. Женщины репродуктивного возраста, принимающие гормональные контрацептивы, должны применять

дополнительный безопасный и эффективный метод контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Изоферменты цитохрома P450

Руфинамид метаболизируется путем гидролиза, поэтому изоферменты цитохрома P450 не принимают значительного участия в процессе метаболизма препарата. Более того, руфинамид не ингибирует активность изоферментов цитохрома P450 (см. подраздел «Фармакокинетика» раздела «Фармакологические свойства»). Таким образом, клинически значимые взаимодействия, опосредованные ингибированием изоферментов цитохрома P450 руфинамидом, маловероятны. Руфинамид индуцирует изофермент CYP3A4 и, поэтому, может снижать плазменные концентрации веществ, которые метаболизируются с помощью этого изофермента. Интенсивность этого эффекта - слабая или умеренная. Средняя активность изофермента CYP3A4, определяемая по клиренсу триазолама, увеличивалась на 55 % после 11 дней применения руфинамида в дозе 400 мг два раза в сутки. Экспозиция триазолама снижалась на 36 %. Более высокие дозы руфинамида могут приводить к более выраженной индукции. Руфинамид может снижать экспозицию субстратов других изоферментов цитохрома P450 или транспортных белков, например, Р-гликопротеина.

Рекомендуется вести тщательное наблюдение за пациентами, принимающими вещества, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, в течение двух недель от начала или после завершения терапии руфинамидом или после любого значимого изменения дозировки.

Может потребоваться коррекция дозы препарата сопутствующей терапии. Следует также использовать эти рекомендации, если руфинамид применяется одновременно с препаратами с узким терапевтическим диапазоном, такими как варфарин и дигоксин.

Исследование взаимодействия, проведенное на здоровых добровольцах, не выявило влияния руфинамида в дозе 400 мг 2 раза в сутки на параметры фармакокинетики оланзапина, субстрата изофермента CYP1A2.

Отсутствуют данные о взаимодействии руфинамида с алкоголем.

Особые указания

Эпилептический статус

Случаи эпилептического статуса наблюдались во время клинических исследований руфинамида, тогда как в группе плацебо они отсутствовали. Эти явления привели к отмене терапии руфинамидом в 20 % случаев. Если у пациентов развиваются новые типы эпилептических приступов и/или увеличивается частота эпилептических статусов, отличная от исходного состояния пациента до начала лечения руфинамидом, то следует вновь оценить соотношение пользы и риска терапии.

Отмена руфинамида

Руфинамид следует отменять постепенно для снижения возможности развития эпилептических приступов отмены. В ходе клинических исследований при отмене терапии руфинамидом дозу препарата понижали примерно на 25 % каждые 2 дня. Недостаточно данных об отмене сопутствующих противоэпилептических лекарственных препаратов, если контроль над приступами был достигнут только на фоне дополнительной терапии руфинамидом.

Реакции со стороны центральной нервной системы

Терапия руфинамидом сопровождалась развитием головокружения, сонливости, атаксии и нарушением походки, которые могли повысить частоту случайных падений (см. раздел «Побочное действие»). Пациенты и ухаживающие за ними люди должны проявлять осторожность пока не ознакомятся с потенциальными эффектами этого лекарственного препарата.

Реакции гиперчувствительности

Терапия руфинамидом сопровождалась развитием тяжелого синдрома гиперчувствительности к противоэпилептическим лекарственным препаратам, включая DRESS-синдром (лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями) и синдром Стивенса-Джонсона. Признаки и симптомы этого заболевания разнообразны; однако обычно, у пациентов развивается лихорадка и сыпь, сопровождающиеся вовлечением других органов и систем. Другие проявления включали лимфаденопатию, отклонения от нормы показателей функциональных «печеночных» тестов и гематурию. В связи с вариабельностью клинических проявлений этого синдрома, могут появляться признаки и симптомы поражения других органов и систем, не указанные в этой инструкции. Синдром гиперчувствительности к противоэпилептическим препаратам развивался в тесной временной связи с началом терапии руфинамидом и у детей. При подозрении на развитие этой реакции необходимо прекратить прием руфинамида и начать

альтернативную терапию. За всеми пациентами, у которых во время приема руфинамида появилась сыпь, следует вести тщательное наблюдение.

Укорочение QT интервала

В исследовании влияния руфинамида на интервал QT отмечено укорочение QTc интервала пропорционально концентрации препарата. Хотя лежащий в основе этого явления механизм и значимость этих данных для безопасности пациентов не известны, врачи должны опираться на клинический опыт при решении вопроса о назначении руфинамида пациентам с риском дополнительного укорочения интервала QTc (например, пациентам с врожденным синдромом короткого интервала QT или пациентам с таким синдромом в семейном анамнезе).

Лактоза

Иновелон[®] содержит в своем составе лактозу, поэтому пациенты с редкими наследственными заболеваниями: непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция не должны применять этот препарат.

Суицидальное мышление

Суицидальное мышление и поведение отмечены у пациентов, принимавших противоэпилептические препараты по нескольким показаниям. Мета-анализ данных рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических лекарственных препаратов также показал наличие небольшого повышения риска суицидального мышления и поведения. Механизм этого явления не известен, и имеющиеся данные не исключают возможности повышения риска суицидального мышления при применении препарата Иновелон[®].

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Иновелон[®] может вызывать головокружение, сонливость и нечеткость зрительного восприятия. В зависимости от индивидуальной чувствительности, руфинамид может оказать от незначительного до существенного влияния на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Пациентам рекомендуется соблюдать

осторожность при выполнении действий, требующих концентрации внимания, например, при управлении автомобилем или работе с механизмами.

Формы выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг, 200 мг, 400 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из фольги алюминиевой, ламинированной полимером.

По 1 блистеру (для дозировки 100 мг), 5 или 6 блистеров (для дозировки 200 мг) и 5, 6 или 10 блистеров (для дозировки 400 мг) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Места вскрытия картонной пачки заклеены двумя защитными прозрачными стикерами.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Производство готовой лекарственной формы:

Бушу Фармасьютикалс Лтд, Япония.

Bushu Pharmaceuticals Ltd., 950, Hiroki, Ohaza, Misato-machi, Kodama-gun, Saitama-ken,
Japan

Фасовка (первичная упаковка), вторичная упаковка и выпускающий контроль качества:

Эйсай Мануфэкчуриг Лимитед, Соединенное Королевство.

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, United Kingdom.

Владелец регистрационного удостоверения

Эйсай Юроп Лимитед, Соединенное Королевство.

Eisai Europe Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, United Kingdom.

Организация, принимающая претензии потребителя:

ООО «Эйсай».

117342, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 65 к. 1.

Телефон: +7 (495) 580 70 26.

Факс: +7 (495) 580 70 28.

Электронная почта: info_russia@eisai.net.

Директор по регистрации,
качеству и фармаконадзору
ООО «Эйсай»



Крамарь А.О.
(ФИО)