

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Лакосамид, 50 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой
Лакосамид, 100 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой
Лакосамид, 150 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой
Лакосамид, 200 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лакосамид.

Лакосамид, 50 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 мг лакосамида.

Лакосамид, 100 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Каждая таблетка содержит 100 мг лакосамида.

Лакосамид, 150 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Каждая таблетка содержит 150 мг лакосамида.

Лакосамид, 200 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Каждая таблетка содержит 200 мг лакосамида.

Полный перечень вспомогательных веществ приведён в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Лакосамид, 50 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе — ядро от белого до почти белого цвета.

Лакосамид, 100 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе — ядро от белого до почти белого цвета.

Лакосамид, 150 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе — ядро от белого до почти белого цвета.

Лакосамид, 200 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой белого или почти белого цвета с риской. На поперечном разрезе — ядро от белого до почти белого цвета.

Линия разлома (риска) предназначена исключительно для упрощения разделения таблетки и её проглатывания, а не для разделения на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Лакосамид показан взрослым, подросткам и детям 4 лет и старше:

- с эпилепсией в качестве монотерапии или дополнительной терапии парциальных судорожных приступов, сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией.

- с идиопатической генерализованной эпилепсией в качестве дополнительной терапии первично-генерализованных тонико-клонических приступов (ПГТКП).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Доза препарата подбирается исходя из индивидуальной потребности пациента и переносимости препарата.

Взрослые

Монотерапия парциальных судорожных приступов

Рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг 2 раза в день, которая должна быть увеличена до начальной терапевтической дозы 100 мг 2 раза в день по истечении 1-ой недели.

Лечение лакосамидом может быть также начато с дозы 100 мг 2 раза в день на основании оценки врача скорости необходимого снижения судорожной активности по сравнению с риском развития побочных эффектов.

В зависимости от ответа и переносимости, поддерживающая доза может быть увеличена на 100 мг/сутки (по 50 мг 2 раза в день) с интервалами в неделю, вплоть до максимальной суточной поддерживающей рекомендуемой дозы 600 мг/сутки (по 300 мг 2 раза в день). Если при достижении дозировки свыше 400 мг/сутки у пациента сохраняется необходимость в приёме дополнительных противоэпилептических препаратов, необходимо следовать режиму дозирования, предусмотренному для дополнительной терапии (см. ниже).

Таблица 1. Рекомендуемые дозы препарата Лакосамид для взрослых, а также детей с массой тела 50 кг и более и подростков.

	Монотерапия	Дополнительная терапия
Начальная доза	100 или 200 мг/сутки	100 мг/сутки
Максимальная рекомендуемая доза	до 600 мг/сутки	до 400 мг/сутки
Разовая насыщающая доза	200 мг	
Титрование (поэтапное увеличение дозы)	с интервалами в неделю на 100 мг/сутки	

Дополнительная терапия парциальных судорожных приступов или ПГТКП

Рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг 2 раза в день, которая по истечении 1-ой недели должна быть увеличена до начальной терапевтической дозы — 100 мг 2 раза в день.

В зависимости от ответа и переносимости, доза может быть увеличена на 100 мг/сутки (по 50 мг 2 раза в день) с интервалами в неделю, вплоть до максимальной рекомендуемой суточной поддерживающей дозы 400 мг/сутки (200 мг 2 раза в день).

Насыщающая доза (начальная монотерапия, переход на монотерапию парциальных судорожных приступов или дополнительная терапия ПГТКП)

Назначение лакосамида (как монотерапия, так и дополнительная терапия) может быть начато с назначения разовой насыщающей дозы 200 мг, в последующем (приблизительно через 12 часов после её приёма) назначают в дозе 100 мг 2 раза в день (200 мг/сутки) — поддерживающий режим дозирования. Последующая корректировка дозы должна проводиться в соответствии с индивидуальным ответом и переносимостью, как описано выше. Насыщающая доза может применяться у пациентов в ситуациях, когда врач определяет, что необходимо быстрое достижение равновесной концентрации в плазме и терапевтического эффекта. Учитывая повышенную вероятность развития тяжёлой сердечной аритмии и увеличение числа нежелательных

реакций со стороны центральной нервной системы (ЦНС) насыщение осуществляется под медицинским контролем. Назначение насыщающей дозы не изучалось при острых состояниях, таких как эпилептический статус.

Прекращение терапии

В случае развития тяжёлой сердечной аритмии, необходимо провести анализ польза/риск и, при необходимости, прекратить приём лакосамида. В случае если лакосамид должен быть отменен, его отмену рекомендуется проводить постепенно, снижая дозу на 200 мг в неделю.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пожилым людям (старше 65 лет) снижение дозы не требуется. У пожилых людей необходимо учитывать возможность возрастного снижения почечного клиренса и, как следствие, повышения концентрации лакосамида в плазме крови. Данные о применении лакосамида у пожилых пациентов с эпилепсией, особенно в дозировке более 400 мг/сутки, ограничены (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.1).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с лёгким и умеренным нарушением функции почек — клиренс креатинина (КК) >30 мл/мин коррекция дозы не требуется, им возможно назначение насыщающей дозы 200 мг, но дальнейшее титрование дозы (>200 мг/сутки) должно проводиться с осторожностью.

Пациентам с тяжёлой почечной недостаточностью (КК ≤ 30 мл/мин), а также с терминальной стадией почечной недостаточности рекомендованная максимальная доза составляет 250 мг/сутки. У этих пациентов титрование дозы должно проводиться с особой осторожностью. Если показано назначение насыщающей дозы, начальная доза составляет 100 мг с последующим, в течение первой недели, назначением в дозе 50 мг 2 раза в день.

Всем пациентам, находящимся на гемодиализе, рекомендуется дополнительно назначить до 50% разовой дозы сразу после окончания процедуры.

Лечение пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности следует проводить с особой осторожностью, так как клинический опыт применения препарата у таких пациентов небольшой, и возможно накопление метаболита с неуточнённой фармакологической активностью.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с лёгким и умеренным нарушением функции печени максимальная доза составляет 300 мг/сутки.

Титровать дозу таким пациентам следует с осторожностью, учитывая, что нарушению функции печени часто сопутствует нарушение функции почек — возможно назначение насыщающей дозы 200 мг, но дальнейшее титрование дозы (>200 мг/сутки) рекомендуется проводить с осторожностью.

Фармакокинетика лакосамида у пациентов с тяжёлой печёночной недостаточностью не изучалась (см. раздел 5.2).

Пациентам с тяжёлой печёночной недостаточностью Лакосамид следует назначать только тогда, когда ожидаемая терапевтическая польза препарата превышает вероятные риски при его приёме. Может потребоваться корректировка дозы с учётом активности заболевания и появления потенциальных побочных эффектов у пациента.

Дети

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

Подростки и дети с массой тела ≥ 50 кг

У детей с массой тела ≥ 50 кг и подростков применяется такой же режим дозирования (в том числе и у детей с почечной или печёночной недостаточностью), как у взрослых пациентов (см. выше).

Подростки и дети (старше 4 лет) с массой тела < 50 кг

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

Монотерапия парциальных судорожных приступов

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

В зависимости от ответа и переносимости лечения, поддерживающая доза с интервалами в неделю может быть увеличена ещё на 2 мг/кг/сутки. Дозу следует повышать постепенно до получения оптимального ответа.

У детей с массой тела до 40 кг максимальная рекомендованная доза составляет 12 мг/кг/сутки.

У детей с массой тела от 40 кг до 50 кг максимальная рекомендованная доза составляет 10 мг/кг/сутки.

Таблица 2. Рекомендуемые дозы при проведении монотерапии детей и подростков с массой тела менее 50 кг.

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

Дополнительная терапия парциальных судорожных приступов или ПГТКП

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

В зависимости от ответа и переносимости лечения, поддерживающая доза может быть увеличена ещё на 2 мг/кг/сутки с интервалами в неделю. Дозу следует повышать постепенно до получения оптимального ответа.

У детей с массой тела до 20 кг вследствие более высокого клиренса по сравнению со взрослыми пациентами, максимальная рекомендованная доза составляет до 12 мг/кг/сутки.

У детей с массой тела от 20 кг до менее 30 кг, максимальная рекомендованная доза составляет 10 мг/кг/сутки, а у детей с массой тела от 30 кг до 50 кг максимальная рекомендованная доза составляет 8 мг/кг/сутки, хотя в открытых исследованиях (см. разделы 4.8 и 5.2) доза в пределах 12 мг/кг/сутки была назначена только небольшому числу детей.

Насыщающая доза

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

Дети и подростки с массой тела менее 50 кг с нарушением функции почек

У детей с массой тела меньше 50 кг и тяжёлой почечной недостаточностью ($КК \leq 30$ мл/мин) или терминальной стадией почечной недостаточности рекомендуется снижение максимальной дозы на 25%.

Таблица 3. Рекомендуемые дозы при проведении дополнительной терапии у детей и подростков с массой тела менее 50 кг.

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

Дети и подростки с массой тела менее 50 кг с нарушением функции печени

На основании данных взрослых пациентов, у подростков и детей с лёгким и умеренным нарушением функции печени с массой тела менее 50 кг необходимо снижение максимальной дозы на 25%.

Применение у детей в возрасте до 4 лет

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

Способ применения

Внутрь, вне зависимости от приёма пищи. Таблетку следует проглатывать целиком, не разжёвывая, запивая водой.

Суточную дозу делят на 2 приёма — обычно утром и вечером.

При пропуске дозы пациент должен быть проинструктирован о том, что пропущенную дозу следует принять как можно скорее, и затем со следующей дозы лакосамида возобновить обычный режим дозирования.

Если пациент заметил опоздание ранее, чем за 6 часов до приёма следующей дозы, ему следует незамедлительно принять пропущенную дозу лакосамида.

Если пациент заметил опоздание позднее, чем за 6 часов до приёма следующей дозы, ему следует пропустить её приём, а следующую дозу принять в обычное время.

Не следует принимать двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к лакосамиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Атриовентрикулярная блокада (AV) II–III степени.
- Возраст до 4 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Тяжёлая почечная недостаточность ($КК \leq 30$ мл/мин).

- Нарушение внутрисердечной проводимости в анамнезе или тяжёлые заболевания сердца, такие как сердечная недостаточность и инфаркт миокарда в анамнезе.
- Пожилой возраст — в связи с повышенным риском наличия заболеваний сердца.
- В сочетании с препаратами, которые вызывают удлинение интервала PR.

Особые указания

Суицидальные мысли и поведение

У пациентов, получавших противоэпилептические препараты были отмечены суицидальные мысли и поведение. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований противоэпилептических препаратов свидетельствует о небольшом увеличении риска возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения. Механизм этого не ясен, существующие данные не позволяют отрицать существование аналогичного риска и при приёме лакосамида. Таким образом, у пациентов следует проводить мониторинг признаков появления суицидальных мыслей и поведения, а также при необходимости рассматривать вопрос о соответствующем лечении. Пациенты и лица, ухаживающие за пациентами, должны быть предупреждены о существующем риске и необходимости консультации у специалиста в случае появления суицидального поведения.

Сердечный ритм и проводимость

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

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

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

В пострегистрационной практике наблюдались случаи AV блокады (включая AV блокаду II степени). У пациентов с проаритмическими состояниями наблюдалась желудочковая тахикардия. В редких случаях данные явления приводили к асистолии, остановке сердца и смерти у пациентов с основными проаритмическими состояниями.

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

Головокружение

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

Возможное возникновение или обострение миоклонических приступов

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

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

Лакосамид следует применять осторожно в сочетании с препаратами, вызывающими удлинение интервала PR (включая лекарственные средства — антиаритмические препараты I класса). В клинических исследованиях не было отмечено дополнительного удлинения интервала PR у больных, которые принимали лакосамид в комбинации с карбамазепином или ламотриджином.

Данные in vitro

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

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

Данные in vivo

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

Лакосамид не влияет на площадь под кривой (AUC) мидазолама (метаболизирующегося через изофермент CYP3A4, при дозировке лакосамида 200 мг 2 раза в день), но при этом C_{max} мидазолама была слегка увеличена (30%). Лакосамид не влияет на фармакокинетику омепразола (метаболизирующегося через изоферменты CYP2C19 и 3A4, при дозировке лакосамида 300 мг 2 раза в день).

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

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

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

Противоэпилептические препараты

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

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

Пероральные контрацептивы

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

Прочие взаимодействия

Лакосамид не влияет на фармакокинетику дигоксина.

Клинически значимого взаимодействия лакосамида и метформина не выявлено.

Данных о взаимодействии лакосамида с алкоголем нет, невозможно полностью исключить возможность взаимодействия лакосамида с алкоголем. Во время применения препарата Лакосамид не рекомендуется употребление алкоголя.

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

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Общий риск, связанный с эпилепсией и противоэпилептическими препаратами

В отношении всех противоэпилептических препаратов было показано, что частота врождённых пороков развития у детей женщин с эпилепсией, получающих такую терапию, в 2–3 раза выше по сравнению с общей популяцией (в последнем случае этот показатель составляет 3%). У пациентов, получающих лечение, было отмечено увеличение частоты врождённых пороков развития у детей на фоне политерапии, однако степень влияния лечения и/или заболевания на увеличение этого риска до настоящего времени неизвестна.

Кроме того, эффективное противоэпилептическое лечение прекращать не следует, поскольку ухудшение течения заболевания оказывает отрицательное влияние на мать и на плод.

Риск, связанный с применением лакосамида

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

Лакосамид не следует применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда польза для матери явно перевешивает возможный риск для плода. Если женщина планирует беременность, то необходимо тщательно взвесить целесообразность применения этого препа-

рата. Для осуществления мониторинга последствий применения препарата Лакосамид у беременных женщин врачам рекомендуется регистрировать данных пациентов в Европейском и международном регистре по противозепилептическим препаратам и беременности (EURAP).

Лактация

Лакосамид экскретируется с грудным молоком. Невозможно исключить риски для новорожденных и младенцев.

Во время лечения лакосамидом рекомендуется прекратить кормление грудью.

Фертильность

Не было отмечено влияния лакосамида на фертильность или репродуктивность у крыс обоих полов в дозах, создающих концентрации в плазме крови приблизительно в 2 раза выше, чем достигаются в плазме человека при приёме максимально рекомендуемых доз.

Женщины с детородным потенциалом

Врачу следует обсудить аспекты планирования семьи и контрацепции с женщинами детородного возраста, принимающими лакосамид.

При желании женщины забеременеть следует повторно тщательно оценить целесообразность применения лакосамида.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Основываясь на анализе объединённых плацебо-контролируемых клинических исследований дополнительной терапии, включавших 1308 пациентов с парциальными судорожными приступами, 61.9% рандомизированных в группу лакосамида и 35.2% пациентов рандомизированных в группу плацебо, сообщали, по крайней мере, об одной побочной реакции. Наиболее частыми побочными реакциями ($\geq 10\%$) при приёме лакосамида были головокружение, головная боль, тошнота и диплопия. Как правило, они были лёгкими или умеренно выраженными. Выраженность некоторых побочных реакций зависела от дозы и уменьшалась после её снижения. Частота и тяжесть побочных реакций со стороны ЦНС и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) обычно уменьшалась со временем.

Во всех контролируемых клинических исследованиях частота прекращения терапии из-за побочных реакций составила 12.2% для пациентов группы лакосамида и 1.6% для пациентов группы плацебо. Самой частой нежелательной реакцией, приводящей к отмене терапии лакосамидом, было головокружение. Процент побочных реакций со стороны ЦНС, таких как головокружение, может быть выше после применения насыщающей дозы.

На основе анализа данных клинического исследования эффективности монотерапии лакосамидом по сравнению с карбамазепином (контролируемого высвобождения), наиболее частыми побочными реакциями ($\geq 10\%$) при приёме лакосамида были головная боль и головокружение. Частота отмены терапии из-за побочных реакций составила 10.6% для пациентов,

принимавших лакосамид, и 15.6% для пациентов, принимавших карбамазепин (контролируемого высвобождения).

Профиль безопасности лакосамида, зарегистрированный в исследовании у пациентов в возрасте 4 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией с ПГТКП, соответствовал профилю безопасности, полученному в объединённых плацебо-контролируемых клинических исследованиях при парциальных приступах. Дополнительными нежелательными реакциями, зарегистрированными у пациентов с ПГТКП, были миоклоническая эпилепсия (2.5% в группе лакосамида и 0% в группе плацебо) и нарушение координации движений (3.3% в группе лакосамида и 0% в группе плацебо). Наиболее частыми нежелательными реакциями были головокружение и сонливость. Наиболее распространёнными нежелательными реакциями, обуславливающими прекращение терапии лакосамидом, были головокружение и суицидальные мысли. Процент пациентов, прервавших терапию вследствие возникновения нежелательных реакций, составил 9.1% в группе лакосамида и 4.1% в группе плацебо.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены в соответствии с поражением органов и систем органов в последовательности медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота возникновения определялась в соответствии со следующими категориями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				агранулоцитоз ¹
Нарушения со стороны иммунной системы			гиперчувствительность ¹	реакции гиперчувствительности с поражением различных органов и систем (включая лекарственную реакцию с эозинофилией и системными проявлениями, (DRESS-синдром)) ^{1,2}
Психические нарушения		депрессия, спутанность сознания, бессонница ¹	агрессия ¹ , возбуждение ¹ , эйфория ¹ , психические расстройства ¹ , суицидальные попытки ¹ /мысли ¹ , галлюцинации ¹	
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль	миоклонические судороги ³ , нарушение координации движений, нарушение равновесия, нарушение памяти, когнитив-	обморок ² , нарушение координации движений, дискинезия	судороги

Системно-орган- ный класс	Очень ча- сто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
		ные нарушения, сон- ливость, тремор, ни- стагм, гипестезия, дизартрия, наруше- ние внимания, паре- стезии		
Нарушения со сто- роны органа зре- ния	диплопия	нечёткость зрения		
Нарушения со сто- роны органа слуха и лабиринта		вертиго, шум в ушах		
Нарушения со сто- роны сердца			AV блокады ^{1,2} , брадикар- дия ^{1,2} , фибрилляция пред- сердий ^{1,2} , трепетание пред- сердий ^{1,2}	желудочковая тахиа- ритмия ¹
Желудочно-ки- шечные наруше- ния	тошнота	рвота, запор, метео- ризм, диспепсия, су- хость во рту, диарея		
Нарушения со сто- роны печени и желчевыводящих путей			изменение печёчных проб ² , повышение актив- ности печёчных фермен- тов (>2 раз относительно верхней границы нормы) ¹	
Нарушения со сто- роны кожи и под- кожных тканей		зуд, сыпь ¹	ангионевротический отёк (отёк Квинке) ¹ , крапив- ница ¹	синдром Стивенса- Джонсона ¹ , токсичес- кий эпидермальный некролиз ¹
Нарушения со сто- роны мышечной, скелетной и соеди- нительной ткани		мышечный спазм		
Общие нарушения и реакции в месте введения		нарушение походки, астения, утомляе- мость, раздражи- тельность, ощущение опьянения		
Травмы, интокси- кации и осложне- ния процедур		падения, поврежде- ния кожи, ушибы		

Примечания:

¹ – побочные реакции, выявленные в пострегистрационной практике;

² – см. далее подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций»;

³ – сообщалось в исследованиях ПГТКП.

Описание отдельных нежелательных реакций

Применение лакосамида связано с дозозависимым удлинением интервала PR. Могут наблю-

даться нежелательные реакции, связанные с удлинением интервала PR (например, АВ блокада, обморок, брадикардия).

В клинических исследованиях дополнительной терапии у пациентов с эпилепсией процент эпизодов АВ блокады I степени был невысок — 0.7%, 0%, 0.5% и 0% при применении лакосамида в дозировке 200, 400, 600 мг и плацебо, соответственно. АВ блокады II степени и выше в данных исследованиях отмечено не было. Тем не менее, в пострегистрационной практике сообщалось о случаях появления АВ блокады II–III степени при лечении лакосамидом. В сравнительном клиническом исследовании монотерапии лакосамидом в сравнении с карбамазепином (контролируемого высвобождения) увеличение интервала PR было сопоставимо у обоих препаратов.

Обморок в клинических исследованиях дополнительной терапии лакосамидом встречался нечасто, и процент случившихся эпизодов не отличался в группах больных эпилепсией, получавших лакосамид (n=944) (0.1%) и получавших плацебо (0.3%). В клинических исследованиях эффективности монотерапии лакосамидом по сравнению с карбамазепином (контролируемого высвобождения), обмороки наблюдались у 7 из 444 (1.6%) пациентов, получавших лакосамид, и у 1 из 442 (0.2%), пациентов, получавших карбамазепин (контролируемого высвобождения).

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

Отклонения лабораторных показателей

Изменение печёночных проб отмечалось в плацебо-контролируемых исследованиях лакосамида у взрослых пациентов с парциальными судорожными приступами при применении у них от 1 до 3 противоэпилептических препаратов одновременно. Повышение АЛТ в 3 раза и более наблюдалось у 0.7% (7 из 935) пациентов, принимавших лакосамид, и у 0% (0 из 356), принимавших плацебо.

Реакции гиперчувствительности с поражением различных органов и систем

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

Прочие особые популяции

Пациенты пожилого возраста

В сравнительном исследовании монотерапии лакосамидом и карбамазепином (контролируемого высвобождения) типы нежелательных реакций у пожилых пациентов (старше 65 лет) были одинаковыми с наблюдаемыми у пациентов моложе 65 лет. Однако, у пожилых пациентов, в сравнении с более молодыми взрослыми, наблюдалась большая частота (различие $\geq 5\%$) для следующих нежелательных реакций: падение, диарея и тремор. Наиболее частой нежелательной реакцией со стороны сердечно-сосудистой системы у пожилых пациентов была АВ блокада I степени. Она наблюдалась при терапии лакосамидом у 4,8% (3 из 62) пожилых пациентов, в сравнении с 1.6% (6 из 382) у более молодых взрослых пациентов, для карбамазепина (контролируемого высвобождения) соответствующие значения составляли 5.3% (3 из 57)

у пожилых пациентов и 1.3% (5 из 385) у более молодых взрослых пациентов. Частота нежелательных явлений, наблюдавшихся у пожилых пациентов при терапии лакосамидом, составляла 21.0% (13 из 62), в сравнении с 9.2% (35 из 382) у более молодых взрослых пациентов. Эти различия между пожилыми и более молодыми взрослыми пациентами были аналогичны тем, которые наблюдались в группе препарата сравнения.

Дети и подростки

Профиль безопасности лакосамида в плацебо-контролируемых (см. раздел 5.1) и открытых клинических исследованиях (n=408) при проведении дополнительной терапии у детей с парциальными приступами в возрасте старше 4 лет соответствовал таковому у взрослых, хотя частота некоторых нежелательных реакций (сонливость, рвота и судороги) была увеличена. У детей и подростков появились также дополнительные нежелательные реакции (назофарингит, лихорадка, фарингит, снижение аппетита, вялость и нарушение поведения): назофарингит (15.7%), рвота (14.7%), сонливость (14%), головокружение (13.5%), лихорадка (13%), судороги (7.8%), снижение аппетита (5.9%), фарингит (4.7%), вялость (2.7%) и нарушение поведения (1.7%). В общей сложности у 67.8% пациентов, получивших по результатам рандомизации лакосамид, и у 58.1% пациентов, получивших плацебо, сообщалось, как минимум, об одной нежелательной реакции.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомы, возникающие после случайной или преднамеренной передозировки лакосамида, были преимущественно обусловлены поражением ЦНС и ЖКТ.

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептические препараты; другие противоэпилептические препараты.

Код АТХ: N03AX18

Механизм действия

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

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

Фармакодинамические эффекты

Лакосамид предотвращал развитие приступов на большом количестве моделей на животных с парциальной и первично-генерализованной эпилепсией, а также задерживал развитие повышенной судорожной готовности. В доклинических исследованиях лакосамид в комбинации с леветирацетамом, карбамазепином, фенитоином, вальпроатами, ламотриджином, топираматом или габапентином демонстрировал синергическое или аддитивное противосудорожное действие.

Клиническая эффективность и безопасность

Парциальные приступы

Монотерапия

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

Ожидаемый 6-ти месячный период без приступов был достигнут у 89.8% пациентов, получавших терапию лакосамидом, и 91.1% в группе карбамазепина (использован метод анализа выживаемости Каплана-Мейера). Скорректированная абсолютная разница между группами была -1.3% (95% доверительный интервал: -5.5; 2.8). Ожидаемый 12-месячный период без приступов по методу Каплана-Мейера составлял 77.8% для терапии лакосамидом и 82.7% — для терапии карбамазепином (контролируемого высвобождения). У пожилых пациентов (старше 65 лет, 62 пациента в группе лакосамида, 57 — карбамазепина) доля достигших 6-месячного периода без приступов была одинакова в обеих группах. Она также была сопоставима с наблюдаемой в остальной популяции. Среди пожилых пациентов в качестве поддерживающей дозы 200 мг/сутки лакосамид получали 55 (88.7%), 400 мг/сутки — 6 (9.7%), доза превышала 400 мг/сутки у 1 пациента (1.6%).

Переход на монотерапию

Эффективность и безопасность лакосамида при переходе на монотерапию была изучена в

мультицентровом, двойном «слепом» рандомизированном исследовании с ретроспективным контролем. В данном исследовании 425 пациентов в возрасте от 16 до 70 лет с парциальными приступами, принимающие стабильные дозы одного или двух противоэпилептических препаратов были рандомизированы в 2 группы для перехода на монотерапию лакосамидом в соотношении 3:1, получавшие, соответственно, по 400 мг или 300 мг лакосамида в сутки. Стартовая доза составляла 200 мг в сутки (100 мг 2 раза в день). Поддерживающую дозу принимали как минимум в течение 3-х дней перед началом перехода на монотерапию. Процент пациентов, у которых были выполнены заранее установленные критерии выхода из исследования, сравнивали с данными исторического контроля. Исторический контроль был представлен результатами объединённого анализа контрольных групп из 8 исследований со сходным дизайном, которые использовали субтерапевтическую дозу противоэпилептического препарата. Было продемонстрировано статистическое превосходство лакосамида в дозе 400 мг в сутки перед историческим контролем, указывающее на достижение первичной конечной точки эффективности. Кроме того, было показано, что лакосамид в дозе 300 мг в сутки имеет преимущество перед историческим контролем. У пациентов, которые закончили титрацию и начали отмену противоэпилептических препаратов (284 и 99, соответственно), монотерапию поддерживали 71.5% и 70.7% пациентов, соответственно, в среднем в течение 71 дней. Профиль безопасности лакосамида при переходе на монотерапию был сопоставим с профилем безопасности, описанным в исследованиях применения лакосамида в качестве дополнительной терапии.

Дополнительная терапия

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

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

Первично-генерализованные тонико-клонические приступы

Эффективность лакосамида в качестве дополнительной терапии у пациентов в возрасте 4 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией, страдающих ПГТКП, была установлена в ходе 24-недельного двойного «слепого» рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования в параллельных группах. Исследование состояло из 12-

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

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

Переменная эффективности / Параметр	Плацебо (n=121)	Лакосамид (n=118)
Время до второго ПГТКП		
Среднее значение (дни)	77	—
95% ДИ	49, 128	—
Лакосамид — плацебо		
Отношение рисков	0.54	
95% ДИ	0.377, 0.774	
p-значение	<0.001	
Отсутствие припадков		
Стратифицированная оценка Каплана-Мейера (%)	17.2	31.3
95% ДИ	10.4, 24	22.8, 39.9
Лакосамид – плацебо	14.1	
95% ДИ	3.2, 25.1	
p-значение	0.011	

Примечание: для группы лакосамида невозможно было вычислить среднее время до вторых ПГТКП с помощью методов Каплана-Мейера, потому что более чем у 50% пациентов не возникали вторые ПГТКП в День 166. Результаты в подгруппе пациентов детского возраста соответствовали результатам общей популяции по первичным, вторичным и другим конечным точкам эффективности.

Дети и подростки

Парциальные приступы

Клинические проявления парциальных судорожных приступов у детей в возрасте старше 4 лет были сопоставимы с таковыми у взрослых. Эффективность лакосамида у детей в возрасте 4 лет и старше была рассчитана по данным подростков и взрослых пациентов с парциальными приступами; таким образом, при подборе соответствующих для детей и подростков доз (см. раздел 4.2.) и подтверждении безопасности (см. раздел 4.8.) для них ожидался аналогичный ответ на терапию лакосамидом. Эффективность, спрогнозированная методом экстраполяции (см. выше), была подтверждена результатами клинических исследований.

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

Статистически и клинически значимое снижение частоты парциальных судорожных приступов наблюдалось в течение 28 дней от начала терапии до периода поддерживающего лечения при сравнении данных в группах лакосамида и плацебо. В целом, доля пациентов со снижением частоты парциальных судорожных приступов, как минимум, на 50% за 28 дней от начала терапии до периода поддерживающего лечения составила 52.9% в группе, получавшей лечение лакосамидом, по сравнению с 33.3% — в группе плацебо.

5.2. Фармакокинетические свойства

Адсорбция

Лакосамид быстро и полностью всасывается после приёма внутрь. Биодоступность лакосамида в таблетках составляет примерно 100%. После приёма внутрь концентрации лакосамида в плазме быстро увеличивается, максимальная концентрация (C_{max}) достигается через 0.5–4 ч. Приём пищи не влияет на скорость и степень всасывания.

Распределение

Объём распределения составляет примерно 0.6 л/кг, степень связывания с белками плазмы — менее 15%.

Биотрансформация

95% лакосамида выводится через почки в неизменённом виде (около 40%) и в виде О-дезметилметаболита (менее 30%). Полярная фракция (предположительно, производные серина) составляет примерно 20% в моче и лишь в небольших количествах (0–2%) обнаруживается в плазме крови. Другие метаболиты определяются в моче в количестве 0.5–2%.

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

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

Элиминация

Лакосамид выводится путём почечной экскреции и биотрансформации. После перорального приёма и внутривенного введения лакосамида, помеченного радиоактивным изотопом, около 95% радиоактивности отмечалось в моче и менее 0.5% в кале. Период полувыведения неизменённого лакосамида составляет примерно 13 ч. Фармакокинетические параметры пропорциональны дозе, постоянны во времени и характеризуются низкой индивидуальной вариабельностью. При применении два раза в день равновесная концентрация в плазме достигается в течение 3 дней. Кумуляция сопровождается увеличением концентрации в плазме примерно в 2 раза.

Равновесная концентрация при применении разовой насыщающей дозы 200 мг сравнима с таковой при пероральном приёме 100 мг 2 раза в сутки.

Пол

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

Раса

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

Почечная недостаточность

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

Печёночная недостаточность

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

Лица пожилого возраста

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

Дети и подростки

Фармакокинетический профиль лакосамида у детей и подростков был определен с помощью популяционного фармакокинетического анализа с использованием результатов отдельных определений концентраций вещества в плазме, полученных в клинических исследованиях у 414 детей с эпилепсией в возрасте от 6 месяцев до 17 лет. Лакосамид назначали в дозах от 2 до 17.8 мг/кг/сутки 2 раза в день. Максимальная доза для детей с массой тела 50 кг и выше составляла 600 мг/сутки. Типичный плазменный клиренс был равен 1.04 л/ч, 1.32 л/ч и 1.86 л/ч у детей с массой тела 20 кг, 30 кг и 50 кг, соответственно. Для сравнения, плазменный клиренс у взрослых с массой тела 70 кг составлял 1.92 л/ч.

Популяционный фармакокинетический анализ с использованием фармакокинетических об-

разцов при небольшом объёме выборки из исследования ПП ТКП показал аналогичную экспозицию у пациентов с ПГТКП и у пациентов с парциальными приступами.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Целлюлоза микрокристаллическая

Гипролоза с низкой степенью замещения

Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза

Кросповидон

Магния стеарат

Гипролоза.

Оболочка:

Поливиниловый спирт

Макрогол

Тальк

Титана диоксид (E171).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25° С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из поливинилхлорида/поливинилиденхлорида (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой.

По 1, 2 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

По 14 или 56 таблеток в банку полимерную из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) с крышкой из полиэтилена высокой плотности, содержащей влагопоглотитель или с крышкой без влагопоглотителя с влагопоглотителем в пакете. Допускается использование крышки с контролем первого вскрытия и с защитой от вскрытия детьми

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Лайф Сайнсес ОХФК» (ООО «Лайф Сайнсес

ОХФК»)

249033, Калужская область, г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.

Тел.: +7 (495) 984-28-40

Факс: +7 (495) 984-28-41

E-mail: info@mirpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Лайф Сайнсес ОХФК» (ООО «Лайф Сайнсес ОХФК»)

249033, Калужская область, г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.

Тел.: +7 (495) 984-28-40

Факс: +7 (495) 984-28-41

E-mail: info@mirpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕ-РЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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