

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Файкомпа, 0,5 мг/мл, суспензия для приема внутрь.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: перампанел.

Каждый мл суспензии для приема внутрь содержит 0,5 мг перампанела.

Каждый флакон 340 мл содержит 170 мг перампанела.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждый мл суспензии для приема внутрь содержит 175 мг сорбитола (E420), менее 0,005 мг бензойной кислоты (E210) и 1,1 мг натрия бензоата (E211) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Суспензия для приема внутрь.

Суспензия от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Файкомпа показан для дополнительного лечения парциальных приступов с вторично-генерализованными приступами или без них у пациентов в возрасте от 4 лет и старше с эпилепсией;

Препарат Файкомпа показан для дополнительного лечения первично-генерализованных тонико-клонических приступов у пациентов в возрасте от 7 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Дозу препарата Файкомпа подбирают в зависимости от индивидуального клинического ответа, чтобы достичь оптимального баланса между эффективностью и переносимостью.

Перампанел в форме суспензии принимают внутрь 1 раз в сутки **перед сном**.

Перампанел можно принимать с пищей или без нее, но желательно всегда в одних и тех же условиях. Переход с приема таблеток на прием суспензии следует осуществлять с осторожностью (см. раздел 5.2).

Врач должен выписать наиболее подходящую лекарственную форму и дозировку препарата в зависимости от массы тела и рекомендуемой ежедневной дозы.

Парциальные приступы

Было показано, что перампанел в суточных дозах от 4 до 12 мг эффективен при лечении парциальных эпилептических приступов.

В следующей таблице приведены рекомендуемые дозы для взрослых, подростков и детей от 4 лет. Более подробная информация представлена под таблицей.

	Взрослый/подросток (от 12 лет)	Дети (от 4 до 11 лет) с массой тела:		
		≥ 30 кг	20 – <30 кг	<20 кг
Рекомендуемая начальная доза	2 мг/сутки (4 мл/сутки)	2 мг/сутки (4 мл/сутки)	1 мг/сутки (2 мл/сутки)	1 мг/сутки (2 мл/сутки)
Титрация (шаг)	2 мг/сутки (4 мл/сутки) (не чаще 1 раза в неделю)	2 мг/сутки (4 мл/сутки) (не чаще 1 раза в неделю)	1 мг/сутки (2 мл/сутки) (не чаще 1 раза в неделю)	1 мг/сутки (2 мл/сутки) (не чаще 1 раза в неделю)
Рекомендуемая поддерживающая доза	4 – 8 мг/сутки (8 – 16 мл/сутки)	4 – 8 мг/сутки (8 – 16 мл/сутки)	4 – 6 мг/сутки (8 – 12 мл/сутки)	2 – 4 мг/сутки (4 – 8 мл/сутки)
Титрация (шаг)	2 мг/сутки (4 мл/сутки) (не чаще 1 раза в неделю)	2 мг/сутки (4 мл/сутки) (не чаще 1 раза в неделю)	1 мг/сутки (2 мл/сутки) (не чаще 1 раза в неделю)	0,5 мг/сутки (1 мл/сутки) (не чаще 1 раза в неделю)
Рекомендуемая максимальная доза	12 мг/сутки (24 мл/сутки)	12 мг/сутки (24 мл/сутки)	8 мг/сутки (16 мл/сутки)	6 мг/сутки (12 мл/сутки)

Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше

Прием препарата Файкомпа следует начинать с дозы 2 мг/сутки (4 мл/сутки). Доза может быть увеличена в зависимости от клинического ответа и переносимости с шагом 2 мг (4 мл) (один раз в неделю либо один раз в две недели с учетом периода полувыведения препарата, описанного ниже) до поддерживающей дозы от 4 мг/сутки (8 мл/сутки) до 8 мг/сутки (16 мл/сутки). В зависимости от индивидуального клинического ответа и переносимости препарата в дозе 8 мг/сутки (16 мл/сутки), возможно дальнейшее повышение дозы до 12 мг/сутки (24 мл/сутки) с шагом 2 мг/сутки (4 мл/сутки).

У пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, не уменьшающие период полувыведения перампанела, титрация дозы перампанела должна происходить не чаще, чем с двухнедельными интервалами (см. раздел 4.5). У пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, уменьшающие период полувыведения перампанела, следует титровать (увеличивать) дозу перампанела не чаще, чем один раз в неделю (см. раздел 4.5).

Дети в возрасте от 4 до 11 лет с массой тела ≥ 30 кг

Прием препарата Файкомпа следует начинать с дозы 2 мг/сутки (4 мл/сутки). Доза может быть увеличена в зависимости от клинического ответа и переносимости с шагом 2 мг (4 мл/сутки) (один раз в неделю либо один раз в две недели с учетом периода полувыведения препарата, описанного ниже) до поддерживающей дозы от 4 мг/сутки (8 мл/сутки) до 8 мг/сутки (16 мл/сутки). В зависимости от индивидуального клинического ответа и переносимости препарата в дозе 8 мг/сутки (16 мл/сутки), возможно дальнейшее повышение дозы до 12 мг/сутки (24 мл/сутки) с шагом 2 мг/сутки (4 мл/сутки).

У пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, не уменьшающие период полувыведения перампанела, титрация дозы перампанела должна происходить не чаще, чем с двухнедельными интервалами (см. раздел 4.5). У пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, уменьшающие период полувыведения перампанела, следует титровать (увеличивать) дозу перампанела не чаще, чем один раз в неделю (см. раздел 4.5).

Дети в возрасте от 4 до 11 лет с массой тела 20 кг и < 30 кг

Прием препарата Файкомпа следует начинать с дозы 1 мг/сутки (2 мл/сутки). Доза может быть увеличена в зависимости от клинического ответа и переносимости с шагом 1 мг (2

мл/сутки) (один раз в неделю либо один раз в две недели с учетом периода полувыведения препарата, описанного ниже) до поддерживающей дозы от 4 мг/сутки (8 мл/сутки) до 6 мг/сутки (12 мл/сутки). В зависимости от индивидуального клинического ответа и переносимости препарата в дозе 6 мг/сутки (12 мл/сутки), возможно дальнейшее повышение дозы до 8 мг/сутки (16 мл/сутки) с шагом 1 мг/сутки (2 мл/сутки).

У пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, не уменьшающие период полувыведения перампанела, титрация дозы перампанела должна происходить не чаще, чем с двухнедельными интервалами (см. раздел 4.5). У пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, уменьшающие период полувыведения перампанела, следует титровать (увеличивать) дозу перампанела не чаще, чем один раз в неделю (см. раздел 4.5).

Дети в возрасте от 4 до 11 лет с массой тела <20 кг

Прием препарата Файкомпа следует начинать с дозы 1 мг/сутки (2 мл/сутки). Доза может быть увеличена в зависимости от клинического ответа и переносимости с шагом 1 мг (2 мл/сутки) (один раз в неделю либо один раз в две недели с учетом периода полувыведения препарата, описанного ниже) до поддерживающей дозы от 2 мг/сутки (4 мл/сутки) до 4 мг/сутки (8 мл/сутки). В зависимости от индивидуального клинического ответа и переносимости препарата в дозе 4 мг/сутки (8 мл/сутки), возможно дальнейшее повышение дозы до 6 мг/сутки (12 мл/сутки) с шагом 0,5 мг/сутки (1 мл/сутки).

У пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, не уменьшающие период полувыведения перампанела, титрация дозы перампанела должна происходить не чаще, чем с двухнедельными интервалами (см. раздел 4.5). У пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, уменьшающие период полувыведения перампанела, следует титровать (увеличивать) дозу перампанела не чаще, чем один раз в неделю (см. раздел 4.5).

Первично-генерализованные тонико-клонические приступы (ПГТКП)

Было показано, что перампанел в суточных дозах до 8 мг эффективен при лечении первично-генерализованных тонико-клонических приступов.

В следующей таблице приведены рекомендуемые дозы для взрослых, подростков и детей от 7 лет. Более подробная информация представлена под таблицей.

	Взрослый/подросток (от 12 лет)	Дети (7 – 11 лет) с массой тела.		
		≥ 30 кг	20 – <30 кг	<20 кг
Рекомендуемая начальная доза	2 мг/сутки (4 мл/сутки)	2 мг/сутки (4 мл/сутки)	1 мг/сутки (2 мл/сутки)	1 мг/сутки (2 мл/сутки)
Титрация (шаг)	2 мг/сутки (4 мл/сутки) (не чаще 1 раза в неделю)	2 мг/сутки (4 мл/сутки) (не чаще 1 раза в неделю)	1 мг/сутки (2 мл/сутки) (не чаще 1 раза в неделю)	1 мг/сутки (2 мл/сутки) (не чаще 1 раза в неделю)
Рекомендуемая поддерживающая доза	До 8 мг/сутки (До 16 мл/сутки)	4 – 8 мг/сутки (8 – 16 мл/сутки)	4 – 6 мг/сутки (8 – 12 мл/сутки)	2 – 4 мг/сутки (4 – 8 мл/сутки)
Титрация (шаг)	2 мг/сутки (4 мл/сутки) (не чаще 1 раза в неделю)	2 мг/сутки (4 мл/сутки) (не чаще 1 раза в неделю)	1 мг/сутки (2 мл/сутки) (не чаще 1 раза в неделю)	0,5 мг/сутки (1 мл/сутки) (не чаще 1 раза в неделю)
Рекомендуемая максимальная доза	12 мг/сутки (24 мл/сутки)	12 мг/сутки (24 мл/сутки)	8 мг/сутки (16 мл/сутки)	6 мг/сутки (12 мл/сутки)

Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше

Прием препарата Файкомпа следует начинать с дозы 2 мг/сутки (4 мл/сутки). Доза может быть увеличена в зависимости от клинического ответа и переносимости с шагом 2 мг (4 мл/сутки) (один раз в неделю либо один раз в две недели с учетом периода полувыведения препарата, описанного ниже) до поддерживающей дозы до 8 мг/сутки (16 мл/сутки). В зависимости от индивидуального клинического ответа и переносимости препарата в дозе 8 мг/сутки (16 мл/сутки), возможно дальнейшее повышение дозы до 12 мг/сутки (24 мл/сутки), которая может быть эффективна у некоторых пациентов (см. раздел 4.4).

У пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, не уменьшающие период полувыведения перампанела, титрация дозы перампанела должна происходить не чаще, чем с двухнедельными интервалами (см. раздел 4.5). У пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, уменьшающие период полувыведения перампанела, следует титровать (увеличивать) дозу перампанела не чаще, чем один раз в неделю (см. раздел 4.5).

Дети в возрасте от 7 до 11 лет с массой тела ≥ 30 кг

Прием препарата Файкомпа следует начинать с дозы 2 мг/сутки (4 мл/сутки). Доза может быть увеличена в зависимости от клинического ответа и переносимости с шагом 2 мг (4 мл) (один раз в неделю либо один раз в две недели с учетом периода полувыведения препарата, описанного ниже) до поддерживающей дозы от 4 мг/сутки (8 мл/сутки) до 8 мг/сутки (16

мл/сутки). В зависимости от индивидуального клинического ответа и переносимости препарата в дозе 8 мг/сутки (16 мл/сутки), возможно дальнейшее повышение дозы до 12 мг/сутки (24 мл/сутки) с шагом 2 мг/сутки (4 мл/сутки).

У пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, не уменьшающие период полувыведения перампанела, титрация дозы перампанела должна происходить не чаще, чем с двухнедельными интервалами (см. раздел 4.5). У пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, уменьшающие период полувыведения перампанела, следует титровать (увеличивать) дозу перампанела не чаще, чем один раз в неделю (см. раздел 4.5).

Дети в возрасте от 7 до 11 лет с массой тела 20 кг и <30 кг

Прием препарата Файкомпа следует начинать с дозы 1 мг/сутки (2 мл/сутки). Доза может быть увеличена в зависимости от клинического ответа и переносимости с шагом 1 мг (2 мл) (один раз в неделю либо один раз в две недели с учетом периода полувыведения препарата, описанного ниже) до поддерживающей дозы от 4 мг/сутки (8 мл/сутки) до 6 мг/сутки (12 мл/сутки). В зависимости от индивидуального клинического ответа и переносимости препарата в дозе 6 мг/сутки (12 мл/сутки), возможно дальнейшее повышение дозы до 8 мг/сутки (16 мл/сутки) с шагом 1 мг/сутки (2 мл/сутки).

У пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, не уменьшающие период полувыведения перампанела, титрация дозы перампанела должна происходить не чаще, чем с двухнедельными интервалами (см. раздел 4.5). У пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, уменьшающие период полувыведения перампанела, следует титровать (увеличивать) дозу перампанела не чаще, чем один раз в неделю (см. раздел 4.5).

Дети в возрасте от 7 до 11 лет с массой тела <20 кг

Прием препарата Файкомпа следует начинать с дозы 1 мг/сутки (2 мл/сутки). Доза может быть увеличена в зависимости от клинического ответа и переносимости с шагом 1 мг (2 мл) (один раз в неделю либо один раз в две недели с учетом периода полувыведения препарата, описанного ниже) до поддерживающей дозы от 2 мг/сутки (4 мл/сутки) до 4 мг/сутки (8 мл/сутки). В зависимости от индивидуального клинического ответа и переносимости препарата в дозе 4 мг/сутки (8 мл/сутки), возможно дальнейшее повышение дозы до 6 мг/сутки (12 мл/сутки) с шагом 0,5 мг/сутки (1 мл/сутки).

У пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, не уменьшающие период полувыведения перампанела, титрация дозы перампанела должна происходить не чаще, чем с двухнедельными интервалами (см. раздел 4.5). У пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, уменьшающие период полувыведения перампанела, следует титровать (увеличивать) дозу перампанела не чаще, чем один раз в неделю (см. раздел 4.5).

Отмена

Рекомендуется отменять перампанел постепенно, чтобы минимизировать вероятность повышения частоты приступов. Однако так как перампанел обладает длительным периодом полувыведения и, соответственно, происходит медленное понижение его концентрации в плазме, в случае крайней необходимости возможна резкая отмена перампанела.

Пропуск приема очередной дозы

Однократный пропуск: в связи с тем, что перампанел имеет достаточно длительный период полувыведения, пациент должен выждать и принять следующую запланированную дозу в соответствии с согласованной схемой приема препарата.

В случае, если пропущен прием более 1 дозы, но общая продолжительность без препарата менее чем 5 периодов полувыведения (3 недели для пациентов, не получающих противосудорожные препараты (ПЭП), изменяющих метаболизм перампанела и 1 неделя для пациентов, получающих ПЭП, изменяющих метаболизм перампанела (см. раздел 4.5)), следует рассмотреть вопрос о возобновлении приема препарата в последней принимаемой дозе.

Если пациент прервал прием препарата на срок более чем 5 периодов полувыведения, необходимо следовать рекомендациям как при инициации лечения.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

В клинических исследованиях препарата Файкомпа участвовало недостаточное количество пациентов с эпилепсией старше 65 лет для оценки различий с более молодыми пациентами. Анализ информации по безопасности у 905 пожилых пациентов, принимавших перампанел (в двойных слепых исследованиях, проводившихся по неэпилептическим показаниям), не

выявил различий в профиле безопасности в зависимости от возраста. В комбинации с отсутствием различий в экспозиции перампанела, эти данные подтверждают, что коррекция дозы перампанела у пожилых пациентов не требуется. У пожилых пациентов перампанел нужно применять с осторожностью, принимая во внимание возможные взаимодействия у пациентов, принимающих одновременно несколько лекарственных препаратов (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

При почечной недостаточности легкой степени коррекция дозы перампанела не требуется. Применение у пациентов со среднетяжелой и тяжелой почечной недостаточностью или пациентов, находящихся на гемодиализе, не рекомендуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Повышение дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести производится в зависимости от клинического ответа и переносимости. Прием препарата следует начинать с дозы 2 мг (4 мл). Доза может быть увеличена в зависимости от клинического ответа и переносимости с шагом 2 мг (4 мл) не чаще чем раз в две недели в зависимости от переносимости и эффективности.

Максимальная доза у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не должна превышать 8 мг.

Применение при тяжелой печеночной недостаточности не рекомендуется.

Дети

Безопасность и эффективность перампанела у детей младше 4 лет по показанию «парциальные приступы» и у детей младше 7 лет по показанию «ПГТКП» на данный момент не установлены.

Способ применения

Лекарственный препарат Файкомпа предназначен для приема внутрь.

Приготовление: адаптер для флакона, который находится в упаковке (картонной пачке) вместе с лекарственным препаратом, должен быть плотно вставлен в горлышко флакона

перед использованием и оставаться на месте в течение всего срока использования флакона.

Шприц-дозатор необходимо вставить в адаптер и набрать дозу из перевернутого флакона. После каждого использования необходимо закрывать флакон крышкой. Крышка легко закрывается, когда адаптер находится на своем месте.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к перампанелу или любому из вспомогательных веществ препарата, указанных в разделе 6.1.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Суицидальное мышление

У пациентов, принимающих ПЭП по различным показаниям, отмечались случаи суицидального мышления и поведения. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ПЭП также показал небольшое увеличение риска суицидального мышления и поведения. Механизм повышения риска неизвестен, в настоящее время нельзя исключить вероятность повышения данного риска и при применении перампанела.

Вследствие этого пациенты (дети, подростки и взрослые) должны находиться под наблюдением с целью выявления симптомов суицидального мышления и поведения; должно быть назначено соответствующее лечение. Пациенты или лица, осуществляющие уход за ними, должны быть проинформированы о необходимости обращения за медицинской помощью при появлении признаков суицидального мышления или поведения.

Тяжелые кожные нежелательные реакции

На фоне лечения перампанелом сообщалось о тяжелых кожных нежелательных реакциях, включая лекарственно-обусловленную эозинофилию с системными симптомами (DRESS-синдром), и синдром Стивенса-Джонсона, которые могут быть опасными для жизни или смертельными (частота неизвестна, см. раздел 4.8).

При инициировании лечения пациента следует предупредить о признаках и симптомах, а также и внимательно следить за кожными реакциями.

Симптомы DRESS-синдрома включают, как правило, хотя и не исключительно, лихорадку, сыпь, связанную с вовлечением других органов, лимфаденопатию, аномалии функций печени и эозинофилию. Важно отметить, что ранние проявления гиперчувствительности, такие как лихорадка или лимфаденопатия, могут присутствовать при неочевидной сыпи.

Симптомы синдрома Стивенса-Джонсона включают, как правило, хотя и не исключительно, отслоение кожи (эпидермальный некроз/волдырь) $<10\%$, эритематозную кожу (слияния), быстро прогрессирующие болезненные атипичные мишеневидные очаговые поражения и/или пурпурные пятна при широком распространении, либо большую эритему (слияние), буллезное/эрозивное поражение более двух слизистых оболочек.

Если появляются признаки и симптомы, указывающие на эти реакции, перампанел следует немедленно отменить и рассмотреть альтернативную терапию (при необходимости).

Если у пациента развилась серьезная реакция, такая как синдром Стивенса-Джонсона или DRESS-синдром при терапии перампанелом, применение перампанела у такого пациента не должно быть возобновлено ни при каких обстоятельствах.

Абсансы и миоклонические приступы

Абсансы и миоклонические приступы являются распространенными типами генерализованных приступов, которые часто возникают у пациентов с ИГЭ. Известно, что другие ПЭП могут вызывать или усугублять данные типы приступов. Пациенты с миоклоническими приступами и абсансами должны находиться под наблюдением во время приема препарата Файкомпа.

Нарушения со стороны нервной системы

Перампанел может вызывать головокружение и сонливость и, тем самым, влиять на способность управлять транспортом и использовать механизмы (см. раздел 4.7).

Гормональная контрацепция

На фоне приема препарата Файкомпа в дозе 12 мг/сутки эффективность гормональных прогестаген-содержащих контрацептивных средств может быть снижена. В этих случаях необходимо предусмотреть применение дополнительных негормональных методов контрацепции (см. разделы 4.5 и 4.6).

Падения

Отмечена тенденция к увеличению числа падений, особенно у пожилых пациентов, причина которой неизвестна.

Агрессия

Зарегистрированы случаи агрессивного и враждебного поведения у пациентов, получающих терапию перампанелом. В клинических исследованиях перампанела агрессия, гнев и раздражительность встречались чаще при применении его в более высоких дозах. Большинство этих нежелательных явлений были легкой или средней тяжести и проходили как самостоятельно, так и при снижении дозы. Тем не менее, мысли о причинении вреда окружающим, физические нападения или угрожающее поведение наблюдались у некоторых пациентов (<1 % в клинических исследованиях перампанела). Сообщалось о возникновении гомицидальных идей у пациентов. Пациентам и лицам, осуществляющим уход за ними, следует рекомендовать немедленно сообщать врачу при существенных изменениях в настроении или поведении. Доза перампанела должна быть снижена, при появлении таких симптомов и лечение должно быть немедленно прекращено, если симптомы являются серьезными.

Развитие зависимости

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Файкомпа пациентам, имеющим в анамнезе случаи развития лекарственной зависимости. Таких пациентов нужно наблюдать для своевременного выявления развития возможной зависимости к перампанелу.

Сопутствующая терапия СYP3A-индуцирующими противоэпилептическими препаратами (ПЭП)

Эффективность перампанела в фиксированных дозах была меньше у тех пациентов, которые получали сопутствующую противоэпилептическую терапию индукторами СYP3A (карбамазепин, фенитоин, окскарбазепин), чем у пациентов, получавших не влияющие на активность ферментов ПЭП. Эффект терапии перампанелом должен тщательно мониторироваться при замене или добавлении сопутствующих ПЭП. В зависимости от индивидуального клинического ответа на лечение и переносимости препарата, доза может быть увеличена или уменьшена с шагом 2 мг (см. раздел 4.2).

Сопутствующая терапия другими индукторами или ингибиторами цитохрома P450

Переносимость и эффект терапии перампанелом должен тщательно мониторироваться при добавлении или отмене индукторов или ингибиторов цитохрома P450, т. к. это может изменять концентрацию перампанела в плазме и может потребоваться коррекция его дозы.

Гепатотоксичность

Сообщалось о случаях гепатотоксичности (в основном увеличение печеночных ферментов) при приеме перампанела в комбинации с другими ПЭП. Если наблюдается повышение уровня печеночных ферментов, следует рассмотреть мониторинг функции печени.

Вспомогательные вещества

Непереносимость фруктозы

Препарат Файкомпа суспензия для приема внутрь содержит сорбитол (E420), в каждом мл препарата содержится 175 мг сорбитола. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот препарат.

Следует соблюдать осторожность при сочетании препарата с другими ПЭП, содержащими сорбитол, так как совместный прием более 1 грамма сорбитола может повлиять на всасывание некоторых препаратов.

Бензойная кислота (E210) и натрия бензоат (E211) (ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)
Препарат Файкомпа суспензия для приема внутрь содержит бензойную кислоту (E210) и натрия бензоат (E211), в каждом мл препарата содержится менее 0,005 мг бензойной кислоты и 1,1 мг натрия бензоата.

Бензойная кислота и бензоаты могут вытеснять билирубин из альбумина, усиливая тем самым билирубинемию, что в свою очередь может усиливать выраженность неонатальной желтухи вплоть до развития ядерной желтухи.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Перампанел не является мощным индуктором или ингибитором цитохрома P450 или УДФ-глюкуронилтрансфераз (УГТ) (см. раздел 5.2).

Гормональные контрацептивные средства

У здоровых женщин, получавших перампанел в дозе 12 мг (но не 4 или 8 мг) в сутки в течение 21 дня наблюдалось снижение экспозиции левоноргестрела (средняя C_{max} и AUC были снижены на 40 %). Прием перампанела в суточной дозе 12 мг не оказывает влияния на AUC этинилэстрадиола, но снижает его C_{max} на 18 %. Поэтому пациенткам, принимающим перампанел в суточной дозе 12 мг, следует учитывать вероятность снижения эффективности гормональных прогестаген-содержащих контрацептивных средств и использовать дополнительные методы контрацепции (внутриматочные средства или презервативы) (см. раздел 4.4).

Взаимодействие с другими ПЭП

Потенциальное взаимодействие перампанела и других противоэпилептических препаратов (ПЭП) было оценено на основе данных клинических исследований. Популяционный фармакокинетический анализ сводных данных трех исследований III фазы у взрослых и подростков с парциальными приступами позволил дать оценку действия препарата Файкомпа (при однократном приеме суточной дозы до 12 мг) на фармакокинетику других ПЭП. В другом популяционном фармакокинетическом анализе сводных данных из

двадцати исследований фазы I на здоровых добровольцах при приеме препарата Файкомпа в дозе до 36 мг, а также одного исследования фазы II и шести – фазы III у детей, подростков и взрослых пациентов с парциальными или первично-генерализованными тонико-клоническими приступами при приеме препарата Файкомпа в однократной суточной дозе до 16 мг, оценивали влияние сопутствующих ПЭП на клиренс перампанела. Эффект данного взаимодействия на равновесные концентрации приведен в таблице:

Совместно применяемый ПЭП	Влияние ПЭП на концентрацию препарата Файкомпа	Влияние препарата Файкомпа на концентрацию ПЭП
Карбамазепин	Снижение в 3 раза	Снижение менее чем на 10 %
Клобазам	Не влияет	Снижение менее чем на 10 %
Клоназепам	Не влияет	Не влияет
Ламотриджин	Не влияет	Снижение менее чем на 10 %
Леветирацетам	Не влияет	Не влияет
Оскарбазепин	Снижение в 2 раза	Увеличение на 35 % *
Фенобарбитал	Снижение на 20 %	Не влияет
Фенитоин	Снижение в 2 раза	Не влияет
Топирамат	Снижение на 20 %	Не влияет
Вальпроевая кислота	Не влияет	Снижение менее чем на 10 %
Зонисамид	Не влияет	Не влияет

* Без учета активного метаболита моногидроксикарбазепина.

На основе результатов популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с парциальными приступами и у пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами, полный клиренс перампанела повышался при одновременном приеме с карбамазепином (в 3 раза) и фенитоином или окскарбазепином (в 2 раза), которые являются индукторами метаболизма ферментов печени (см. раздел 5.2). Данный эффект следует принимать во внимание при назначении или отмене данных противосудорожных препаратов. Клоназепам, леветирацетам, фенобарбитал, топирамат, зонисамид, клобазам, ламотриджин и вальпроевая кислота не оказывали клинически значимого влияния на клиренс перампанела.

В популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с парциальными приступами прием перампанела клинически значимо не влиял на клиренс клоназепама, леветирацетама, фенобарбитала, фенитоина, топирамата, зонисамида, карбамазепина, клобазама, ламотриджина и вальпроевой кислоты при самой высокой дозе перампанела (12 мг в сутки).

Обнаружено, что перампанел снижает клиренс окскарбазепина на 26 %. Окскарбазепин быстро метаболизируется с участием цитозольной редуктазы до активного метаболита моногидроксикарбазепина. Эффект перампанела на концентрацию моногидроксикарбазепина неизвестен.

Перампанел титруют до достижения клинического эффекта вне зависимости от сопутствующих ПЭП.

Влияние перампанела на субстраты CYP3A

У здоровых добровольцев перампанел (в суточной дозе 6 мг в течение 20 дней) снижал AUC мидазолама на 13 %. Нельзя исключать более значительное снижение экспозиции мидазолама (и других чувствительных субстратов CYP3A) при приеме более высоких доз перампанела.

Влияние индукторов цитохрома P450 на фармакокинетику перампанела

Ожидается, что мощные индукторы изоферментов цитохрома P450, такие как рифампицин и зверобой продырявленный, также могут снижать концентрацию перампанела в плазме. Нельзя исключать возможность повышения концентрации в плазме реактивных метаболитов перампанела в их присутствии. Фелбамат также может уменьшать концентрацию перампанела в плазме.

Влияние ингибиторов цитохрома P450 на фармакокинетику перампанела

У здоровых добровольцев прием кетоконазола (в суточной дозе 400 мг в течение 10 дней), являющегося ингибитором изофермента CYP3A4, увеличивал AUC перампанела на 20 % и продлевал его $t_{1/2}$ на 15 % (67,8 ч против 58,4 ч). При комбинации перампанела с другим ингибитором изофермента CYP3A4 с периодом полувыведения большим, чем у кетоконазола, или при более длительном приеме ингибитора нельзя исключать усиления эффекта.

Взаимодействие с леводопой

У здоровых добровольцев прием перампанела (в суточной дозе 4 мг в течение 19 дней) не оказывал влияния на AUC или $C_{\max}$ леводопы.

Взаимодействие с алкоголем

В исследовании фармакодинамического взаимодействия на здоровых добровольцах эффект, оказываемый перампанелом на выполнение действий, требующих внимательности

и быстроты реакции, такие как управление автомобилем, усиливался приемом алкоголя.

Множественный прием перампанела в суточной дозе 12 мг повышал выраженность раздраженности, спутанности сознания и депрессии по результатам 5-ти балльной шкалы оценки Профиля эмоционального состояния. Этот эффект также наблюдается при приеме перампанела в комбинации с другими депрессантами центральной нервной системы (ЦНС).

Применение в педиатрии

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только у взрослых.

В популяционном фармакокинетическом анализе у подростков в возрасте 12 лет и старше и детей в возрасте от 4 до 11 лет, не отмечалось заметных отличий от взрослой популяции.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщинам с сохраненным детородным потенциалом, не использующим методы контрацепции, прием препарата Файкомпа рекомендуется только в случае крайней необходимости. Препарат Файкомпа может снижать эффективность прогестаген-содержащей гормональной контрацепции. Поэтому рекомендуется дополнительная негормональная форма контрацепции (см. разделы 4.4 и 4.5).

Беременность

Данные по применению перампанела у беременных существенно ограничены (менее 300 исходов беременности). Исследования на животных не выявили тератогенного эффекта у крыс или кроликов, но показали эмбриотоксичность у крыс в дозах, токсичных для материнского организма (см. раздел 5.3). Не рекомендуется применять препарат Файкомпа при беременности.

Лактация

В исследованиях на крысах было показано, что перампанел и/или его метаболиты выделяются с грудным молоком (детальная информация в разделе 5.3). Неизвестно,

выделяется ли перампанел с грудным молоком у человека, поэтому риск для ребенка нельзя исключить.

Учитывая преимущества как грудного вскармливания для ребенка, так и терапии для женщины, необходимо либо прекратить грудное вскармливание, либо воздержаться от приема/прекратить прием препарата Файкомпа в период грудного вскармливания.

Фертильность

В исследованиях фертильности у крыс было показано, что в высоких дозах (30 мг/кг) перампанел продлевает и нарушает регулярность эстрального цикла у самок, однако эти изменения не влияли на фертильность и раннее развитие плода. Влияния на мужскую фертильность не обнаружено (см. раздел 5.3). Эффект перампанела на фертильность человека не изучался.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Файкомпа обладает умеренным воздействием на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Перампанел может вызывать головокружение и сонливость и, тем самым, влиять на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Пациентам не рекомендуется управлять транспортными средствами, работать со сложным оборудованием или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности до тех пор, пока не выяснится, влияет ли перампанел на их способность выполнять эти действия (см. разделы 4.4 и 4.5).

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Во всех контролируемых и неконтролируемых исследованиях с участием пациентов с парциальными приступами, 1639 пациентов принимали перампанел, из них 1147 принимали препарат в течение 6 мес. и 703 – более 12 мес.

В контролируемых и неконтролируемых исследованиях с участием пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами (ПГТКП), 114 пациентов принимали перампанел, из них 68 пациентов принимали перампанел в течение 6 месяцев и 36 пациентов – на протяжении более 12 месяцев.

Нежелательные реакции, приводившие к выходу пациентов из исследований:

Нежелательные реакции, приводившие к выходу пациентов с парциальными приступами из контролируемых исследований III фазы, отмечались в 1,7 % (3 из 172), 4,2 % (18 из 431) и 13,7 % (35 из 255) у пациентов, получавших перампанел, соответственно, в дозах 4 мг, 8 мг и 12 мг в сутки, и в 1,4 % (6 из 442) — у пациентов, получавших плацебо. Чаще всего причинами выхода из исследований являлись головокружение и сонливость (с частотой ≥ 1 % и чаще, чем в группе плацебо).

В контролируемом клиническом исследовании III фазы с участием пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами нежелательные реакции, приводившие к выходу пациентов из исследования, отмечались у 4,9 % (4 из 81) пациентов, получавших перампанел в дозе 8 мг, и у 1,2 % (1 из 82) в группе плацебо. Нежелательной реакцией, наиболее часто приводившей к выходу из исследования, было головокружение (с частотой ≥ 2 % и чаще, чем в группе плацебо).

Пострегистрационное применение

На фоне лечения перампанелом сообщалось о тяжелых кожных нежелательных реакциях, включая лекарственно-обусловленную эозинофилию с системными симптомами (DRESS-синдром) (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице ниже перечислены нежелательные реакции, отмечавшиеся при применении препарата Файкомпа в клинических исследованиях, согласно системно-органным классам и частоте их встречаемости. Для оценки частоты возникновения нежелательных явлений применяется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

В пределах каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности.

Класс систем и органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
Нарушения метаболизма и питания		Снижение аппетита Повышение аппетита		
Психические нарушения		Агрессия Гнев Беспокойство Спутанность сознания	Суицидальное мышление Попытка суицида Галлюцинации	
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение Сонливость	Атаксия Дизартрия Нарушение равновесия Повышенная раздражительность		
Нарушения со стороны органа зрения		Диплопия Нечеткость зрения		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Вертиго		
Желудочно-кишечные нарушения		Тошнота		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				Лекарственно-обусловленная эозинофилия с системными симптомами (DRESS-синдром)* Синдром Стивенса-Джонсона*
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Боль в спине		
Общие нарушения и реакции в месте введения		Нарушение походки Утомляемость		
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение массы тела		
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		Падения		

* см. раздел 4.4

Дети и подростки

Данные клинических исследований у 196 подростков, подвергшихся воздействию перампанела в ходе двойных слепых исследований при парциальных и первично-

генерализованных тонико-клонических приступах показали, что профиль безопасности перампанела у них тот же, что и у взрослых, за исключением агрессии, которая чаще проявлялась у подростков, чем у взрослых.

Данные клинических исследований у 180 педиатрических пациентов, подвергшихся воздействию перампанела в многоцентровом открытом исследовании, общий профиль безопасности у детей был аналогичен тому, который был установлен для подростков и взрослых, за исключением сонливости, раздражительности, агрессии и ажитации, которые чаще встречались в педиатрическом исследовании по сравнению с исследованиями у подростков и взрослых.

Имеющиеся данные о применении у детей не позволяют предположить каких-либо клинически значимых эффектов перампанела на параметры роста и развития, включая массу тела, рост, функцию щитовидной железы, уровень инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF 1), когнитивные способности (при оценке по графику нейропсихологической оценки Альденкампа-Бейкера [ABNAS]), поведение (по оценке согласно оценочному списку поведения ребенка [CBCL]) и ловкость (по оценкам теста Лафайета с канавками на пегборде [LGPT]). Однако долгосрочные последствия (более 1 года) на обучаемость, интеллект, рост, эндокринную функцию и половое созревание у детей остаются неизвестными.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор).

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03.

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru.

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>.

Республика Казахстан

РГП на ПВХ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д.13.

Телефон: + 7 (7172) 23 51 35.

Эл. почта: farm@dari.kz

Сайт: <https://www.ndda.kz>.

4.9 Передозировка

Симптомы

Были зарегистрированы пострегистрационные случаи преднамеренной и случайной передозировки у пациентов детского возраста с дозами перампанела до 36 мг и у взрослых пациентов с дозами до 300 мг. Наблюдаемые нежелательные реакции включали такие реакции, как изменение психического состояния, агитация, агрессивное поведение, кома и сниженный уровень сознания. Восстановление пациентов прошло без последствий.

Лечение

Специфического антидота не существует. Показана общая поддерживающая терапия, включающая мониторинг жизненных показателей и клинического статуса пациента. Учитывая длительный период полувыведения перампанела, его эффекты могут иметь большую продолжительность по времени. Из-за низкого почечного клиренса перампанела проведение специальных процедур, таких как форсированный диурез, гемодиализ или гемоперфузия, малоэффективно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептические средства; другие противоэпилептические средства.

Код АТХ: N03AX22

Механизм действия

Перампанел является первым в своем классе селективным неконкурентным антагонистом ионотропных α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионат- (АМРА) глутаматных рецепторов на постсинаптических нейронах. Глутамат – главный возбуждающий нейромедиатор в центральной нервной системе (ЦНС), играющий важную роль в патогенезе ряда неврологических заболеваний, вызванных перевозбуждением нейронов. Предполагается, что активация АМРА-рецепторов глутаматом отвечает за наиболее быструю возбуждающую синаптическую передачу в головном мозге. В исследованиях *in vitro*, перампанел не конкурировал с АМРА за связывание с рецептором АМРА, однако он вытеснялся из связывания неконкурентными антагонистами АМРА рецепторов. Это указывает на то, что перампанел является неконкурентным антагонистом АМРА рецепторов. В исследованиях *in vitro* перампанел ингибировал АМРА-индуцированное (но не N-метил-D-аспартат (NMDA) индуцированное) повышение внутриклеточной концентрации кальция. *In vivo* перампанел значительно увеличивал латентный период в АМРА-индуцированной модели эпилептического приступа.

Точный механизм развития противосудорожного эффекта перампанела у человека подлежит дальнейшему изучению.

Фармакодинамические эффекты

На основе сводных данных трех проведенных исследований эффективности при парциальных эпилептических приступах был проведен анализ фармакокинетики и фармакодинамики (эффективности) перампанела. Также был проведен анализ фармакокинетики и фармакодинамики (эффективности) перампанела на основе данных

исследования эффективности при первично-генерализованных тонико-клонических приступах. Согласно результатам двух анализов, величина воздействия перампанела коррелировала с выраженностью снижения частоты приступов.

Воздействие на психомоторные функции

В дозах 8 и 12 мг перампанел при однократном и многократном приеме дозозависимо ухудшал психомоторные функции у здоровых добровольцев. Эффект, оказываемый перампанелом на сложные психомоторные функции, такие как управление автомобилем, усиливался приемом алкоголя. Характеристики психомоторных функций возвращались к исходным значениям в течение 2 недель после прекращения приема перампанела.

Воздействие на когнитивную функцию

При оценке в серии стандартных тестов воздействия перампанела на внимательность и память у здоровых добровольцев какого-либо влияния, как при однократном, так и при многократном приеме препарата в дозах до 12 мг/сутки отмечено не было.

В плацебо контролируемом исследовании, проведенном у пациентов подросткового возраста, не было выявлено существенных изменений когнитивных функций в группе перампанела по сравнению с плацебо при оценке с помощью системы автоматизированных тестов когнитивных функций, названной Когнитивной Системой Исследования Лекарств (Cognitive Drug Research System, сокращенно - система CDR). В открытом продолженном исследовании также не наблюдалось существенных изменений по общему баллу системы CDR после 52 недель терапии перампанелом (см. подраздел «Применение в педиатрии» данного раздела).

В открытом, без группы контроля, исследовании дополнительной терапии перампанелом, проведенном у пациентов детского возраста, не наблюдалось клинически значимых изменений когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем, измеренным с помощью Графика нейропсихологической оценки Альденкампа-Бейкера (ABNAS, Aldenkamp-Baker neuropsychological assessment schedule) (см. подраздел «Применение в педиатрии» данного раздела).

Влияние на настроение и скорость реакции на внешнее воздействие

Скорость реакции на внешнее воздействие (возбудимость) у здоровых добровольцев, получавших перампанел в дозах от 4 мг до 12 мг в сутки, дозозависимо снижалась.

Ухудшение настроения у добровольцев отмечалось только на фоне приема 12 мг/сутки, изменения настроения были незначительными и отражали общее снижение скорости реакции на внешнее воздействие. Многократный прием перампанела в суточной дозе 12 мг усиливал ухудшающий эффект алкоголя на бдительность и скорость реакции на внешнее воздействие и повышал выраженность раздраженности, спутанности сознания и депрессии по результатам 5-ти балльной шкалы оценки профиля эмоционального состояния.

Влияние на электрофизиологические параметры сердца

Перампанел в суточных дозах до 12 мг не удлинял интервал QTc и не оказывал какого-либо дозозависимого или клинически значимого воздействия на длительность комплексов QRS.

Клиническая эффективность и безопасность

Парциальные эпилептические приступы

Эффективность перампанела при парциальных приступах была установлена в ходе трех 19-недельных рандомизированных двойных-слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследований у взрослых и подростков. У пациентов отмечались парциальные приступы при наличии или отсутствии вторичной генерализации, адекватно не контролируемые другими (от одного до комбинации из трех) противоэпилептическими препаратами (ПЭП). В течение 6-недельного исходного периода у пациентов требовалось иметь более пяти приступов, при этом период без приступов не превышал 25 дней. В этих трех исследованиях средняя продолжительность эпилепсии у пациентов составляла около 21,06 года. От 85,3 % до 89,1 % пациентов принимали от двух до трех сопутствующих ПЭП с одновременной стимуляцией блуждающего нерва или без нее.

В первых двух исследованиях (исследования 304 и 305) перампанел в суточных дозах 8 и 12 мг, а в третьем (исследование 306) — в суточных дозах 2, 4 и 8 мг сравнивали с плацебо. Во всех трех исследованиях после 6-недельного исходного периода для определения исходной частоты приступов до рандомизации, пациенты были рандомизированы и получали перампанел путем титрования дозы до рандомизированной дозы. Во время периода титрования во всех трех исследованиях лечение начиналось с суточной дозы 2 мг, которую еженедельно увеличивали на 2 мг/сутки до целевой дозы. Пациенты с непереносимыми побочными эффектами могли оставаться на прежней дозе или снизить дозу до ранее переносимой. Во всех трех исследованиях за периодом титрования следовал

поддерживающий период, который длился 13 недель, в течение которого пациенты должны были оставаться на стабильной дозе перампанела.

Согласно объединенным результатам трех исследований доля пациентов, достигших 50 % снижения частоты приступов, составила соответственно 19 % для группы плацебо, 29 % для дозировки 4 мг, 35 % для 8 мг и 35 % для 12 мг. Статистически значимое снижение частоты приступов за 28 дней (период терапии по сравнению с исходным периодом) в сравнении с плацебо было показано для дозировок 4 мг/сутки (исследование 306), 8 мг/сутки (исследования 304, 305 и 306) и 12 мг/сутки (исследования 304 и 305). Доля пациентов, достигших 50 % снижения частоты приступов, в комбинации с фермент-индуцирующими ПЭП в группах 4 мг, 8 мг и 12 мг составила соответственно 23,0 %, 31,5 % и 30,0 %, а в комбинации с ПЭП, не являющимися индукторами ферментов – 33,3 %, 46,5 % и 50,0 % соответственно. Эти результаты показывают, что прием перампанела в дозах от 4 до 12 мг 1 раз в сутки в качестве дополнительной терапии в данной группе пациентов значительно более эффективен по сравнению с плацебо.

Данные плацебо-контролируемых исследований показали, что улучшение контроля над приступами наблюдалось при однократном приеме 4 мг перампанела в сутки, и увеличивалось при повышении суточной дозы до 8 мг. При увеличении суточной дозы до 12 мг не наблюдалось дополнительного повышения эффективности препарата по сравнению с дозой 8 мг в отношении всей популяции пациентов. Повышение эффективности перампанела в дозе 12 мг отмечалось у некоторых пациентов, хорошо переносящих дозу 8 мг, при недостаточном клиническом ответе на эту дозу. Клинически значимое снижение частоты приступов относительно плацебо достигалось уже на второй неделе после достижения суточной дозы 4 мг.

От 1,7 до 5,8 % пациентов, принимавших перампанел в клинических исследованиях, имели свободу от приступов в течение 3-месячного поддерживающего периода по сравнению с 0 -1,0 % в группе плацебо.

Открытое продленное исследование

97 % (1186) пациентов, завершивших рандомизированные исследования применения перампанела при парциальных приступах, в течение 16 недель были переведены на прием перампанела в открытом продленном исследовании, за которым последовал длительный

период поддержания дозы, в котором они принимали перампанел не менее 1 года в средней суточной дозе 10,05 мг.

Первично-генерализованные тонико-клонические приступы

Эффективность перампанела в качестве дополнительной терапии первично-генерализованных тонико-клонических приступов (ПГТКП) у пациентов в возрасте 12 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией была установлена в ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (исследование 332). Соответствующие критериям включения в исследование пациенты, получавшие стабильную дозу от одного до трех ПЭП и имевшие не менее трех первично-генерализованных тонико-клонических приступов в течение 8-недельного исходного периода, были рандомизированы в группу перампанела или плацебо. В исследование было включено 164 пациента (перампанел $n = 82$, плацебо $n = 82$). Дозу титровали в течение четырех недель до целевой дозы 8 мг/сутки или максимальной переносимой дозы и продолжали терапию еще 13 недель на уровне дозы, достигнутом в конце периода титрования. Общий период лечения составил 17 недель. Исследуемый препарат давали один раз в сутки.

Доля пациентов, достигших 50 % снижение частоты приступов, при первично-генерализованных тонико-клонических приступах в течение поддерживающего периода была значительно выше в группе перампанела (58,0 %), чем в группе плацебо (35,8 %), $P=0,0059$. Доля пациентов, достигших 50 % снижение частоты приступов, в комбинации с фермент-индуцирующими ПЭП составила 22,2 %, а в комбинации с ПЭП, не являющимися индукторами ферментов – 69,4 %. Число пациентов, принимающих перампанел в комбинации с фермент-индуцирующими ПЭП, было небольшим ($n = 9$). Медиана процентного изменения частоты первично-генерализованных тонико-клонических приступов за 28 дней в течение периода титрования и поддержания (вместе) по сравнению с периодом до рандомизации была выше в группе перампанела (-76,5 %), чем в группе плацебо (-38,4 %), $P < 0,0001$. В течение 3-месячного поддерживающего периода 30,9 % (25/81) пациентов в группе перампанела в клинических исследованиях были свободны от ПГТКП в сравнении с 12,3 % (10/81) пациентов в группе плацебо.

Другие подтипы идиопатических генерализованных приступов

Эффективность и безопасность перампанела у пациентов с миоклоническими приступами не установлены. Имеющихся данных недостаточно, чтобы прийти к какому-либо заключению.

Перампанел не продемонстрировал эффективность при лечении абсансов.

В исследовании 332 у пациентов с ПГТКП, которые также имели миоклонические приступы, отсутствие приступов было достигнуто у 16,7 % (4/24) пациентов из группы перампанела в сравнении с 13,0 % (3/23) - из группы плацебо. У пациентов с сопутствующими абсансами отсутствие приступов было достигнуто у 22,2 % (6/27) пациентов из группы перампанела в сравнении с 12,1 % (4/33) - из группы плацебо. Отсутствие всех видов приступов было достигнуто у 23,5 % (19/81) пациентов из группы перампанела в сравнении с 4,9 % (4/81) - из группы плацебо.

Открытое продленное исследование

Из 140 пациентов, завершивших исследование 332, 114 (81,4 %) были включены в продленное исследование. Пациенты в течение 6 недель были переведены на прием перампанела, а затем вступили в долгосрочный поддерживающий период (≥ 1 года). В продленном исследовании у 73,7 % (84/114) пациентов модальная суточная доза перампанела составляла 4-8 мг/сутки, а у 16,7 % (19/114) - 8-12 мг/сутки. Снижение частоты ПГТКП по меньшей мере на 50 % наблюдалось у 65,9 % (29/44) пациентов после 1 года лечения в течение продленного исследования (относительно частоты приступов до начала терапии перампанелом). Эти данные согласуются с данными для процентного изменения частоты приступов и показали, что доля пациентов, достигших 50 % снижения частоты приступов, при ПГТКП была стабильной во времени примерно с 26 недели до конца года 2. Аналогичные результаты были получены при сравнительном анализе всех приступов и абсансов с миоклоническими приступами с течением времени.

Переход на монотерапию

В ретроспективном исследовании клинической практики 51 пациент с эпилепсией, получавший перампанел в качестве дополнительного лечения, перешел на монотерапию перампанелом. Большинство из этих пациентов имели в анамнезе парциальные приступы. Из них 14 пациентов (27 %) вернулись к дополнительной терапии в последующие месяцы. Тридцать четыре (34) пациента находились под наблюдением в течение по меньшей мере 6

месяцев, и из них 24 пациента (71 %) оставались на монотерапии перампанелом в течение по меньшей мере 6 месяцев. Десять (10) пациентов находились под наблюдением в течение не менее 18 месяцев, и из них 3 пациента (30 %) оставались на монотерапии перампанелом в течение не менее 18 месяцев.

Применение в педиатрии

В трех базовых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях III фазы принимало участие 143 подростка в возрасте от 12 до 18 лет. Результаты, полученные у подростков, были схожи с результатами у взрослых пациентов.

В исследовании 332 у пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами участвовали 22 подростка в возрасте от 12 до 18 лет. Результаты, полученные у подростков, были схожи с результатами у взрослых пациентов.

Было проведено 19-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с открытой продленной фазой (исследование 235) для оценки краткосрочного влияния перампанела на когнитивные функции (в дозах от 8 до 12 мг один раз в сутки) в качестве дополнительной терапии у 133 (перампанел n=85, плацебо n=48) подростков в возрасте от 12 до 18 лет с адекватно неконтролируемыми парциальными приступами. Когнитивные функции оценивались с помощью системы автоматизированных тестов когнитивных функций, названной Когнитивной Системой Исследования Лекарств (система CDR) и её показателя, Общего когнитивного Т-балла, который представляет собой составной балл, полученный на основании тестирования 5 доменов: силы внимания, непрерывности внимания, качества эпизодической вторичной памяти, качества рабочей памяти и скорости памяти. Среднее изменение (CO) от исходного уровня к концу двойного слепого периода лечения (19 недель) Общего когнитивного Т-балла при оценке когнитивных функций в системе CDR составило 1,1 (7,14) в группе плацебо и (минус) -1,0 (8,86) в группе перампанела, со средней разницей между группами лечения, рассчитанной методом наименьших квадратов (95% ДИ) = (минус) -2,2 (5,2, 0,8). Статистически значимых различий между группами лечения не было ($p = 0,145$). На исходном уровне Общие когнитивные Т-баллы при оценке когнитивных функций в системе CDR для плацебо и перампанела составили 41,2 (10,7) и 40,8 (13,0) соответственно. У пациентов, получавших перампанел в открытой расширенной фазе ($n = 112$), среднее изменение (CO) Общего когнитивного Т-балла в системе CDR оценки когнитивных функций от исходного уровня

до окончания открытого периода лечения (52 недели) составило (минус) -1,0 (9,91). Это изменение не было статистически значимым ($p = 0,96$). После 52 недель лечения перампанелом ($n = 114$) не наблюдалось никакого влияния на рост костей. После 104 недель лечения ($n = 114$) не наблюдалось никакого влияния на массу тела, рост и половое созревание.

Было проведено открытое неконтролируемое исследование (исследование 311) для оценки соотношения воздействия и эффективности перампанела в качестве дополнительной терапии у 180 детей (в возрасте от 4 до 11 лет) с неадекватно контролируруемыми парциальными или первично-генерализованными тонико-клоническими приступами. Пациентам повышали дозу перампанела в течение 11 недель до целевой дозы 8 мг/сут или максимально переносимой дозы (не более 12 мг/сут) для пациентов, не принимающих сопутствующие СУРЗА-индуцирующие противоэпилептические препараты (карбамазепин, окскарбазепин, эсикарбазепин и фенитоин) или 12 мг/сут (максимально переносимая доза не более 16 мг/сут) для пациентов, принимающих сопутствующие противоэпилептические препараты, индуцирующие СУРЗА. Доза перампанела, достигнутая в конце титрования, сохранялась в течение 12 недель (всего 23 недели воздействия). По завершении основной фазы исследования пациенты, вступившие в продленную фазу, получали лечение в течение дополнительных 29 недель с общей продолжительностью воздействия 52 недели.

У пациентов с парциальными приступами (148 пациентов) медиана изменения частоты приступов за 28 дней, доля пациентов, достигших 50 % и более снижение частоты приступов, и частота свободы от приступов после 23 недель лечения перампанелом составили 40,1 %, 46,6 % ($n = 69/148$) и 11,5 % ($n = 17/148$), соответственно, для общего числа парциальных приступов. Влияние терапии на медиану снижения частоты приступов (недели 40-52: всего 108 пациентов, - 69,4 %), долю пациентов, достигших 50% снижение частоты приступов, (недели 40-52: 62,0 %, $n = 67/108$) и частоту отсутствия приступов (недели 40-52: 13,0 %, $n = 14/108$) сохранялось после 52 недель лечения перампанелом.

В подгруппе пациентов с парциальными приступами с вторичной генерализацией (54 пациента) эти значения составили 58,7 %, 64,8 % ($n = 35/54$) и 18,5 % ($n = 10/54$), соответственно, для вторично-генерализованных тонико-клонических приступов. Влияние терапии на медиану снижения частоты приступов (недели 40-52: всего 41 пациент, - 73,8 %), долю пациентов, достигших 50% снижение частоты приступов, (недели 40-52: 80,5 %, $n = 33/41$) сохранялось после 52 недель лечения перампанелом.

n = 33/41) и частоту отсутствия приступов (недели 40-52: 24,4 %, n = 10/41) сохранялось после 52 недель лечения перампанелом.

У пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами (22 пациента, из которых 19 в возрасте от 7 до 12 лет и 3 – в возрасте от 4 до 7 лет) медиана изменения частоты приступов за 28 дней, доля пациентов, достигших 50 % и более снижение частоты приступов, и частота свободы от приступов составили 69,2 %, 63,6 % n = 14/22) и 54,5 % (n = 12/22), соответственно. Влияние терапии на медиану снижения частоты приступов (недели 40-52: всего 13 пациентов, - 100,0 %), долю пациентов, достигших 50% снижение частоты приступов, (недели 40-52: 61,5 %, n = 8/13) и частоту отсутствия приступов (недели 40-52: 38,5 %, n = 5/13) сохранялось после 52 недель лечения перампанелом. К данным результатам следует относиться с осторожностью ввиду небольшого количества пациентов.

Аналогичные результаты были получены в подгруппе пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) (19 пациентов, из которых 17 в возрасте от 7 до 12 лет и 2 – в возрасте от 4 до 7 лет): соответствующие значения составили 56,5 %, 63,2 % (n = 12/19) и 52,6 % (n = 10/19). Влияние терапии на медиану снижения частоты приступов (недели 40-52: всего 11 пациентов, - 100,0 %), долю пациентов, достигших 50 % снижение частоты приступов, (недели 40-52: 54,5 %, n = 6/11) и частоту отсутствия приступов (недели 40-52: 36,4 %, n = 4/11) сохранялось после 52 недель лечения перампанелом. К данным результатам следует относиться с осторожностью ввиду небольшого количества пациентов.

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетику перампанела изучали у здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 79 лет, у взрослых, подростков и детей с парциальными эпилептическими приступами и первично-генерализованными тонико-клоническими приступами, у взрослых с болезнью Паркинсона, взрослых с диабетической нейропатией, взрослых с рассеянным склерозом, и пациентов с печеночной недостаточностью.

Абсорбция

При приеме внутрь перампанел быстро и полностью всасывается, эффект «первого прохождения» через печень незначителен.

Пероральная суспензия перампанела биоэквивалентна в пересчете на мг таблеткам перампанела в условиях приема натощак. При приеме одной дозы 12 мг обеих форм препарата с пищей с высоким содержанием жира, пероральная суспензия перампанела достигает аналогичную $AUC_{0-\infty}$ и приблизительно на 23% более низкую $C_{\max}$, а также имеет двухчасовую задержку во времени достижения максимальной концентрации в плазме крови ($t_{\max}$) по сравнению с таблетированной формой. Однако популяционный фармакокинетический анализ показал, что при моделировании равновесного состояния $C_{\max}$ и $AUC_{(0-24ч)}$ пероральной суспензии перампанела были биоэквивалентны таблетированному препарату как при приеме натощак, так и с приемом пищи.

При одновременном приеме с пищей с высоким содержанием жира $C_{\max}$ и $AUC_{0-\infty}$ однократной дозы 12 мг перампанела были примерно на 22% и 13% ниже соответственно, чем при приеме натощак.

Распределение

Данные исследований *in vitro* указывают на то, что перампанел примерно на 95 % связывается с белками плазмы.

In vitro было показано, что перампанел не является ни субстратом, ни значимым ингибитором транспортных полипептидов органических анионов (ОАТР) 1B1 и 1B3, переносчиков органических анионов (ОАТ) 1, 2, 3 и 4, переносчиков органических катионов (ОСТ) 1, 2 и 3, а также эффлюксных переносчиков Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

Биотрансформация

Перампанел в значительной степени метаболизируется путем первичного окисления и последующего глюкуронирования. Согласно результатам клинических исследований у здоровых добровольцев, принимавших перампанел с радиоактивной меткой, поддерживаемым результатами исследований *in vitro* с рекомбинантным цитохромом P450

и в микросомах печени человека, метаболизм перампанела первично опосредуется изоферментами CYP3A.

После применения перампанела с радиоактивной меткой в плазме определяются лишь следовые количества его метаболитов.

Элиминация

После приема перампанела с радиоактивной меткой восемью здоровыми взрослыми или пожилыми добровольцами, около 30 % радиоактивной метки обнаруживали в моче и 70 % — в кале. Выделенная радиоактивная метка, представляла собой, главным образом, смесь окисленных и конъюгированных метаболитов. В популяционном фармакокинетическом анализе сводных данных 19 клинических исследований I фазы, средний период полувыведения ($T_{1/2}$) перампанела составил 105 ч. При одновременном применении с карбамазепином, являющимся мощным индуктором изофермента CYP3A, средний $T_{1/2}$ перампанела составлял 25 ч.

Линейность/Нелинейность

В популяционном фармакокинетическом анализе объединенных данных из двадцати исследований Фазы I на здоровых добровольцах, получавших перампанел в дозе от 0,2 до 36 мг в виде однократной или многократной дозы, одного исследования Фазы II и пяти исследований Фазы III у пациентов с парциальными приступами, получавших перампанел в дозе от 2 до 16 мг/сутки, а также двух исследований Фазы III у пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами, получающих перампанел в дозе от 2 до 14 мг/сутки, между величиной дозы и концентрацией перампанела в плазме была установлена линейная зависимость.

Особые группы пациентов

Печеночная недостаточность

Фармакокинетику перампанела после приема однократной дозы 1 мг оценивали у 12 пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени (классы A и B по шкале Чайлд-Пью) и демографически соответствующих им 12 здоровых добровольцев. Средний кажущийся клиренс несвязанного перампанела при печеночной недостаточности

легкой степени составил 188 мл/мин против 338 мл/мин у здоровых добровольцев, и 120 мл/мин (против 392 мл/мин) — при умеренной ее степени. $T_{1/2}$ у пациентов с печеночной недостаточностью был удлиннен: при легкой степени – до 306 ч против 125 ч у здоровых добровольцев, при умеренной степени – до 295 ч против 139 ч.

Почечная недостаточность

Фармакокинетику перампанела у пациентов с почечной недостаточностью отдельно не изучали. Элиминация перампанела осуществляется почти исключительно путем образования метаболитов с последующей их быстрой экскрецией. В плазме обнаруживают только следовые количества метаболитов перампанела. В популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с парциальными приступами и клиренсе креатинина 39–160 мл/мин, получавших в ходе плацебо-контролируемых исследований перампанел в дозах до 12 мг/сутки, зависимости между клиренсом перампанела и клиренсом креатинина отмечено не было. В популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами, получавших перампанел в дозах до 8 мг/сутки в ходе плацебо-контролируемых исследований зависимости между клиренсом перампанела и первоначальным клиренсом креатинина отмечено не было.

Влияние пола

В популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с парциальными приступами, получавших перампанел в дозах до 12 мг/сутки и у пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами, получавших перампанел в дозах до 8 мг/сутки, в ходе плацебо-контролируемых исследований клиренс перампанела у женщин (0,54 л/ч) был на 18 % ниже, чем у мужчин (0,66 л/ч).

Лица пожилого возраста (старше 65 лет)

В популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов в возрасте от 12 до 74 лет с парциальными приступами, получавших в ходе плацебо-контролируемых исследований перампанел в дозах до 12 мг и у пациентов в возрасте от 12 до 58 лет с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами, получавших перампанел до 8 мг в сутки, не было обнаружено существенного влияния возраста на клиренс перампанела. Коррекция дозы у пожилых пациентов не требуется (см. раздел 4.2).

Дети

В популяционном фармакокинетическом анализе сводных данных у детей в возрасте от 4 до 11 лет, пациентов подросткового возраста в возрасте 12 лет и старше и взрослых клиренс перампанела увеличивался с увеличением массы тела. Следовательно, необходима коррекция дозы для детей в возрасте от 4 до 11 лет с массой тела менее 30 кг (см. раздел 4.2).

Исследования лекарственного взаимодействия

Оценка лекарственного взаимодействия in vitro

Ингибирование ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств

В микросомах печени человека перампанел (в концентрации 30 мкмоль/л) оказывал слабое ингибирующее воздействие на CYP2C8 и UGT1A9 среди прочих печеночных ферментов и УГТ.

Индукция ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств

В сравнении с контрольными препаратами (включая фенобарбитал и рифампицин), перампанел оказывал слабое индуцирующее воздействие на CYP2B6 (в концентрации 30 мкмоль/л) CYP3A4/5 (в концентрации не менее 3 мкмоль/л) среди основных печеночных ферментов и УГТ в культивированных человеческих гепатоцитах.

5.3 Данные доклинической безопасности

Нежелательные реакции, которые не наблюдались в клинических исследованиях, но наблюдались у животных при уровнях воздействия, аналогичных уровням клинического воздействия, и которые могут иметь отношение к клиническому применению, были следующими:

В исследовании фертильности на крысах у самок наблюдались продолжительные и нерегулярные эстральные циклы при максимальной переносимой дозе (30 мг/кг); однако эти изменения не повлияли на фертильность и раннее эмбриональное развитие. Воздействия на мужскую фертильность не выявлено.

Выведение с грудным молоком у крыс измеряли через 10 дней после родов. Уровни достигли пика через час и превышали уровни в плазме в 3,65 раза.

В исследовании пре- и постнатального развития токсичности на крысах наблюдались аномальные условия родов и кормления при дозах, токсичных для матери, и количество мертворожденного потомства увеличивалось. Поведенческое и репродуктивное развитие потомства не изменилось, но некоторые параметры физического развития показали некоторую задержку, которая, вероятно, является вторичной по отношению к фармакологическим эффектам перампанела на ЦНС. Плацентарный перенос был относительно низким; у плода было обнаружено 0,09 % или менее от введенной дозы.

Доклинические данные показывают, что перампанел не обладает генотоксичностью и канцерогенным действием. Введение максимально переносимых доз крысам и обезьянам приводило к фармакологическим клиническим признакам ЦНС и снижению конечной массы тела. Изменений, напрямую связанных с применением перампанела, в клинической патологии или гистопатологии не было.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Сорбитол (E420) жидкий кристаллизирующийся

Целлюлоза микрокристаллическая (E460)

Натрия кармеллоза (E466)

Полоксамер 188

Симетикона эмульсия 30% (вода очищенная, силиконовое масло, полисорбат 65, метилцеллюлоза, силикагель, макрогола стеарат, сорбиновая кислота, бензойная кислота (E210) и кислота серная)

Лимонная кислота безводная (E330)

Натрия бензоат (E211)

Вода очищенная

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

30 месяцев.

После первого вскрытия

90 дней.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30° С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка:

По 340 мл во флакон янтарного цвета из полиэтилентерефталата (ПЭТФ) объемом 380 мл с крышкой из полипропилена, снабженной прокладкой, с функцией защиты от детей.

Вторичная упаковка:

По 1 флакону вместе с 2 шприцами-дозаторами объемом 20 мл, специальным адаптером для шприцев из полиэтилена низкой плотности (ПЭНП) и листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

Место вскрытия картонной пачки заклеено прозрачным защитным стикером.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенное Королевство / United Kingdom

Эйсай Юроп Лимитед / Eisai Europe Limited

European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN

Тел.: +44 (0) 845 676 1400

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Эйсай»

117342, г. Москва, ул. Профсоюзная, д.65, к.1, этаж 21, комн. 5.02

Телефон: +7 (495) 580 70 26, +7 (495) 580 70 27

Электронная почта: info_russia@eisai.net.

Республика Казахстан

ТОО «НеоТекФарм»

г. Алматы, ул. Тимирязева 18а.

Телефон: +7 (727)332 40 49 доб. 1131

Электронная почта: phv@neotechpharm.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Файкомпа доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>