

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

Новолера ЭПИ, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Новолера ЭПИ, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Новолера ЭПИ, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Новолера ЭПИ, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лакосамид.

Новолера ЭПИ, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка содержит 50 мг лакосамида.

Новолера ЭПИ, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка содержит 100 мг лакосамида.

Новолера ЭПИ, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка содержит 150 мг лакосамида.

Новолера ЭПИ, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка содержит 200 мг лакосамида.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Новолера ЭПИ, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Новолера ЭПИ, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-желтого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Новолера ЭПИ, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-розового цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Новолера ЭПИ, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

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

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

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 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-й недели.

Лечение лакосамидом может быть также начато с дозы 100 мг два раза в день на основании оценки врача необходимого снижения судорожной активности по сравнению с риском нежелательных реакций.

В зависимости от ответа и переносимости лечения 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 дозы свыше 400 мг/сут у пациента сохраняется необходимость в приеме дополнительных противоэпилептических 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-й недели.

В зависимости от ответа и переносимости лечения 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 приступов)

Лечение лакосамидом, как монотерапия, так и дополнительная терапия, может быть также начато с разовой насыщающей дозы 200 мг, с последующим назначением поддерживающего режима дозирования 100 мг два раза в день (200 мг/сут) спустя приблизительно 12 ч после приема насыщающей дозы. Последующая коррекция дозы должна проводиться в соответствии с индивидуальным ответом и переносимостью, как

описано выше. Насыщающая доза может применяться у пациентов в ситуациях, когда врач определяет, что быстрое достижение равновесной концентрации в плазме крови и терапевтический эффект могут быть обеспечены. Прием должен осуществляться под медицинским контролем, учитывая повышенную вероятность развития тяжелой сердечной аритмии и увеличение числа нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы (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

Снижение недельной дозы требуется проводить на 4 мг/кг/день при весе пациента менее 50 кг или на 200 мг/день при весе пациента более 50 кг в том случае, если получаемая пациентом доза лакосамида составляла более 6 мг/кг/день или более 300 мг/день. Возможна более низкая скорость снижения дозы, предполагающая снижение дозы на 2 мг/кг/день или 100 мг/день в том случае, если того требует клиническая ситуация. В случаях развития тяжелой сердечной аритмии необходимо провести анализ «польза – риск» и при необходимости прекратить прием лакосамида.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пожилым людям снижения дозы не требуется. У пожилых людей необходимо учитывать возможность возрастного снижения почечного клиренса и, как следствие, повышения концентрации лакосамида в плазме крови. Данные о применении лакосамида у пожилых пациентов с эпилепсией, особенно в дозе более 400 мг/сут, ограничены (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, а также у взрослых пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК ≤ 30 мл/мин) и у 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 два раза в день в течение первой недели. У детей с массой тела менее 50 кг и тяжелой почечной недостаточностью (КК ≤ 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

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, 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 легким и умеренным нарушением функции печени с массой тела менее 50 кг 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 нежелательных реакций 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).

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

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 (позаэтапное 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

Насыщающая доза

Назначение насыщающей дозы у детей не изучали. Применение насыщающей дозы не рекомендуется у подростков и детей 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, вне зависимости от приема пищи.

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.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Новолера ЭПИ следует с осторожностью применять у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью ($КК \leq 30$ мл/мин).

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 неясен, существующие данные не позволяют отрицать существование такого риска при приеме лакосамида. Таким образом, у пациентов следует проводить мониторинг признаков суицидальных мыслей и поведения, а также рассматривать вопрос соответствующего лечения. Пациенты и лица, ухаживающие за пациентами,

должны быть предупреждены о существующем риске и о необходимости консультации у специалиста в случае появления суицидального поведения.

Сердечный ритм и проводимость

В клинических исследованиях лакосамида описано дозозависимое увеличение интервала PR. Лакосамид следует использовать с осторожностью у пациентов с проаритмическими состояниями, такими как известные нарушения сердечной проводимости в анамнезе, или с тяжелыми заболеваниями сердца в анамнезе (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, а также у пожилых пациентов с повышенным риском заболеваний сердца.

Таким пациентам следует провести электрокардиографию (ЭКГ) перед увеличением дозы лакосамида выше 400 мг/сут, а также после достижения стабильной концентрации. В плацебо-контролируемых исследованиях лакосамида у пациентов с эпилепсией не было отмечено фибрилляции или трепетания предсердий, однако оба явления были выявлены у пациентов с эпилепсией в открытых клинических исследованиях, а также при анализе пострегистрационного опыта.

В пострегистрационной практике наблюдались случаи атриовентрикулярной блокады (включая атриовентрикулярные блокады 2-й 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, учащенном или нерегулярном пульсе, учащенном сердцебиении, 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.

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.

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 антиаритмическими препаратами I класса. Однако в подгрупповом анализе клинических исследований 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 450 (CYP) 1A2, 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 фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) мидазолама (метаболизирующегося через изофермент CYP3A4, при дозировке лакосамида 200 мг два раза в день), но при этом максимальная концентрация (C_{max}) мидазолама была слегка увеличена (30 %). Лакосамид не влияет на фармакокинетику омепразола (метаболизирующегося через изоферменты CYP2C19 и 3A4, при дозе 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 или отмене подобных препаратов следует соблюдать осторожность.

Противоэпилептические препараты

В исследованиях по взаимодействию лакосамида 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 крови. На основании популяционного фармакокинетического анализа сделан вывод, что сопутствующая терапия противоэпилептическими средствами, индуцирующими микросомальные ферменты печени (карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом в различных дозах), снижала общую системную экспозицию лакосамида на 25 % у взрослых пациентов и на 17 % – у детей и подростков.

Пероральные контрацептивы

Не выявлено признаков значимого взаимодействия между лакосамидом и пероральными контрацептивами: этинилэстрадиолом и левоноргестрелом. Лакосамид не оказывает влияния 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 крови, маловероятно.

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

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 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 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 женщин 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 пациентов 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 крови (AUC) приблизительно в 2 раза выше AUC в плазме крови 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 и работать с механизмами варьируется от незначительной до средней. Лечение лакосамидом может сопровождаться развитием головокружения или нечеткостью зрения. Пациентам не рекомендуется управлять транспортными средствами и заниматься другими видами деятельности, требующими концентрации внимания.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Во всех контролируемых клинических исследованиях частота прекращения терапии из-за нежелательных реакций составила 12,2 % для пациентов, рандомизированных в группу лакосамида, и 1,6 % для пациентов, рандомизированных в группу плацебо. Самой частой нежелательной реакцией, приводившей к отмене терапии лакосамидом, было головокружение. Доля нежелательных реакций со стороны ЦНС, таких как головокружение, может быть выше после применения насыщающей дозы.

На основе анализа данных клинического исследования эффективности монотерапии лакосамидом по сравнению с карбамазепином (контролируемого высвобождения), наиболее частыми нежелательными реакциями (≥ 10 %) при приеме лакосамида были головная боль и головокружение. Частота отмены терапии из-за нежелательных 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. Доля пациентов, прервавших терапию вследствие возникновения нежелательных реакций, составила 9,1 % в группе лакосамида и 4,1 % в группе плацебо.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, отмеченные в ходе клинических исследований 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 нежелательных реакций 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 нежелательные реакции 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	Вентрикулярная 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 уровня 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, токсический эпидермальный некролиз
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 – нежелательные реакции, 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 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 приеме лакосамида в дозе 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

Изменение печеночных проб отмечалось в плацебо-контролируемых исследованиях

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

Реакции гиперчувствительности с поражением различных органов и систем

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

Пациенты пожилого возраста

В сравнительном исследовании монотерапии лакосамидом и карбамазепином (контролируемого высвобождения) типы нежелательных реакций у пожилых пациентов (старше 65 лет) были одинаковыми с наблюдаемыми у пациентов моложе 65 лет. Однако у пожилых пациентов в сравнении с более молодыми взрослыми наблюдалась 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, составляла 21,0 % (13 из 62) в сравнении с 9,2 % (35 из 382) у более молодых взрослых пациентов. Эти различия между пожилыми и более молодыми взрослыми пациентами были аналогичны тем, которые наблюдались в группе препарата сравнения.

Дети

Профиль безопасности лакосамида в плацебо-контролируемых (см. раздел 5.1.) и открытых клинических исследованиях ($n = 408$) при проведении дополнительной терапии у детей с парциальными приступами в возрасте старше 4 лет соответствовал таковому у взрослых, хотя частота некоторых нежелательных реакций (сонливость, рвота и судороги) была увеличена. У детей и подростков появились также дополнительные нежелательные реакции (назофарингит, лихорадка, фарингит, снижение аппетита, вялость и нарушение поведения): назофарингит (15,7 %), рвота (14,7 %), сонливость (14,0 %), 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях

лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

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

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

Телефон: +7 7172 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 17 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

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»: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской республики

770044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Телефон: 0800 800-26-26; +996 312 21-92-86

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

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

- Виды нежелательных реакций у пациентов, принимавших 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 отмечались нарушения сердечной проводимости, шок и кома. Сообщается о летальных исходах у пациентов после острой передозировки несколькими граммами лакосамида.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептические препараты, другие противоэпилептические препараты.

Код АТХ: N03AX18.

Механизм действия

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

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

Фармакодинамические эффекты

Лакосамид предотвращал развитие приступов на большом количестве животных моделей 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

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»). 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-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 [ДИ]: -5,5; 2,8). Ожидаемый 12-месячный период без приступов по методу Каплана – Мейера составлял 77,8 % для терапии лакосамидом и 82,7 % – для терапии карбамазепином (контролируемого высвобождения).

У пожилых пациентов (старше 65 лет, 62 пациента в группе лакосамида, 57 – карбамазепина) доля достигших 6-месячного периода без приступов была одинакова в обеих группах. Она также была сопоставима с наблюдаемой в остальной популяции. Среди пожилых пациентов в качестве поддерживающей дозы 200 мг/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 были изучены в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании с ретроспективным контролем. В данном исследовании 425 пациентов в возрасте от 16 до 70 лет с парциальными приступами, принимающие стабильные дозы одного или двух противоэпилептических препаратов, были рандомизированы в 2 группы для перехода на монотерапию лакосамидом в соотношении 3:1, получавшие соответственно по 400 мг или 300 мг лакосамида в сутки. Стартовая доза составляла 200 мг/сут (100 мг два раза в день). Поддерживающую дозу принимали как минимум в течение трех дней перед началом перехода на монотерапию. Процент пациентов, у которых были выполнены заранее установленные критерии выхода из исследования, сравнивали с данными исторического контроля. Исторический контроль был представлен результатами объединенного анализа контрольных групп из 8 исследований со сходным дизайном, которые использовали субтерапевтическую дозу противоэпилептического препарата. Было продемонстрировано статистическое превосходство лакосамида в дозе 400 мг/сут перед историческим контролем, указывающее на достижение первичной конечной точки эффективности. Кроме того, было показано, что лакосамид в дозе 300 мг/сут имеет преимущество перед историческим контролем. У пациентов, которые закончили титрование и начали отмену противоэпилептических препаратов (284 и 99 соответственно), монотерапию поддерживали 71,5 % и 70,7 % пациентов соответственно в среднем в течение 71 дней. Профиль безопасности лакосамида при переходе на монотерапию был сопоставим с профилем безопасности, описанным в исследованиях применения лакосамида в качестве дополнительной терапии.

Дополнительная терапия

Эффективность лакосамида в дополнительной терапии в рекомендуемых дозах (200 мг/сут, 400 мг/сут) была доказана в 3 многоцентровых 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 нежелательных реакций со стороны ЦНС и ЖКТ. Поэтому использование дозы 600 мг/сут не рекомендуется. Максимальная рекомендуемая 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%-м 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 определялись 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.

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 Параметр	Плацебо N = 121	Лакосамид 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		
95 % ДИ	3,2; 25,1	
р-значение	0,011	

Примечание: для группы лакосамида невозможно было вычислить среднее время до вторых ПГТКП с помощью методов Каплана – Мейера, потому что более чем у 50 % пациентов не возникали вторые ПГТКП в день 166.

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

Дети

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

спрогнозированная методом экстраполяции (см. выше), была подтверждена результатами клинических исследований.

Начальная доза составляла 2 мг/кг/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 лакосамида в плазме крови быстро увеличивается, $C_{\max}$ достигается через 0,5–4 ч. 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 неизменном виде (около 40 %) и в виде О-дезметилметаболита (менее 30 %). Полярная фракция (предположительно, производные серина) составляет около 20 % в моче и лишь в небольших количествах (0–2 %) обнаруживается в плазме крови. Другие метаболиты определяются в моче в количестве 0,5–2 %.

Данные *in vitro* показывают, что изоферменты CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 способны катализировать образование О-дезметилметаболита, однако действие основного изофермента не подтверждено *in vivo*. При сравнении фармакокинетики лакосамида в экстенсивных метаболизаторах (с функциональным изоферментом цитохрома 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 крови составляет приблизительно 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, меченного радиоактивным изотопом, около 95 % радиоактивности отмечалось в моче и менее 0,5 % в кале. Период полувыведения неизменного лакосамида составляет около 13 ч. Фармакокинетические

параметры пропорциональны дозе, постоянны во времени и характеризуются низкой индивидуальной вариабельностью. При применении два раза в день равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение 3 дней. Кумуляция сопровождается увеличением концентрации в плазме крови приблизительно в 2 раза.

Равновесная концентрация при применении разовой насыщающей 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.

Пациенты пожилого возраста

В исследованиях принимало участие 4 пациента обоего пола 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.

Пациенты с нарушением функции почек

Значение 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 удаляется из плазмы крови при гемодиализе. В течение 4 ч процедуры гемодиализа AUC уменьшается 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 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.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

Фармакокинетический профиль лакосамида у детей и подростков был определен с помощью популяционного фармакокинетического анализа с использованием результатов отдельных определений концентраций вещества в плазме крови, полученных в клинических исследованиях у 414 детей с эпилепсией в возрасте от 6 месяцев до 17 лет. Лакосамид назначали в дозах от 2 до 17,8 мг/кг/сут два 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

Новолера ЭПИ, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения

Кросповидон

Гидроксипропилцеллюлоза

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Опадрай II фиолетовый 85G500007 (поливиниловый спирт, тальк, титана диоксид (E 171), макрогол, соевый лецитин, индигокармин алюминиевый лак, 11 %–14 % (E 132), железа оксид красный (E 172), железа оксид черный (E 172)).

Новолера ЭПИ, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения

Кросповидон

Гидроксипропилцеллюлоза

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Опадрай II желтый 85G52072 (поливиниловый спирт, тальк, титана диоксид (E 171), макрогол, соевый лецитин, железа оксид желтый (E 172)).

Новолера ЭПИ, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения

Кросповидон

Гидроксипропилцеллюлоза

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Опадрай II коричневый 85G565024 (поливиниловый спирт, тальк, титана диоксид (E 171), макрогол, соевый лецитин, железа оксид желтый (E 172), железа оксид красный (E 172), железа оксид черный (E 172)).

Новолера ЭПИ, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения

Кросповидон

Гидроксипропилцеллюлоза

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Опадрай П синий 85G505009 (поливиниловый спирт, тальк, титана диоксид (Е 171), макрогол, соевый лецитин, индигокармин алюминиевый лак, 3 %-5 % (Е 132), индигокармин алюминиевый лак, 11 %-14 % (Е 132)).

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не храните при температуре выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Новолера ЭПИ, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 10 или 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной/полиэтилен/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой.

По 2 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток или по 1 или 4 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

Новолера ЭПИ, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 10 или 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной/полиэтилен/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой.

По 2 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток или по 1, 4 или 8 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

Новолера ЭПИ, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 10 или 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной/полиэтилен/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой.

По 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 1 или 4 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

Новолера ЭПИ, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 10 или 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной/полиэтилен/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой.

По 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 1 или 4 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток вместе с листком-вкладышем в пачке 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

АО «Рафарма»

399540, Липецкая обл., Тербунский район, с. Тербуны, ул. Дорожная, д. 6А

Тел.: +7 (47474) 2-16-72

Электронная почта: rafarma@rafarma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Армения, Республика Беларусь

АО «Рафарма»

399540, Липецкая обл., Тербунский район, с. Тербуны, ул. Дорожная, д. 6А

Тел.: +7 (47474) 2-16-72

Электронная почта: pharmacovigilance@sotex.ru

Республика Казахстан

ИП «Утегенова Б.А.»

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

Тел.: +77017076181

Электронная почта: b.utegenova_ip@mail.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ФармаРег»

720001, г. Бишкек, ул. Токтогула, д. 130, 7-й этаж

Тел.: +996 (312) 66-33-42, +996 (312) 66-33-46

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://eec.eaeunion.org/>