

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

Новолера ЭПИ, 10 мг/мл, раствор для приема внутрь.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лакосамид.

Каждый мл раствора содержит 10 мг лакосамида.

Каждый флакон (200 мл) содержит 2000 мг лакосамида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сорбитол (E420), глицерол, аспартам (E951), натрия метилпарагидроксибензоат (E219), натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для приема внутрь.

От бесцветного до желтого или желто-коричневого цвета прозрачная, слегка вязкая жидкость с характерным фруктовым запахом.

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

Препарат Новолера ЭПИ показан к применению у взрослых, подростков и детей в возрасте от 4 лет с:

- эпилепсией в качестве монотерапии или дополнительной терапии парциальных судорожных приступов, сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией;
- идиопатической генерализованной эпилепсией в качестве дополнительной терапии первично-генерализованных тонико-клонических приступов (ПГТКП).

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Суточную дозу делят на 2 приема – обычно утром и вечером.

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

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

	Монотерапия	Дополнительная терапия
Начальная доза	100 мг/сут или 200 мг/сут	100 мг/сут
Разовая насыщающая доза (если применимо)	200 мг	200 мг
Титрование (поэтапное увеличение дозы)	50 мг 2 раза в день (100 мг/сут) с интервалами в неделю	50 мг 2 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 2 раза в день, с последующим увеличением до начальной терапевтической дозы 100 мг 2 раза в день по истечении первой недели лечения.

Лечение лакосамидом может быть также начато с дозы 100 мг 2 раза в день на основании

оценки врачом необходимого снижения судорожной активности в сравнении с риском нежелательных реакций (НР).

В зависимости от ответа и переносимости лечения, поддерживающая доза может быть увеличена на 100 мг/сут (по 50 мг 2 раза в день) с интервалами в неделю, вплоть до рекомендуемой максимальной суточной поддерживающей дозы 600 мг/сут (по 300 мг 2 раза в день).

Если при достижении дозы свыше 400 мг/сут у пациента сохраняется необходимость в приеме дополнительных противоэpileптических 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 2 раза в день, с последующим увеличением до начальной терапевтической дозы 100 мг 2 раза в день по истечении первой недели.

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

Лечение лакосамидом может быть также начато с разовой насыщающей дозы 200 мг, с последующим приемом спустя приблизительно 12 ч лакосамида в дозе 100 мг 2 раза в день (200 мг/сут) в соответствии с поддерживающим режимом дозирования. Последующая коррекция дозы должна проводиться согласно индивидуальному ответу и переносимости, как описано выше. Насыщающая доза может применяться у пациентов в ситуациях, когда, по мнению врача, необходимо быстрое достижение равновесной концентрации препарата в плазме и терапевтического эффекта. Этот способ дозирования должен применяться в условиях медицинского контроля, учитывая возможное увеличение числа НР со стороны сердечно-сосудистой системы (тяжелые аритмии) и центральной нервной системы (ЦНС) (см. раздел 4.8.). Назначение насыщающей дозы не изучалось при острых состояниях, таких как эпилептический статус.

Пропуск дозы

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

Прекращение терапии

В соответствии с текущей клинической практикой, при необходимости прекращения терапии отмену лакосамида рекомендуется проводить постепенно, снижая суточную дозу на 200 мг в неделю.

У пациентов с тяжелыми аритмиями необходимо оценить отношение клинической пользы к возможному риску и, при необходимости, прекратить прием лакосамида.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Пожилым пациентам снижение дозы не требуется. У пожилых пациентов необходимо учитывать возможность возрастного снижения почечного клиренса и, как следствие, повышения концентрации лакосамида в плазме (см. пункт «Пациенты с нарушением функции почек» и раздел 5.2.). Данные о применении лакосамида у пожилых пациентов

с эпилепсией, особенно в дозе более 400 мг/сут, ограниченны (см. разделы 4.4., 4.8. и 5.1.).

Пациенты с нарушением функции почек

Взрослым пациентам и детям с легким и умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина [КК] > 30 мл/мин) коррекции 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 ($\text{КК} \leq 30$ мл/мин) и пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности рекомендуемая 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 2 раза в день в течение первой недели. У детей с массой тела менее 50 кг и тяжелой почечной недостаточностью ($\text{КК} \leq 30$ 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 неутонченной фармакологической активностью.

Пациенты с нарушением функции печени

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

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

Фармакокинетика лакосамида у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалась (см. раздел 5.2.).

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 коррекция дозы с учетом активности заболевания и появления потенциальных НР у пациента.

Дети

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

Режим дозирования для подростков и детей с массой тела 50 кг и более не отличается от режима дозирования для взрослых (см. выше).

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

Доза определяется на основании массы тела. Поэтому рекомендуется начинать лечение с раствора для приема внутрь, а затем переходить на таблетки (по желанию). При назначении раствора для приема внутрь дозу следует выражать в объемных (мл), а не в весовых единицах (мг).

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 рекомендуемая доза составляет 12 мг/кг/сут. У детей с массой тела от 40 до 50 кг максимальная рекомендуемая 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 до 50 кг	До 10 мг/кг/сут

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

Дозы препарата, которые следует принимать 2 раза в день при проведении монотерапии у детей в возрасте старше 4 лет с массой тела менее 40 кг¹:

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 рекомендуемая 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)

¹Дети и подростки с массой тела менее 50 кг должны начинать терапию препаратом Новолера ЭПИ предпочтительно с раствора для приема внутрь 10 мг/мл.

Дозы препарата, которые следует принимать 2 раза в день при проведении монотерапии у детей в возрасте старше 4 лет и подростков с массой тела от 40 до 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 рекомендуемая 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)

¹Дети и подростки с массой тела менее 50 кг должны начинать терапию препаратом Новолера ЭПИ предпочтительно с раствора для приема внутрь 10 мг/мл.

²Режим дозирования для подростков с массой тела 50 кг и более не отличается от режима дозирования для взрослых.

Дополнительная терапия (при лечении парциальных судорожных или первично-генерализованных тонико-клонических 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 20 кг вследствие более высокого клиренса по сравнению со взрослыми пациентами, максимальная рекомендуемая доза составляет до 12 мг/кг/сут. У детей с массой тела от 20 до 30 кг максимальная рекомендуемая доза составляет 10 мг/кг/сут, а у детей с массой тела от 30 до 50 кг максимальная рекомендуемая доза составляет 8 мг/кг/сут, хотя в открытых исследованиях (см. разделы 4.8. и 5.2.) 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 до 50 кг.

Начальная доза	2 мг/кг/сут
Разовая насыщающая доза	Не рекомендуется
Титрование (позапное 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 до 30 кг	До 10 мг/кг/сут
Максимальная рекомендуемая доза у пациентов с массой тела от 30 до 50 кг	До 8 мг/кг/сут

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

Дозы препарата, которые следует принимать 2 раза в день при проведении дополнительной терапии у детей в возрасте старше 4 лет с массой тела менее 20 кг¹:

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 рекомендуемая 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)

¹Дети и подростки с массой тела менее 50 кг должны начинать терапию препаратом Новолера ЭПИ предпочтительно с раствора для приема внутрь 10 мг/мл.

Дозы препарата, которые следует принимать 2 раза в день при проведении дополнительной терапии у детей в возрасте старше 4 лет с массой тела от 20 до 30 кг¹:

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 рекомендуемая 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)

¹Дети и подростки с массой тела менее 50 кг должны начинать терапию препаратом Новолера ЭПИ предпочтительно с раствора для приема внутрь 10 мг/мл.

Дозы препарата, которые следует принимать 2 раза в день при проведении дополнительной терапии у детей в возрасте старше 4 лет с массой тела от 30 до 50 кг¹:

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 рекомендуемая доза
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)

¹Дети и подростки с массой тела менее 50 кг должны начинать терапию препаратом Новолера ЭПИ предпочтительно с раствора для приема внутрь 10 мг/мл.

Насыщающая доза

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

Дети в возрасте до 4 лет

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

Способ применения

Внутрь.

Перед употреблением флакон с раствором препарата Новолера ЭПИ для приема внутрь, следует хорошо встряхнуть. Лакосамид можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Раствор препарата Новолера ЭПИ для приема внутрь поставляется в комплекте с мерным стаканчиком с делениями (для пациентов с массой тела 50 кг и более) или без него,

дозировочной пипеткой и адаптером для приема препарата внутрь (для пациентов с массой тела менее 50 кг).

Мерный стаканчик (для подростков и детей с массой тела 50 кг и более и взрослых)
Каждое деление (5 мл) на шкале мерного стаканчика соответствует 50 мг лакосамида.

Инструкция по применению мерного стаканчика

- Перед применением хорошо встряхните флакон.
- Наполните мерный стаканчик до нужного деления в миллилитрах (мл) согласно назначению лечащего врача.
- Примите рекомендуемую дозу раствора.
- Запейте водой.

Дозировочная пипетка (12 мл с нанесенными делениями каждые 0,25 мл) с адаптером для приема препарата внутрь (для детей в возрасте старше 4 лет и подростков с массой тела менее 50 кг).

Одна полная дозировочная пипетка (12 мл) содержит 120 мг лакосамида. Минимальный извлекаемый объем составляет 0,25 мл, что соответствует 2,5 мг лакосамида. Начиная с отметки 0,25 мл, каждое деление соответствует 0,25 мл, что эквивалентно 2,5 мг лакосамида.

Инструкция по применению дозировочной пипетки

- перед применением хорошо встряхните флакон;
- откройте флакон, надавив на крышку сверху, одновременно поворачивая ее против часовой стрелки;
- установите адаптер в верхней части флакона. Убедитесь в том, что он хорошо зафиксирован на своем месте. Вам не нужно снимать адаптер после использования.

Выполняйте следующие действия каждый раз, когда Вы принимаете препарат Новолера ЭПИ:

- вставьте дозировочную пипетку в отверстие адаптера;
- переверните флакон вверх дном;
- удерживая флакон вверх дном в одной руке, используйте другую руку для того, чтобы наполнить дозировочную пипетку. Оттяните поршень вниз, чтобы набрать в дозировочную пипетку небольшое количество раствора;
- продвиньте поршень вверх, чтобы вытеснить оставшиеся пузыри;
- оттяните поршень вниз до метки, означающей дозу в миллилитрах (мл), точно в соответствии с назначением лечащего врача;
- переверните флакон, вернув его в правильное положение;
- выньте дозировочную пипетку из адаптера.

Существуют два способа, чтобы принять препарат, одним из которых можно воспользоваться:

- слейте содержимое дозировочной пипетки в емкость с небольшим количеством воды, продвигая поршень до дна дозировочной пипетки – затем нужно будет выпить весь полученный раствор (используйте лишь такое количество воды, которое будет легко выпить) или
- можно выпить раствор препарата прямо из дозировочной пипетки, не добавляя воду – выпейте все содержимое дозировочной пипетки.
- закройте флакон пластмассовой закручивающейся крышкой (адаптер снимать не нужно);
- промойте дозировочную пипетку только водой.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к лакосамиду или к любому из вспомогательных веществ,

перечисленных в разделе 6.1.;

- атриовентрикулярная блокада II или III степени;
- детский возраст до 4 лет (эффективность и безопасность не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью ($КК \leq 30$ мл/мин) или терминальной стадией почечной недостаточности;
- у пациентов с нарушением проводимости в анамнезе или тяжелыми заболеваниями сердца, такие как сердечная недостаточность и инфаркт миокарда в анамнезе;
- у пациентов пожилого возраста с повышенным риском заболеваний сердца;
- в комбинации с препаратами, которые вызывают удлинение интервала PR на электрокардиограмме (ЭКГ).

Особые указания

Суицидальные мысли и поведение

У пациентов, получавших противоэпилептические препараты по нескольким показаниям, были отмечены суицидальные мысли и поведение. Мета-анализ результатов клинических исследований (КИ) противоэпилептических препаратов свидетельствует о некотором увеличении риска возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения. Механизм повышения этого риска не ясен, существующие данные не позволяют отрицать существование повышенного риска при приеме лакосамида. Таким образом, пациентов следует наблюдать в отношении признаков суицидальных мыслей и поведения, а также рассматривать возможность назначения 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.).

Сердечный ритм и проводимость

В КИ лакосамида описано дозозависимое увеличение интервала PR. Лакосамид следует применять с осторожностью у пациентов с исходным проаритмогенным состоянием, например, с известными проблемами проводимости или тяжелыми заболеваниями сердца (ишемия/инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, структурные аномалии сердца или патологии натриевых каналов сердца в анамнезе), у пациентов, получавших лечение препаратами, оказывающими действие на сердечную проводимость, включая антиаритмические препараты и противоэпилептические препараты, блокирующие натриевые каналы (см. раздел 4.5.), а также у пациентов пожилого возраста.

Этим пациентам следует выполнить ЭКГ перед увеличением дозы лакосамида выше 400 мг/сут, а также после завершения титрования до достижения равновесной концентрации лакосамида в плазме.

В плацебо-контролируемых исследованиях лакосамида у пациентов с эпилепсией не было отмечено фибрилляции или трепетания предсердий, однако оба явления были отмечены у пациентов с эпилепсией в открытых исследованиях, а также в пострегистрационной практике (см. раздел 4.8.).

В пострегистрационной практике были зарегистрированы случаи атриовентрикулярной блокады второй или более высокой степени. У пациентов с проаритмогенными состояниями отмечали желудочковую тахикардию. В редких случаях данные состояния приводили к асистолии, остановке сердца и летальному исходу у пациентов с исходными проаритмогенными состояниями.

Необходимо информировать пациентов о симптомах сердечной аритмии (например, о редком, частом или нерегулярном пульсе, ощущении сердцебиения, одышке, чувстве

легкого головокружения и обмороке). В случае появления этих симптомов необходимо незамедлительно 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 НР у них могут развиваться (см. раздел 4.8.).

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.

Возможное ухудшение электро-клинических характеристик при специфических синдромах эпилепсии у детей и подростков

Безопасность и эффективность лакосамида при лечении детей и подростков с эпилептическими синдромами, при которых возможно сосуществование очаговых и генерализованных судорожных приступов (например, при синдроме Веста [West syndrome]) или синдроме Леннокса – Гасто [Lennox-Gastaut syndrome]), не установлены.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит сорбитол (E420). Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот препарат.

Данный препарат содержит глицерол, который может вызывать головную боль, расстройство желудка и диарею (понос).

Данный препарат содержит аспартам (E951), источник фенилаланина. Может оказаться вредным для людей с фенилкетонурией.

Данный препарат содержит натрия метилпарагидроксибензоат (E219), который может вызывать аллергические реакции (в том числе, отсроченные).

Данный препарат содержит 0,06 ммоль (1,42 мг) натрия на 1 мл, то есть 1,2 ммоль (28,4 мг) натрия на разовую дозу 20 мл (200 мг). Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления 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 противоэпилептические препараты, блокирующие натриевые каналы), и антиаритмическими препаратами. Однако в подгрупповом анализе КИ не было отмечено дополнительного удлинения интервала PR у пациентов, 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 цитохрома P450 (CYP) 1A2, 2B6 и 2C9. В концентрациях, которые определялись в крови во время КИ, 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, 2C19 и 3A4 способны катализировать образование О-дезметилметаболита.

Данные *in vivo*

По данным этих исследований лакосамид не ингибирует и не индуцирует изоферменты CYP2C19 и 3A4 до клинически значимого уровня.

Лакосамид в дозе 200 мг 2 раза в день не влиял на площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) мидазолама, метаболизирующегося изоферментом CYP3A4; но при этом максимальная концентрация (C_{max}) мидазолама была слегка увеличена (30 %). Лакосамид в дозе 300 мг 2 раза в день не влиял на фармакокинетику омепразола, метаболизирующегося изоферментами CYP2C19 и 3A4. Омепразол, ингибитор изофермента CYP2C19 (40 мг 1 раз в день), клинически значимо не увеличивал экспозицию лакосамида. Таким образом, маловероятно, что умеренные ингибиторы изофермента CYP2C19 могут оказывать клинически значимое влияние на системную экспозицию лакосамида.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении лакосамида 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, полученных *in vitro*.

Мощные индукторы ферментов, такие как рифампицин или зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), могут вызывать умеренное снижение системной концентрации лакосамида. В связи с этим при назначении или отмене подобных фермент-индуцирующих 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 известными фермент-индуцирующими противоэпилептическими препаратами, такими как карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал в различных дозах, приводила к снижению общей системной экспозиции лакосамида на 25 % у взрослых пациентов и на 17 % – у детей и подростков.

Пероральные контрацептивы

Результаты исследований не выявили признаков значимого взаимодействия между лакосамидом и пероральными контрацептивами: этинилэстрадиолом и левоноргестрелом. Лакосамид не оказывает влияние на концентрацию прогестерона при одновременном применении.

Прочие взаимодействия

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

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

Хотя фармакокинетических данных о взаимодействии лакосамида с алкогольными напитками нет, фармакодинамический эффект исключить нельзя.

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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

При желании женщины забеременеть следует повторно тщательно оценить применение лакосамида.

Беременность

Общий риск, связанный с эпилепсией и противоэпилептическими лекарственными препаратами

В отношении всех противоэпилептических препаратов было показано, что частота врожденных пороков развития у детей женщин с эпилепсией, получающих такую терапию, в 2–3 раза выше по сравнению с общей популяцией (в последнем случае этот показатель составляет 3 %). У пациенток, получавших комбинированную терапию, было отмечено увеличение частоты врожденных пороков развития у детей. Тем не менее, до настоящего времени неизвестно, что оказывает большее влияние на увеличение этого риска, противоэпилептические препараты и/или само заболевание.

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 препарата. Для осуществления мониторинга последствий применения препарата Новолера ЭПИ у беременных женщин врачам рекомендуется регистрировать данных пациенток в Международном Регистре по противоэпилептическим препаратам и беременности (EURAP).

Лактация

Лакосамид экскретируется с грудным молоком.

Невозможно исключить риски для новорожденных и младенцев.

Во время лечения лакосамидом следует прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

Не было отмечено влияния лакосамида на фертильность или репродуктивную функцию у крыс обоих полов в дозах, создающих концентрацию в плазме (AUC) приблизительно в 2 раза выше AUC в плазме человека при применении максимальной рекомендуемой дозы для людей.

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 нечеткостью зрения. Поэтому в период приема препарата целесообразно воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций до тех пор, пока не выяснится, влияет ли лакосамид на способность выполнять эти действия.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Основываясь на анализе результатов объединенных КИ у 1308 пациентов с парциальными судорожными приступами, как минимум об одной НР сообщали у 61,9 % пациентов, рандомизированных в группу лакосамида, и у 35,2 % пациентов, рандомизированных в группу плацебо. Наиболее частыми НР (≥ 10 %) при приеме лакосамида были головокружение, головная боль, тошнота и диплопия. Как правило, они были легкими или умеренно выраженными. Выраженность некоторых НР зависела от дозы и уменьшалась после ее снижения. Частота и тяжесть НР со стороны ЦНС и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) обычно уменьшалась со временем.

Во всех контролируемых КИ частота прекращения терапии из-за НР составила 12,2 % для пациентов в группе лакосамида и 1,6 % для пациентов в группе плацебо. Самой частой НР, приводящей к отмене терапии лакосамидом, было головокружение. Процент НР со стороны ЦНС, таких как головокружение, может быть выше после применения насыщающей дозы.

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

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 объединенных плацебо-контролируемых КИ при парциальных приступах. Дополнительными НР, 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 НР были головокружение и сонливость. Наиболее распространенными НР, обуславливающими прекращение терапии лакосамидом, были головокружение и суицидальные мысли. Процент пациентов, прервавших терапию вследствие возникновения НР, составил 9,1 % в группе лакосамида и 4,1 % в группе плацебо.

Табличное резюме нежелательных реакций

НР, отмеченные в ходе КИ и в пострегистрационной практике, с указанием их частоты приведены в таблице по системно-органным классам согласно классификации медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Классификация частоты возникновения НР, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): 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). Внутри

каждой категории НР представлены в порядке убывания серьезности.

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Частота неизвестна	Агранулоцитоз ¹
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Гиперчувствительность ¹
	Частота неизвестна	Реакции гиперчувствительности с поражением различных органов и систем (включая лекарственную реакцию с эозинофилией и системными проявлениями [DRESS-синдром]) ^{1,2}
Психические нарушения	Часто	Депрессия, спутанность сознания, бессонница ¹
	Нечасто	Агрессия ¹ , возбуждение ¹ , эйфория ¹ , психические расстройства ¹ , суицидальные попытки ¹ , суицидальные мысли ¹ , галлюцинации ¹
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головокружение, головная боль
	Часто	Миоклонические судороги ³ , нарушение координации движений, нарушение равновесия, нарушение памяти, когнитивные нарушения, сонливость, тремор, нистагм, гипестезия, дизартрия, нарушение внимания, парестезии
	Нечасто	Обморок ² , нарушение координации движений, дискинезия
	Частота неизвестна	Судороги
Нарушения со стороны органа зрения	Очень часто	Диплопия
	Часто	Нечеткость зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Часто	Вертиго, шум в ушах
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Атриовентрикулярная блокада ^{1,2} , брадикардия ^{1,2} , фибрилляция предсердий ^{1,2} , трепетание предсердий ^{1,2}
	Частота неизвестна	Желудочковая тахикардия ¹
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота
	Часто	Рвота, запор, метеоризм, диспепсия, сухость во рту, диарея
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Изменение печеночных проб ² , повышение активности печеночных ферментов (> 2 раза относительно верхней границы нормы) ¹

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Зуд, сыпь ¹
	Нечасто	Ангioneвротический отек (отек Квинке) ¹ , крапивница ¹
	Частота неизвестна	Синдром Стивенса – Джонсона ¹ , токсический эпидермальный некролиз ¹
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	Мышечный спазм
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Нарушение походки, астения, утомляемость, раздражительность, ощущение опьянения
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Часто	Падения, повреждения кожи, ушибы

1 – НР, выявленные в пострегистрационной практике;

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

3 – сообщалось в исследованиях ПГТКП.

Описание отдельных нежелательных реакций

Применение лакосамида связано с дозозависимым удлинением интервала PR. Могут наблюдаться НР, связанные с удлинением интервала PR (например, атриовентрикулярная блокада, обморок, брадикардия). В КИ дополнительной терапии у пациентов с эпилепсией процент эпизодов атриовентрикулярной блокады I степени был невысок – 0,7 %, 0 %, 0,5 % и 0 % при приеме лакосамида в дозах 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 КИ монотерапии лакосамидом в сравнении с карбамазепином (контролируемого высвобождения) частота увеличения интервала PR была сопоставима для обоих препаратов.

Обморок в КИ дополнительной терапии лакосамидом встречался нечасто; частота обморока не отличалась в группах пациентов с эпилепсией, получавших лакосамид (n = 944) (0,1 %) и получавших плацебо (0,3 %). В КИ 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 КИ, однако, оба явления были отмечены в открытых исследованиях эпилепсии, а также в пострегистрационной практике.

Отклонения лабораторных показателей

В контролируемых КИ наблюдалось изменение печеночных проб у взрослых пациентов с парциальными судорожными приступами при применении от 1 до 3 противоэпилептических препаратов одновременно. Повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 3 раза и более отмечали у 0,7 % (7/935) пациентов, принимавших лакосамид, и у 0 % (0/356), принимавших плацебо.

Реакции гиперчувствительности с поражением различных органов и систем

Были зарегистрированы 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 проявляются различными симптомами, но чаще всего присутствуют лихорадка и сыпь, могут вовлекаться и другие системы органов. При подозрении на реакцию гиперчувствительности с поражением различных органов и систем прием лакосамида следует прекратить.

Пациенты пожилого возраста

В исследовании монотерапии лакосамидом по сравнению с карбамазепином профиль безопасности у пожилых пациентов (старше 65 лет) и пациентов моложе 65 лет был сопоставим. Однако у пожилых пациентов наблюдалась более высокая частота (различие $\geq 5\%$) следующих НР: падения, диареи и тремора, по сравнению с более молодыми пациентами. Наиболее частой НР со стороны сердечно-сосудистой системы у пожилых пациентов, в сравнении с более молодыми, была артериовентрикулярная блокада I степени: ее регистрировали на фоне терапии лакосамидом у 4,8 % (3 из 62) пожилых пациентов и у 1,6 % (6 из 382) более молодых взрослых пациентов. Частота прекращения терапии лакосамидом из-за НР у пожилых пациентов составляла 21 % (13 из 62) и 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

Профиль безопасности лакосамида в плацебо-контролируемых (см. раздел 5.1.) 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 НР (сонливость, рвота и судороги) была увеличена. У детей и подростков появились также дополнительные НР (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 НР.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. 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»:

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

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.am>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а

Телефон: +375 17 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

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

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, д. 25

Телефон: 0800 800 26 26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

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

Лечение

Специфического антидота для лечения передозировки лакосамида не существует. Рекомендуются применение общей поддерживающей и симптоматической терапии. При необходимости возможно использование гемодиализа (см. раздел 5.2.).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противосудорожные средства, другие противосудорожные средства.

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 ведет к стабилизации гипервозбудимых мембран нейронов.

Фармакодинамические эффекты

Лакосамид предотвращал развитие приступов парциальной и первично генерализованной эпилепсии на большом количестве моделей на животных, 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 сравнительных КИ с карбамазепином (контролируемого высвобождения) у 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. Дозы, которые подбирали в зависимости от ответа на терапию, находились в пределах 400–1200 мг/сут для карбамазепина и 200–600 мг/сут для лакосамида. Продолжительность терапии составляла до 121 недели, в зависимости от ответа.

Ожидаемый 6-месячный период без приступов был достигнут у 89,8 % пациентов, получавших терапию лакосамидом, и у 91,1 % пациентов – в группе карбамазепина.

У пожилых пациентов (старше 65 лет) доля достигших 6-месячного периода без приступов была одинакова в обеих группах. Среди пожилых поддерживающую дозу лакосамида 200 мг/сут получали 55 (88,7 %) пациентов, а 400 мг/сут – 6 (9,7 %) пациентов; доза превышала 400 мг/сут у 1 пациента (1,6 %).

Переход на монотерапию

Эффективность и безопасность лакосамида при переходе на монотерапию (в дозе 400 мг или 300 мг в сутки) была изучена у пациентов в возрасте от 16 до 70 лет с неконтролируемыми парциальными приступами, принимающих стабильные дозы одного или двух противоэпилептических препаратов. Соответственно, 71,5 % и 70,7 % пациентов, поддерживали монотерапию в течение 57–105 дней.

Дополнительная терапия

Эффективность лакосамида в качестве дополнительной терапии в рекомендуемых дозах (200 мг/сут, 400 мг/сут) была доказана в 3 КИ. Эффективность лакосамида в качестве дополнительной терапии в дозе 600 мг/сут также была показана в ходе контролируемых КИ, и, хотя эффективность дозы 600 мг/сут и 400 мг/сут была сопоставима, переносимость более высокой дозы была хуже из-за НР со стороны ЦНС и ЖКТ. Поэтому применение дозы лакосамида 600 мг/сут не рекомендуется. Максимальная рекомендуемая доза составляет 400 мг/сут. Эти исследования с участием 1308 пациентов, имевших 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.

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 50 кг или 400 мг/сут у пациентов с массой тела 50 кг и более.

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

Примечание: ДИ – доверительный интервал; 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

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 КИ.

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Лакосамид быстро и полностью всасывается после приема внутрь. Биодоступность лакосамида в таблетках составляет около 100 %. После приема внутрь концентрация неизмененного лакосамида в плазме быстро увеличивается, C_{max} достигается через 0,5–4 ч. Лакосамид в лекарственной форме «таблетки» и «раствор для приема внутрь» биоэквивалентны. Прием пищи не влияет на скорость и степень всасывания.

Распределение

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

Биотрансформация

95 % лакосамида выводится через почки в неизмененном виде и в виде метаболитов. Метаболизм лакосамида до конца не изучен. Основными соединениями, которые выводятся через почки, являются лакосамид в неизмененном виде (около 40 % от дозы) и О-дезметилметаболит (менее 30 % от дозы).

Полярная фракция (предположительно, производные серина) составляет около 20 % в моче, но в плазме крови обнаруживается лишь в небольших количествах (0–2 %) у некоторых субъектов. Другие метаболиты определяются в моче в количестве 0,5–2 %.

Данные *in vitro* показывают, что изоферменты CYP2C9, 2C19 и 3A4 способны катализировать образование О-дезметилметаболита, однако действие основного изофермента не подтверждено *in vivo*. При сравнении фармакокинетики лакосамида в экстенсивных метаболизаторах (с функциональным изоферментом CYP2C19) и медленных метаболизаторах (с недостатком функционального изофермента 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 около 15 % от концентрации лакосамида. Этот метаболит не обладает фармакологической активностью.

Элиминация

Лакосамид выводится путем почечной экскреции и биотрансформации. После приема внутрь и внутривенного введения лакосамида, меченого радиоактивным изотопом, около 95 % радиоактивности отмечалось в моче и менее 0,5 % в кале. Период полувыведения неизмененного лакосамида составляет около 13 ч. Фармакокинетические параметры пропорциональны дозе, постоянны во времени и характеризуются низкой индивидуальной вариабельностью. При применении 2 раза в день равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение 3 дней. Кумуляция сопровождается увеличением концентрации в плазме приблизительно в 2 раза.

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

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пол

КИ показывают, что пол не оказывает значимого влияния на концентрацию лакосамида в плазме.

Раса

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

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

В исследовании у пожилых мужчин и женщин, включая 4 пациентов старше 75 лет, AUC была увеличена примерно на 30 % у мужчин и 50 % у женщин по сравнению с молодыми субъектами. Частично это объясняется сниженной массой тела. Нормализованные по массе тела различия составили, соответственно, 26 % у мужчин и 23 % у женщин. Также наблюдалась повышенная вариабельность показателя экспозиции лакосамида. В этом исследовании почечный клиренс лакосамида был снижен незначительно у пожилых пациентов.

Нет необходимости в общем снижении дозы, если только это не продиктовано снижением почечной функцией, например, у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью ($КК \leq 30$ мл/мин) и пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (см. раздел 4.2.).

Пациенты с нарушением функции почек

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 субъектами, в то время как C_{max} не изменяется. Лакосамид удаляется из плазмы в процессе гемодиализа. В течение 4-часовой процедуры гемодиализа AUC снижается приблизительно на 50 %. Поэтому после процедуры гемодиализа рекомендуется прием дополнительной дозы. У пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью выделение О-дезметилметаболита увеличивалось в несколько раз. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности при отсутствии гемодиализа уровень этого метаболита был увеличен и непрерывно возрастал в течение 24-часового наблюдения. До конца не ясно, может ли повышенная экспозиция метаболита у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности приводить к увеличению числа НР, учитывая тот факт, что фармакологическая активность О-дезметилметаболита не была подтверждена.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью наблюдались повышенные концентрации лакосамида в плазме (приблизительно 50 % больше AUC_{norm}). Одной из

причин повышенной экспозиции было снижение функции почек у пациентов, принимавших участие в исследованиях. Увеличение AUC лакосамида на 20 % у этих пациентов происходило за счет снижения непечечного клиренса. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью фармакокинетику не изучали (см. раздел 4.2.).

Дети

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 2 раза в день. Максимальная доза для детей с массой тела 50 кг и более составляла 600 мг/сут. Типичный плазменный клиренс равнялся 1,04 л/ч, 1,32 л/ч и 1,86 л/ч у детей с массой тела 20 кг, 30 кг и 50 кг соответственно. Для сравнения, плазменный клиренс у взрослых с массой тела 70 кг составлял 1,92 л/ч.

Популяционный фармакокинетический анализ с использованием фармакокинетических образцов при небольшом 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

Сорбитол (E420)

Глицерол

Макрогол 4000

Натрия кармеллоза

Ацесульфам калия

Натрия метилпарагидроксибензоат (E219)

Лимонная кислота безводная

Натрия хлорид

Ароматизатор клубничный

Ароматизатор маскирующий*

Вода очищенная

* Содержит аспартам (E951)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

После первого вскрытия срок хранения флакона с препаратом не более 100 суток.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не храните при температуре выше 25 °С. Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 200 мл во флаконы из коричневого стекла тип III, укупоренные заворачивающимися крышками из пластмассы с уплотнительной прокладкой из вспененного полиэтилена, контролем первого вскрытия и защитой от детей.

На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

1 флакон вместе с пипеткой дозирующей (корпус из полипропилена, поршень из

полиэтилена высокой плотности), адаптером из полиэтилена низкой плотности, мерным стаканчиком из полипропилена с градуировкой или без него и 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

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

141345, Московская обл., г. Сергиев Посад, п. Беликово, д. 11

Тел.: +7 (495) 956-29-30

Электронная почта: info@sotex.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Армения, Республика Беларусь

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

141345, Московская обл., г. Сергиев Посад, п. Беликово, д. 11

Тел.: +7 (495) 956-29-30

Электронная почта: pharmacovigilance@sotex.ru

Республика Казахстан

ИП «Утегенова Б.А.»

050022, г. Алматы, ул. Мауленова, д. 123 «а», кв. 7

Тел.: +7701-707-61-81

Электронная почта: b.utegenova_ip@mail.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ФармаРег»

720038, г. Бишкек, мкрн. Джал-23, д. 90, кв. 1

Тел.: +996 (312) 25-74-79

Электронная почта: pharmareg@pharmareg.pro

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Новолера ЭПИ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-

коммуникационной сети «Интернет» <https://ees.eaeunion.org/>