

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

Вимпат[®], 10 мг/мл, раствор для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Активное вещество: лакосамид 10,0 мг;

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел «4.4. Особые указания и меры предосторожности при приеме»)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе «6.1. Перечень вспомогательных веществ».

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инфузий.

Прозрачный бесцветный раствор.

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

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

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапия лакосамидом может быть начата как с приема таблеток или раствора для приема внутрь, так и с внутривенного введения. Вимпат[®] раствор для инфузий назначают в тех случаях, когда временно невозможна пероральная терапия. Общая продолжительность лечения внутривенной формой лакосамида находится на усмотрении врача; есть опыт клинического применения внутривенной формы лакосамида в течение до 5 дней при введении два раза в сутки при дополнительной терапии. В случаях, когда дозировка

лакосамида превышает 400 мг/сут, необходимо тщательно контролировать состояние следующих групп пациентов: с нарушениями сердечной проводимости в анамнезе; принимающих препараты, удлиняющие интервал PR; с тяжелыми заболеваниями сердца (ишемия миокарда, сердечная недостаточность). См. раздел 4.4. Особые указания и меры предосторожности при приеме.

Лакосамид следует применять два раза в день (обычно утром и вечером).

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

Лакосамид необходимо принимать два раза в день (обычно один раз утром и один раз вечером).

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

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

Монотерапия (при лечении парциальных судорожных приступов)

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

Лечение лакосамидом может быть также начато с дозы 100 мг два раза в день на основании оценки врачом соотношения между требуемым снижением судорожной активности и риском побочных эффектов.

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

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

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

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

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

Лечение лакосамидом может быть, также, начато с разовой насыщающей дозы 200 мг, с последующим назначением 100 мг два раза в день (200 мг/сут) поддерживающего режима дозирования спустя приблизительно 12 часов после применения насыщающей дозы. Насыщающая доза может применяться у пациентов в ситуациях, когда врач определяет, что быстрое достижение равновесной концентрации в плазме и терапевтический эффект могут быть обеспечены. Это должно применяться под медицинским контролем, учитывая вероятность развития тяжелой сердечной аритмии и нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы (см. раздел «4.8 Нежелательные реакции»). Назначение насыщающей дозы не изучалось при острых состояниях, таких как эпилептический статус.

Прекращение терапии

Отменять Вимпат® рекомендуется постепенно, снижая дозу на 200 мг в неделю.

При необходимости можно заменять прием таблеток внутривенным введением без повторного титрования дозы и наоборот. При этом не следует менять суточную дозу и кратность применения (два раза в день). В случаях развития тяжелой сердечной аритмии необходимо провести анализ польза/риск и, при необходимости, прекратить прием лакосамида.

Применение у особых групп пациентов

Применение у пожилых людей (старше 65 лет)

Пожилым людям снижение дозы не требуется. У пожилых людей необходимо учитывать возможность возрастного снижения почечного клиренса и, как следствие, повышения концентрации лакосамида в плазме крови (см. следующий параграф «Применение у пациентов с почечной недостаточностью» и раздел «5.2. Фармакокинетические свойства»). Данные о применении лакосамида у пожилых пациентов с эпилепсией, особенно в дозировке более 400 мг/сут, ограничены (см. разделы «5.1. Фармакодинамические свойства», «4.4. Особые указания и меры предосторожности при приеме», «4.8. Нежелательные реакции»).

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

Взрослым пациентам и детям с легким и умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина > 30 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Детям с массой тела 50 кг и более, а также взрослым пациентам с легким и умеренным нарушением функции почек возможно назначение насыщающей дозы 200 мг, но дальнейшее титрование дозы (> 200 мг/сут) должно проводиться с осторожностью. У детей с массой тела 50 кг и более и взрослых пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) и пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности максимальная доза составляет 250 мг/сут. У этих пациентов титрование дозы должно проводиться с осторожностью. Если показано назначение насыщающей дозы, начальная доза составляет 100 мг с последующим назначением 50 мг два раза в день в течение первой недели. У детей с массой тела меньше 50 кг и тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) или терминальной стадией почечной недостаточности рекомендуется снижение максимальной дозы на 25 %. Всем пациентам, находящимся на гемодиализе, рекомендуется дополнительно назначить до 50 % разовой дозы сразу после окончания процедуры. Лечение пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности следует проводить с осторожностью, так как клинический опыт применения препарата у таких пациентов небольшой, и возможно накопление метаболита с неуточненной фармакологической активностью.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

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

Титровать дозу таким пациентам следует с осторожностью, принимая во внимание, что

нарушению функции печени часто сопутствует нарушение функции почек. Подросткам и взрослым пациентам с массой тела 50 кг или более возможно назначение насыщающей дозы 200 мг, однако дальнейшее титрование дозы (> 200 мг/сут) следует проводить с осторожностью. На основании данных взрослых пациентов, у подростков и детей с легким и умеренным нарушением функции печени с массой тела до 50 кг необходимо снижение максимальной дозы на 25 %. Фармакокинетика лакосамида у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалась (см. раздел «5.2. Фармакокинетические свойства»). Лакосамид следует назначать взрослым пациентам, а также подросткам и детям с тяжелой печеночной недостаточностью только тогда, когда ожидаемая терапевтическая польза препарата превышает вероятные риски при его приеме. Может потребоваться корректировка дозы с учетом активности заболевания и появления потенциальных побочных эффектов у пациента.

Применение у детей

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

Подростки и дети с массой тела 50 кг и более

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

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

Монотерапия (при лечении парциальных судорожных приступов)

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

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

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

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

В таблицах ниже приведены примерные объемы раствора для инфузий на один прием в зависимости от назначенной дозы и массы тела. Точный объем раствора для инфузий должен быть рассчитан в соответствии с точной массой тела ребенка.

Дозы препарата, которые **следует принимать два раза в день** при проведении монотерапии у детей в возрасте старше 4 лет **с массой тела менее 40 кг⁽¹⁾**:

Масса тела	0,1 мл/кг (1 мг/кг) Начальная доза	0,2 мл/кг (2 мг/кг)	0,3 мл/кг (3 мг/кг)	0,4 мл/кг (4 мг/кг)	0,5 мл/кг (5 мг/кг)	0,6 мл/кг (6 мг/кг) Максимальная рекомендованная доза
10 кг	1 мл (10 мг)	2 мл (20 мг)	3 мл (30 мг)	4 мл (40 мг)	5 мл (50 мг)	6 мл (60 мг)
15 кг	1,5 мл (15 мг)	3 мл (30 мг)	4,5 мл (45 мг)	6 мл (60 мг)	7,5 мл (75 мг)	9 мл (90 мг)
20 кг	2 мл (20 мг)	4 мл (40 мг)	6 мл (60 мг)	8 мл (80 мг)	10 мл (100 мг)	12 мл (120 мг)
25 кг	2,5 мл (25 мг)	5 мл (50 мг)	7,5 мл (75 мг)	10 мл (100 мг)	12,5 мл (125 мг)	15 мл (150 мг)
30 кг	3 мл (30 мг)	6 мл (60 мг)	9 мл (90 мг)	12 мл (120 мг)	15 мл (150 мг)	18 мл (180 мг)
35 кг	3,5 мл (35 мг)	7 мл (70 мг)	10,5 мл (105 мг)	14 мл (140 мг)	17,5 мл (175 мг)	21 мл (210 мг)

⁽¹⁾ дети и подростки с массой тела менее 50 кг должны начинать терапию препаратом Вимпат® предпочтительно с раствора для приема внутрь 10 мг/мл. Вимпат® раствор для инфузий назначают в тех случаях, когда временно невозможна пероральная терапия.

Дозы, которые **следует принимать два раза в день** при проведении монотерапии у детей и подростков в возрасте старше 4 лет **с массой тела от 40 кг до менее 50 кг⁽¹⁾⁽²⁾**:

Масса тела	0,1 мл/кг (1 мг/кг) Начальная доза	0,2 мл/кг (2 мг/кг)	0,3 мл/кг (3 мг/кг)	0,4 мл/кг (4 мг/кг)	0,5 мл/кг (5 мг/кг) Максимальная рекомендованная доза
40 кг	4 мл (40 мг)	8 мл (80 мг)	12 мл (120 мг)	16 мл (160 мг)	20 мл (200 мг)
45 кг	4,5 мл (45 мг)	9 мл (90 мг)	13,5 мл (135 мг)	18 мл (180 мг)	22,5 мл (225 мг)

⁽¹⁾ дети и подростки с массой тела менее 50 кг должны начинать терапию препаратом Вимпат® предпочтительно с раствора для приема внутрь 10 мг/мл. Вимпат® раствор для инфузий назначают в тех случаях, когда временно невозможна пероральная терапия.

⁽²⁾ режим дозирования у подростков с массой тела 50 кг и более соответствует таковому у взрослых.

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

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

В зависимости от ответа и переносимости лечения, поддерживающая доза препарата может быть увеличена еще на 2 мг/кг/сут с интервалами в неделю. Дозу следует повышать постепенно до получения оптимального ответа. У детей с массой тела менее 20 кг вследствие более высокого клиренса по сравнению со взрослыми пациентами максимальная рекомендованная доза составляет до 12 мг/кг/сут. У детей с массой тела от 20 кг до менее 30 кг максимальная рекомендованная доза составляет 10 мг/кг/сут, а у детей с массой тела от 30 кг до менее 50 кг максимальная рекомендованная доза составляет 8 мг/кг/сут, при этом в открытых исследованиях (см. разделы «5.2. Фармакокинетические свойства» и «4.8. Нежелательные реакции») доза в пределах 12 мг/кг/сут была назначена только небольшому числу детей.

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

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

Максимальная рекомендуемая доза у пациентов с массой тела от 20 кг до менее 30 кг	до 10 мг/кг/сут
Максимальная рекомендуемая доза у пациентов с массой тела от 30 кг до менее 50 кг	до 8 мг/кг/сут

В таблицах ниже приведены примерные объемы раствора для инфузий на один прием в зависимости от назначенной дозы и массы тела пациента. Точный объем раствора для инфузий должен быть рассчитан в соответствии с точной массой тела ребенка.

Дозы, которые **следует принимать два раза в день** при проведении дополнительной терапии у детей в возрасте старше 4 лет **с массой тела менее 20 кг⁽¹⁾**:

Масса тела	0,1 мл/кг (1 мг/кг) Начальная доза	0,2 мл/кг (2 мг/кг)	0,3 мл/кг (3 мг/кг)	0,4 мл/кг (4 мг/кг)	0,5 мл/кг (5 мг/кг)	0,6 мл/кг (6 мг/кг) Максимальная рекомендованная доза
10 кг	1 мл (10 мг)	2 мл (20 мг)	3 мл (30 мг)	4 мл (40 мг)	5 мл (50 мг)	6 мл (60 мг)
15 кг	1,5 мл (15 мг)	3 мл (30 мг)	4,5 мл (45 мг)	6 мл (60 мг)	7,5 мл (75 мг)	9 мл (90 мг)

⁽¹⁾ дети и подростки с массой тела менее 50 кг должны начинать терапию препаратом Вимпат® предпочтительно с раствора для приема внутрь 10 мг/мл. Вимпат® раствор для инфузий назначают в тех случаях, когда временно невозможна пероральная терапия.

Дозы, которые **следует принимать два раза в день** при проведении дополнительной терапии у детей в возрасте старше 4 лет **с массой тела от 20 кг до менее 30 кг⁽¹⁾**:

Масса тела	0,1 мл/кг (1 мг/кг) Начальная доза	0,2 мл/кг (2 мг/кг)	0,3 мл/кг (3 мг/кг)	0,4 мл/кг (4 мг/кг)	0,5 мл/кг (5 мг/кг) Максимальная рекомендованная доза
20 кг	2 мл (20 мг)	4 мл (40 мг)	6 мл (60 мг)	8 мл (80 мг)	10 мл (100 мг)
25 кг	2,5 мл (25 мг)	5 мл (50 мг)	7,5 мл (75 мг)	10 мл (100 мг)	12,5 мл (125 мг)

⁽¹⁾ дети и подростки с массой тела менее 50 кг должны начинать терапию препаратом Вимпат® предпочтительно с раствора для приема внутрь 10 мг/мл. Вимпат® раствор для инфузий назначают в тех случаях, когда временно невозможна пероральная терапия.

Дозы, которые **следует принимать два раза в день** при проведении дополнительной терапии у детей в возрасте старше 4 лет с массой тела от **30 кг до менее 50 кг**⁽¹⁾:

Масса тела	0,1 мл/кг (1 мг/кг) Начальная доза	0,2 мл/кг (2 мг/кг)	0,3 мл/кг (3 мг/кг)	0,4 мл/кг (4 мг/кг) Максимальная рекомендованная
30 кг	3 мл (30 мг)	6 мл (60 мг)	9 мл (90 мг)	12 мл (120 мг)
35 кг	3,5 мл (35 мг)	7 мл (70 мг)	10,5 мл (105 мг)	14 мл (140 мг)
40 кг	4 мл (40 мг)	8 мл (80 мг)	12 мл (120 мг)	16 мл (160 мг)
45 кг	4,5 мл (45 мг)	9 мл (90 мг)	13,5 мл (135 мг)	18 мл (180 мг)

⁽¹⁾ *дети и подростки с массой тела менее 50 кг должны начинать терапию препаратом Вимпат® предпочтительно с раствора для приема внутрь 10 мг/мл. Вимпат® раствор для инфузий назначают в тех случаях, когда временно невозможна пероральная терапия.*

Насыщающая доза

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

Применение у детей в возрасте до 4 лет

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

Способ введения

Раствор для инфузий вводится капельно в течение от 15 мин до 60 мин два раза в день. Предпочтительная продолжительность инфузии разовой дозы свыше 200 мг (>400 мг/сут) – не менее 30 мин.

Перед введением препарата убедитесь, что раствор во флаконе прозрачный и бесцветный, и не содержит посторонних примесей. В противном случае не используйте данный флакон.

Вимпат® раствор для инфузий может вводиться внутривенно как без дополнительного разведения, так и с разведением следующими растворителями:

- раствор натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %)
- раствор глюкозы 50 мг/мл (5 %)
- раствор Рингера лактат

Приготовленный раствор следует использовать в течение 24 ч после растворения при хранении во флаконах из стекла или поливинилхлорида при температуре не выше 25 °С. Неиспользованный раствор должен быть утилизирован в соответствии с существующими правилами.

4.3. Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из компонентов препарата.
- Атриовентрикулярная блокада II или III степени.
- Возраст до 4 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при приеме

С осторожностью

- У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин).
- У пациентов с нарушением проводимости или тяжелыми заболеваниями сердца в анамнезе, такими как сердечная недостаточность и инфаркт миокарда.
- Пожилые пациенты с повышенным риском заболеваний сердца.
- В комбинации с препаратами, которые вызывают удлинение интервала PR.

Особые указания

Суицидальные мысли и поведение

У пациентов, получавших противоэпилептические препараты по нескольким показаниям, были отмечены суицидальные мысли и поведение. Мета-анализ рандомизированных плацебо контролируемых клинических исследований противоэпилептических препаратов свидетельствует о небольшом увеличении риска возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения. Механизм повышения риска не ясен, существующие данные не позволяют отрицать существование такого риска при приеме лакосамида. Таким образом, у пациентов следует проводить мониторинг признаков суицидных мыслей и поведения, а также рассматривать вопрос соответствующего лечения. Пациенты и лица, ухаживающие за пациентами, должны быть предупреждены о существующем риске и необходимости консультации у специалиста в случае появления суицидального поведения (см. раздел «4.8.

Нежелательные реакции»).

Сердечный ритм и проводимость

В клинических исследованиях лакосамида описано дозозависимое увеличение интервала PR.

Лакосамид следует с осторожностью использовать у пациентов с проаритмическими состояниями, такими как известные проблемы сердечной проводимости, или тяжелыми заболеваниями сердца (например, ишемия / инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, структурные заболевания сердца или сердечные натриевые каналопатии) или у пациентов, получающих лекарственные средства, влияющие на сердечную проводимость, включая антиаритмические средства и противоэпилептические лекарственные средства из группы блокаторов натриевых каналов (см. раздел «4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»), а также у пожилых пациентов.

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

В пострегистрационной практике наблюдались атриовентрикулярная блокада второй или более высокой степени. 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 (см. раздел «4.8. Нежелательные реакции»).

В пострегистрационной практике наблюдались случаи атриовентрикулярной блокады (включая атриовентрикулярные блокады 2-ой степени). У пациентов с проаритмическими состояниями наблюдалась вентрикулярная 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, ускоренном или нерегулярном пульсе, ощущении сердцебиения, прерывистом дыхании, головокружении, обмороках). В случае их появления необходимо обратиться к врачу.

Головокружение

Лечение лакосамидом может сопровождаться головокружением, потенциально

приводящим к увеличению риска получения травм или падений. В связи с этим, пациентам следует соблюдать осторожность до тех пор, пока не выяснится, какие потенциальные нежелательные реакции у них могут развиваться (см. раздел «4.8. Нежелательные реакции»).

Возможное возникновение или обострение миоклонических приступов

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

Дети

Вероятность ухудшения электроклинических характеристик при специфических синдромах эпилепсии у детей

Безопасность и эффективность лакосамида у пациентов детского возраста с эпилепсией, у которых одновременно отмечались фокальные и генерализованные эпилептические приступы, не изучались.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит 2,6 ммоль (или 59,8 мг) натрия/флакон. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лакосамид следует применять осторожно в сочетании с препаратами, вызывающими удлинение интервала PR (включая лекарственные средства – блокаторы натриевых каналов) и у пациентов, получающих антиаритмические препараты I класса. Однако в подгрупповом анализе в клинических исследованиях не было отмечено дополнительного удлинения интервала PR у больных, которые одновременно принимали лакосамид в комбинации с карбамазепином или ламотриджином.

Данные *in vitro*

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

Исследования метаболизма *in vitro* показывают, что лакосамид не индуцирует изоферменты CYP1A2, 2B6 и 2C9. В концентрациях, которые определялись в крови во время клинических исследований, лакосамид не ингибировал изоферменты CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 и 2E1. Исследования *in vitro* свидетельствуют, что лакосамид не транспортируется 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 не ингибирует и не индуцирует изоферменты CYP2C19 и 3A4 до клинически значимого уровня. Лакосамид не оказывает действия на площадь под кривой (AUC) мидазолама (метаболизирующегося через изофермент CYP3A4, при дозировке лакосамида 200 мг два раза в день), но при этом C_{max} мидазолама была слегка увеличена (30 %). Лакосамид не влияет на фармакокинетику омепразола (метаболизирующегося через изоферменты CYP2C19 и 3A4, при дозировке лакосамида 300 мг два раза в день).

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

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

Мощные индукторы микросомальных ферментов печени, такие как рифампицин или зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), могут вызывать умеренное снижение системной концентрации лакосамида. В связи с этим при назначении подобных препаратов или их отмене 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), снижала общую системную экспозицию лакосамида на 25 % у взрослых пациентов.

Пероральные контрацептивы

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

Прочие взаимодействия

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

Данных о взаимодействии лакосамида с алкоголем нет.

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

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

Дополнительная информация об особых группах

Дети

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины детородного возраста

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

При желании женщины забеременеть следует повторно тщательно оценить применение лакосамида.

Беременность

Общий риск, связанный с эпилепсией и противосудорожными лекарственными препаратами

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

Кроме того, эффективное противосудорожное 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 людей неизвестен.

Лакосамид не следует применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда польза для матери явно перевешивает возможный риск для плода. Если женщина планирует беременность, то необходимо тщательно взвесить целесообразность применения этого препарата. Для осуществления мониторинга последствий применения препарата Вимпат® у беременных женщин врачам рекомендуется регистрировать данных пациентов в Международном Регистре по противосудорожным 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 побочных эффектов на фертильность или репродуктивность у крыс обоих полов в дозах, создающих концентрацию в плазме (AUC) приблизительно в 2 раза выше AUC в плазме человека при применении максимально рекомендуемой дозы для людей.

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

Лакосамид может оказывать влияние на способность управлять автомобилем или пользоваться сложной техникой. Лечение лакосамидом может сопровождаться развитием головокружения или нечеткостью зрения. Соответственно, пациентам не рекомендуется водить автомобиль или управлять сложной техникой.

4.8. Нежелательные реакции

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

Во всех контролируемых клинических исследованиях, частота прекращения терапии из-за побочных реакций составила 12,2 % для пациентов, рандомизированных в группу лакосамида и 1,6 % для пациентов, рандомизированных в группу плацебо. Самой частой нежелательной реакцией, приводящей к отмене терапии лакосамидом, было головокружение.

Частота побочных реакций со стороны центральной нервной системы, таких как головокружение, может быть выше после применения насыщающей дозы.

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

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

Таблица, данные о нежелательных реакциях

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

Органы, системы	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатическ				Агранулоцитоз ¹

ой системы				
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность ¹	Реакции гиперчувствительности с поражением различных органов и систем (включая лекарственную реакцию с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)) ^{1,2}
Психические расстройства		Депрессия, спутанность сознания, бессонница ¹	Агрессия ¹ , возбуждение ¹ , эйфория ¹ , психические расстройства ¹ , суицидальные попытки ¹ , суицидальные мысли ¹ , галлюцинации ¹	Судороги
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль	Миоклонические судороги ³ , нарушение координации движений, нарушение равновесия, нарушение	Обморок ² , нарушение координации движений, дискинезия	
		памяти, когнитивные нарушения, сонливость, тремор, нистагм, гипестезия, дизартрия, нарушение внимания, парестезии		

Нарушения со стороны органа зрения	Диплопия	Нечеткость зрения		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Вертиго, шум в ушах		
Нарушения со стороны сердца			Атриовентрикулярная блокада ^{1,2} , брадикардия ^{1,2} , фибрилляция предсердий ^{1,2} , трепетание предсердий ^{1,2}	Вентрикулярная тахикардия ¹
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота	Рвота,		Желудочно-кишечные нарушения
запор, метеоризм, диспепсия, сухость во рту, диарея				запор, метеоризм, диспепсия, сухость во рту, диарея
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		Зуд, Сыпь ¹	Ангioneвротический отек (отек Квинке) ¹ , крапивница ¹	Синдром Стивенса – Джонсона ¹ , токсический эпидермальный некролиз ¹
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Мышечный спазм		
Общие нарушения и реакции в месте введения		Нарушение походки, астения, утомляемость, раздражительность, ощущение опьянения, боль или дискомфорт в месте	Эритема ⁴	

		введения ⁴ , раздражение ⁴		
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		Падения, повреждения кожи, ушибы		

1 – побочные реакции, выявленные в пострегистрационной практике

2 – см. раздел Описание отдельных нежелательных реакций

3 – Сообщалось в исследованиях ПГТКП

4 – местные нежелательные реакции, связанные с внутривенным введением

Описание отдельных нежелательных реакций

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

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

Обморок в клинических исследованиях дополнительной терапии лакосамидом встречался нечасто, и процент случившихся эпизодов не отличался в группах пациентов с 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

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

Реакции гиперчувствительности с поражением различных органов и систем

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

Дети и подростки

Профиль безопасности лакосамида в плацебо-контролируемых (см. подробную информацию об исследовании в разделе «5.1. Фармакодинамические свойства. Клиническая эффективность и безопасность») и открытых КИ (n = 408) при проведении дополнительной терапии у детей с парциальными приступами в возрасте старше 4 лет соответствовал таковому у взрослых, хотя частота некоторых нежелательных реакций (сонливость, рвота и судороги) была увеличена. У детей и подростков появились также дополнительные нежелательные реакции (назофарингит, лихорадка, фарингит, снижение аппетита, вялость и нарушение поведения): назофарингит (15,7 %), рвота (14,7 %), сонливость (14,0 %), головокружение (13,5 %), лихорадка (13,0 %), судороги (7,8 %), снижение аппетита (5,9 %), фарингит (4,7 %), вялость (2,7 %) и нарушение поведения (1,7 %). В общей сложности у 67,8 % пациентов, получивших по результатам рандомизации лакосамид, и у 58,1 % пациентов, получивших плацебо, сообщалось, как минимум, об одной нежелательной реакции.

Пожилые пациенты

В сравнительном исследовании монотерапии лакосамидом и карбамазепином (контролируемого высвобождения) типы нежелательных реакций у пожилых пациентов (старше 65 лет) были одинаковыми с наблюдаемыми у пациентов, младше 65 лет. Однако у пожилых пациентов, в сравнении с более молодыми взрослыми, наблюдалась более высокая частота (различие $\geq 5\%$) для следующих нежелательных реакций: падение, диарея и тремор. Наиболее частой нежелательной реакцией со стороны сердечно-сосудистой системы у пожилых пациентов в сравнении с более молодыми была атриовентрикулярная блокада I степени. Она наблюдалась при терапии лакосамидом у 4,8 % (3 из 62) пожилых пациентов в сравнении с 1,6 % (6 из 382) у более молодых взрослых пациентов, для карбамазепина (контролируемого высвобождения) соответствующие значения составляли 5,3 % (3 из 57) у пожилых пациентов и 1,3 % (5 из 385) у более молодых взрослых пациентов. Частота нежелательных явлений, наблюдавшихся у пожилых пациентов при терапии лакосамидом, у пожилых пациентов 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.

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

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

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

Лечение

При передозировке лакосамидом специфического антидота нет. Лечение передозировки лакосамидом должно включать общие поддерживающие меры и, при необходимости, проведение гемодиализа (см. раздел «5.2. Фармакокинетические свойства»).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противосудорожное средство, прочие противосудорожные средства.

Код АТХ: N03AX18

Механизм действия

Активное вещество – лакосамид (R-2-ацетамидо-N-бензил-3- метоксипропионамид) является функционализированной аминокислотой. Точный механизм противосудорожного действия лакосамида не установлен. В электрофизиологических исследованиях *in vitro* лакосамид избирательно усиливает медленную инактивацию потенциал-зависимых натриевых каналов, что ведет к стабилизации гипервозбудимых мембран нейронов.

Фармакодинамика

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

Клиническая эффективность и безопасность (парциальные приступы) Взрослые
Монотерапия

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

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

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

Переход на монотерапию

Эффективность и безопасность лакосамида при переходе на монотерапию была изучена в мультицентровом, двойном слепом рандомизированном исследовании с ретроспективным контролем. В данном исследовании 425 пациентов в возрасте от 16 до 70 лет с парциальными приступами, принимающие стабильные дозы одного или двух противоэпилептических препаратов были рандомизированы в 2 группы для перехода на монотерапию лакосамидом в соотношении 3:1, получавшие соответственно по 400 мг или 300 мг лакосамида в сутки. У пациентов, которые закончили титрацию и начали отмену противоэпилептических препаратов (284 и 99 соответственно), монотерапию поддерживали 71,5 % и 70,7 % пациентов соответственно в течение 57-105 дней (в среднем 71 дней), при целевом периоде наблюдения 70 дней.

Дополнительная терапия

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

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 приемом препарата два раза в сутки (в дозировке эквивалентной внутривенной дозе) в качестве дополнительной

терапии у взрослых пациентов от 16 до 60 лет с парциальными приступами.

Дети и подростки

Клинические проявления парциальных судорожных приступов у детей в возрасте старше 4 лет были сопоставимы с таковыми у взрослых. Эффективность лакосамида у детей в возрасте 4 лет и старше была рассчитана по данным подростков и взрослых пациентов с парциальными приступами; таким образом, при подборе соответствующих для детей и подростков доз (см. раздел «4.2. Режим дозирования и способ применения») и подтверждении безопасности (см. раздел «4.8. Нежелательные реакции») для них ожидался аналогичный ответ на терапию лакосамидом. Эффективность, спрогнозированная методом экстраполяции (см. выше), была подтверждена результатами КИ. Начальная доза составляла 2 мг/кг/сут у пациентов с массой тела до 50 кг или 100 мг/сут у пациентов с массой тела 50 кг и более; суточную дозу делили на 2 приема. В течение периода титрования коррекцию доз лакосамида проводили поэтапно, увеличивая на 1 или 2 мг/кг/сут у пациентов с массой тела менее 50 кг или на 50 или 100 мг/сут у пациентов с массой тела 50 кг и более с интервалами в одну неделю для достижения целевой поддерживающей дозы.

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

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

Эффективность лакосамида в качестве дополнительной терапии у пациентов в возрасте 4 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией, страдающих 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 противоэпилептических препаратов, у которых возникло не менее 3 подтвержденных ПГТКП в течение 16-недельного объединенного базового периода, были рандомизированы 1 к 1 в группы, получающие лакосамид или плацебо (пациенты в полной выборке для анализа: лакосамид n = 118, плацебо n = 121; из них 8 пациентов в возрастной группе от 4 до 12 лет и 16 пациентов в возрастной группе от 12 до 18 лет получали лакосамид и 9 и 16 пациентов соответственно получали плацебо). Пациентам постепенно подбирали дозу до целевой дозы поддерживающего периода 12 мг/кг/сут у пациентов с массой тела менее 30 кг, 8 мг/кг/сут у пациентов с массой тела от 30 до менее 50 кг или 400 мг/сут у пациентов с массой тела 50 кг и более.

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

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Максимальная концентрация ($C_{\max}$) достигается к моменту окончания инфузии. Концентрация лакосамида в плазме увеличивается пропорционально дозе после внутривенного (50–300 мг) введения.

Распределение

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

Биотрансформация

95 % лакосамида выводится через почки в неизменном 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 and CYP3A4 способны катализировать образование О-дезметилметаболита, однако действие основного изофермента не подтверждено *in vivo*. При сравнении фармакокинетики лакосамида у экстенсивных метаболитаторов (с функциональным изоферментом цитохрома CYP2C19) и у медленных метаболитаторов (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-дезметилметаболита в плазме составляет примерно 15 % от концентрации лакосамида. Этот метаболит не обладает фармакологической активностью.

Элиминация

Лакосамид выводится путем почечной экскреции и биотрансформации. После перорального приема и внутривенного введения лакосамида, помеченного радиоактивным изотопом, около 95 % радиоактивности отмечалось в моче и менее 0,5 %

в кале. Период полувыведения неизмененного лакосамида составляет примерно 13 ч.

Фармакокинетические параметры пропорциональны дозе, постоянны во времени и характеризуются низкой индивидуальной вариабельностью. При применении лакосамида два раза в день равновесные концентрации в плазме достигаются в течение 3 дней. Кумуляция сопровождается увеличением концентрации в плазме примерно в 2 раза.

Равновесная концентрация при применении разовой нагрузочной дозы 200 мг сравнима с таковой при пероральном приеме 100 мг два раза в сутки.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пол

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

Раса

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

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

У пациентов с умеренной печеночной 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 тяжелой печеночной недостаточностью фармакокинетика не изучалась (см. раздел «4.2. Режим дозирования и способ применения»).

Пожилые (старше 65 лет)

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

Дети и подростки

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

натрия хлорид

хлористоводородная кислота разведенная (10,0 %)

вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Не использовать препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 20,0 мл препарата во флаконах из бесцветного прозрачного стекла (тип I, Евр. Ф.) вместимостью 20 мл, укупоренных хлорбутиловой резиновой пробкой с покрытием из фторполимера и закатанных алюминиевым колпачком, снабженным отрывной пластиковой пломбой серого цвета.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЮСБ Фарма СА

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

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Вопросы и претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «ЮСБ Фарма»

Россия, 123100, г. Москва, 1-ый Красногвардейский проезд, стр.15, Бизнес-центр
«Меркурий-Сити»

Телефон: (495) 644-33-22

Факс: (495) 644-33-29

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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