

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛАКСОВЕЛ, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ЛАКСОВЕЛ, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ЛАКСОВЕЛ, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ЛАКСОВЕЛ, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лакосамид.

ЛАКСОВЕЛ, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 мг лакосамида.

ЛАКСОВЕЛ, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 100 мг лакосамида.

ЛАКСОВЕЛ, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 150 мг лакосамида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: краситель солнечный закат желтый с лаком алюминиевым (E110) (см. раздел 4.4).

ЛАКСОВЕЛ, 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.

ЛАКСОВЕЛ, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

На поперечном разрезе ядро белого, почти белого или светло-желтого цвета.

ЛАКСОВЕЛ, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета.

На поперечном разрезе ядро белого, почти белого или светло-желтого цвета.

ЛАКСОВЕЛ, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета.

На поперечном разрезе ядро белого, почти белого или светло-желтого цвета.

ЛАКСОВЕЛ, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

На поперечном разрезе ядро белого, почти белого или светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению.

Лекарственный препарат ЛАКСОВЕЛ 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;
- у взрослых, подростков и детей в возрасте от 4 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией в качестве дополнительной терапии первично-генерализованных тонико-клонических приступов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

В следующей таблице приведены рекомендуемые дозы препарата ЛАКСОВЕЛ для применения у 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-ой недели.

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

В зависимости от ответа и переносимости, поддерживающая доза может быть увеличена

на 100 мг/сут (по 50 мг два раза в день) с интервалами в неделю, вплоть до максимальной суточной поддерживающей рекомендуемой дозы 600 мг/сут (по 300 мг два раза в день).

Если при достижении дозировки свыше 400 мг/сут у пациента сохраняется необходимость в приеме дополнительных противосудорожных препаратов, необходимо следовать режиму дозирования, предусмотренному для дополнительной терапии (см. ниже).

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

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

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

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

Лечение лакосамидом, как монотерапия, так и дополнительная терапия, может быть, также, начато с разовой насыщающей дозы 200 мг, с последующим назначением 100 мг два раза в день (200 мг/сут) поддерживающего режима дозирования спустя приблизительно 12 час после применения насыщающей дозы. Последующая корректировка дозы должна проводиться в соответствии с индивидуальным ответом и переносимостью, как описано выше. Насыщающая доза может применяться у пациентов в ситуациях, когда врач определяет, что быстрое достижение равновесной концентрации в плазме и терапевтический эффект могут быть обеспечены. Это должно применяться под медицинским контролем, учитывая повышенную вероятность развития тяжелой сердечной аритмии и увеличение числа нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы. 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 часов 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 снижение дозы не требуется. У пожилых людей необходимо учитывать возможность возрастного снижения почечного клиренса и, как следствие, повышения концентрации лакосамида в плазме крови. Данные о применении лакосамида у пожилых пациентов с эпилепсией, особенно в дозировке более 400 мг/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 >30 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Детям с массой тела 50 кг и выше, 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 выше и взрослых пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) и пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности рекомендованная максимальная доза составляет 250 мг/сут. У этих пациентов титрование дозы должно проводиться с осторожностью. Если показано назначение насыщающей дозы, начальная доза составляет 100 мг с последующим назначением 50 мг два раза в день в течение первой недели. У детей с массой тела меньше 50 кг и тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) или терминальной стадией почечной недостаточности рекомендуется снижение максимальной дозы на 25 %.

Всем пациентам, находящимся на гемодиализе, рекомендуется дополнительно назначить до 50 % разовой дозы сразу после окончания процедуры. Лечение пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности следует проводить с осторожностью, так как клинический опыт применения препарата у таких пациентов небольшой, и возможно накопление метаболита с неуточненной фармакологической активностью.

Пациенты с нарушением функции печени

У взрослых пациентов и детей с массой тела 50 кг и выше 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 выше 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 до 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 корректировка дозы с учетом активности заболевания и появления потенциальных побочных эффектов 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 выше

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

Дети (старше 4 лет) и подростки с массой тела до 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 до 40 кг максимальная рекомендованная доза составляет 12 мг/кг/сут. У детей с массой тела от 40 кг до 50 кг максимальная рекомендованная доза составляет 10 мг/кг/сут.

В следующей таблице приведены рекомендуемые дозы при проведении монотерапии у детей и подростков с массой тела 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 до 40 кг	до 12 мг/кг/сут
Максимальная рекомендуемая доза у пациентов с массой тела от 40 кг 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, с последующим увеличением 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 до 20 кг вследствие более высокого клиренса по сравнению со взрослыми пациентами, максимальная рекомендованная доза составляет до 12 мг/кг/сут. У детей с массой тела от 20 кг до менее 30 кг, максимальная рекомендованная доза составляет 10 мг/кг/сут, а у детей с массой тела от 30 кг до менее 50 кг максимальная рекомендованная доза составляет 8 мг/кг/сут, 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 менее 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 до 20 кг	до 12 мг/кг/сут
Максимальная рекомендуемая доза у пациентов с массой тела от 20 кг до менее 30 кг	до 10 мг/кг/сут
Максимальная рекомендуемая доза у пациентов с массой тела от 30 кг до менее 50 кг	до 8 мг/кг/сут

Насыщающая доза

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

Применение у детей в возрасте до 4 лет

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

Способ применения

Внутрь.

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин).
- Нарушение проводимости в анамнезе или тяжелые заболевания сердца, такие как сердечная недостаточность и инфаркт миокарда в анамнезе.
- Пожилой возраст (в связи с повышенным риском заболеваний сердца).
- В комбинации с препаратами, которые вызывают удлинение интервала PR.

Особые указания

Суицидальные мысли и поведение

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

Сердечный ритм и проводимость

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

пациентов.

Таким пациентам следует провести 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 применения препарата.

В пострегистрационной практике наблюдались случаи атриовентрикулярной блокады (включая атриовентрикулярные блокады 2-ой степени). У пациентов с проаритмическими состояниями наблюдалась вентрикулярная тахикардия. В редких случаях данные явления приводили к асистолии, остановке сердца и смерти у пациентов с основными проаритмическими состояниями.

Необходимо информировать пациентов о симптомах сердечной аритмии (например, о редком, 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.

Вспомогательные вещества

Препарат ЛАКСОВЕЛ с дозировкой 150 мг содержит в своем составе краситель солнечный закат желтый с лаком алюминиевым (E110), поэтому может вызывать аллергические реакции.

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 больных, которые одновременно принимали лакосамид в комбинации с карбамазепином или ламотриджином.

Данные in vitro

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

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

Данные in vivo

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

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

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

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

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

Противоэпилептические препараты

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

На основании популяционного фармакокинетического анализа сделан вывод, что сопутствующая терапия противоэпилептическими средствами, индуцирующими микросомальные ферменты печени (карбамазепином, фенитоином, фенobarбиталом в различных дозах), 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 влияние на концентрацию прогестерона.

Прочие взаимодействия

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

Данных о взаимодействии лакосамида с алкоголем нет.

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

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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

При желании женщины забеременеть следует повторно тщательно оценить 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 противоэpileптическое 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 ЛАКСОВЕЛ у беременных женщин врачам рекомендуется регистрировать данных пациентов в Европейском и Международном Регистре по противоэpileптическим препаратам и беременности (EURAP).

Лактация

Лакосамид экскретируется с грудным молоком.

Невозможно исключить риски для новорожденных и младенцев.

Во время лечения лакосамидом рекомендуется прекратить кормление грудью.

Фертильность

Не было отмечено побочных эффектов на фертильность или репродуктивность у крыс обоих полов в дозах, создающих концентрацию в плазме (AUC) приблизительно в 2 раза выше AUC в плазме человека при применении максимально рекомендуемой дозы для людей.

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

Степень влияния лакосамида на способность управлять транспортными средствами или 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 % пациентов рандомизированных в группу плацебо, сообщали, по крайней мере, об 1 побочной реакции. Наиболее частыми побочными реакциями (≥ 10 %) при приеме лакосамида были головокружение, головная боль, тошнота и диплопия. Как правило, они были легкими или умеренно выраженными. Выраженность некоторых побочных реакций зависела от дозы и уменьшалась после ее снижения. Частота и тяжесть побочных реакций со стороны центральной нервной системы (ЦНС) и желудочно-кишечного тракта обычно уменьшалась со временем.

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

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

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

Процент пациентов, прервавших терапию вследствие возникновения нежелательных реакций, составил 9,1 % в группе лакосамида и 4,1 % в группе плацебо.

Табличное резюме нежелательных реакций

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

Органы, системы	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота не известна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				Агранулоцитоз ¹
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность ¹	Реакции гиперчувствительности с поражением различных органов и систем (включая лекарственную реакцию с эозинофилией и системными проявлениями, (DRESS-синдром)) ^{1,2}
Психические нарушения		Депрессия, спутанность сознания, бессонница ¹	Агрессия ¹ , возбуждение ¹ , эйфория ¹ , психические расстройства ¹ , суицидальные попытки ¹ , суицидальные мысли ¹ , галлюцинации ¹	
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль	Миоклонические судороги ³ , нарушение координации движений, нарушение	Обморок ² , нарушение координации движений, дискинезия	Судороги

Органы, системы	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота не известна
		равновесия, нарушение памяти, когнитивные нарушения, сонливость, тремор, нистагм, гипестезия, дизартрия, нарушение внимания, парестезии		
Нарушения со стороны органа зрения	Диплопия	Нечеткость зрения		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Вертиго, шум в ушах		
Нарушения со стороны сердца			Атриовентрикулярная блокада ^{1,2} , брадикардия ^{1,2} , фибрилляция предсердий ^{1,2} , трепетание предсердий ^{1,2}	Вентрикулярная тахикардия ¹
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота	Рвота, запор, метеоризм, диспепсия, сухость во рту, диарея		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Изменение печеночных проб ² Повышение уровня печеночных ферментов (> 2 раза относительно верхней границы нормы) ¹	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Зуд, Сыпь ¹	Ангioneвротический отек (отек Квинке) ¹ , крапивница ¹	Синдром Стивенса - Джонсона ¹ , токсический эпидермальный

Органы, системы	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота не известна
				некролиз ¹
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Мышечный спазм		
Общие нарушения и реакции в месте введения		Нарушение походки, астения, утомляемость, раздражительность, ощущение опьянения		
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		Падения, повреждения кожи, ушибы		

Примечания:

¹ – побочные реакции, выявленные в пострегистрационной практике

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

³ – Сообщалось в исследованиях ПГТКП

Описание отдельных нежелательных реакций

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

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

Обморок в клинических исследованиях дополнительной терапии лакосамидом встречался нечасто, и процент случившихся эпизодов не отличался в группах больных эпилепсией, получавших лакосамид (n=944) (0,1 %) и получавших плацебо (0,3 %). В клинических исследованиях эффективности монотерапии лакосамидом по сравнению с карбамазепином (контролируемого высвобождения), обмороки наблюдались у 7 из 444

(1,6 %) пациентов, получавших лакосамид, и у 1 из 442 (0,2 %) пациентов, получавших карбамазепин (контролируемого высвобождения).

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

Отклонения лабораторных показателей

Изменение 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 АЛТ в 3 раза и более наблюдалось у 0,7 % (7 из 935) пациентов, принимавших лакосамид, и у 0 % (0 из 356), принимавших плацебо.

Реакции гиперчувствительности с поражением различных органов и систем

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

Прочие особые популяции

Пожилые пациенты

В сравнительном исследовании монотерапии лакосамидом и карбамазепином (контролируемого высвобождения) типы нежелательных реакций у пожилых пациентов (старше 65 лет) были одинаковыми с наблюдаемыми у пациентов моложе 65 лет. Однако, у пожилых пациентов, в сравнении с более молодыми взрослыми, наблюдалась более высокая частота (различие ≥ 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 и подростки

Профиль безопасности лакосамида в плацебо-контролируемых (см. раздел 5.1) и открытых КИ (n=408) при проведении дополнительной терапии у детей 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

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

Тел.: +7 800 550-99-03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <http://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

- Виды нежелательных реакций у пациентов, принимавших дозы от 400 мг и до 800 мг и принимавших рекомендованные дозы лакосамида, клинически не отличались.
- К реакциям, отмеченным после приема свыше 800 мг, относились головокружение,

тошнота, рвота, эпилептические приступы (генерализованные тонико-клонические судороги, эпилептический статус). Также отмечались нарушения сердечной проводимости, шок и кома. Сообщается о летальных исходах у пациентов после острой передозировки несколькими граммами лакосамида.

Лечение

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

Клиническая эффективность и безопасность

Парциальные приступы

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-ти месячный период без приступов был достигнут у 89,8 % пациентов, получавших терапию лакосамидом, и 91,1 % в группе карбамазепина (использован метод анализа выживаемости Каплана-Мейера). Скорректированная абсолютная разница между группами была – 1,3 % (95 % доверительный интервал: -5,5; 2,8). Ожидаемый 12-месячный период без приступов по методу Каплана-Мейера составлял 77,8 % для терапии лакосамидом и 82,7 % – для терапии карбамазепином (контролируемого высвобождения). У пожилых пациентов (старше 65 лет, 62 пациента в группе лакосамида, 57 – карбамазепина) доля достигших 6-месячного периода без приступов была одинакова в обеих группах. Она также была сопоставима с наблюдаемой в остальной популяции. Среди пожилых пациентов в качестве поддерживающей дозы 200 мг/сут лакосамид получали 55 (88,7 %), 400 мг/сут – 6 (9,7 %), доза превышала 400 мг/сут у 1 пациента (1,6 %).

Переход на монотерапию

Эффективность и безопасность лакосамида при переходе на монотерапию была изучена в мультицентровом, двойном слепом рандомизированном исследовании с ретроспективным контролем. В данном исследовании 425 пациентов в возрасте от 16 до 70 лет с парциальными приступами, принимающие стабильные дозы одного или двух противоэпилептических препаратов были рандомизированы в 2 группы для перехода на монотерапию лакосамидом в соотношении 3:1, получавшие, соответственно, по 400 мг или 300 мг лакосамида в сутки. Стартовая доза составляла 200 мг в сутки (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 в сутки перед историческим контролем, указывающее на достижение первичной конечной точки эффективности. Кроме того, было показано, что лакосамид в дозе 300 мг в сутки имеет преимущество перед историческим контролем. У пациентов, которые закончили

титрацию и начали отмену противоэпилептических препаратов (284 и 99, соответственно), монотерапию поддерживали 71,5 % и 70,7 % пациентов, соответственно, в среднем в течение 71 дней. Профиль безопасности лакосамида при переходе на монотерапию был сопоставим с профилем безопасности, описанным в исследованиях применения лакосамида в качестве дополнительной терапии.

Дополнительная терапия

Эффективность лакосамида в дополнительной терапии в рекомендуемых дозах (200 мг/сут, 400 мг/сут) была доказана в 3 мультицентровых, рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях с 12-недельным поддерживающим периодом. Эффективность лакосамида в дополнительной терапии в дозе 600 мг/сут также была показана в ходе контролируемых исследований, хотя эффективность была сопоставима с дозой 400 мг/сут, но переносимость данной дозы (600 мг/сут) была хуже по причине побочных эффектов со стороны центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта. Поэтому, использование дозы 600 мг/сут не рекомендуется.

Максимальная рекомендованная доза составляет 400 мг/сут. Эти исследования с участием 1308 пациентов, имеющих в анамнезе парциальные припадки на протяжении в среднем периода 23 лет, были разработаны для оценки эффективности и безопасности лакосамида при дополнительном назначении к 1–3 противоэпилептическим препаратам у пациентов с неконтролируемыми парциальными припадками с или без вторичной генерализации. Общая доля пациентов с 50 %-м снижением частоты припадков в группах плацебо, лакосамида 200 мг/сут и лакосамида 400 мг/сут составила 23 %, 34 % и 40 %, соответственно.

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

Первично-генерализованные тонико-клонические приступы

Эффективность лакосамида в качестве дополнительной терапии у пациентов в возрасте 4 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией, страдающих первично-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 противосудорожных 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	
p-значение	<0,001	
Отсутствие припадков		
Стратифицированная оценка Каплана-Мейера (%)	17,2	31,3
95 % ДИ	10,4, 24,0	22,8, 39,9
Лакосамид – плацебо	14,1	
95 % ДИ	3,2, 25,1	
p-значение	0,011	

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

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

Дети и подростки

Парциальные приступы

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

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

Начальная доза составляла 2 мг/кг/сут у пациентов с массой тела до 50 кг или 100 мг/сут у пациентов с массой тела 50 кг и выше; 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 до 50 кг или на 50 или 100 мг/сут у пациентов с массой тела 50 кг и выше с интервалами в одну неделю для достижения целевой поддерживающей дозы.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Лакосамид быстро и полностью всасывается после приема внутрь. Биодоступность лакосамида в таблетках составляет примерно 100 %. После приема внутрь концентрация лакосамида в плазме быстро увеличивается, максимальная концентрация (C_{max}) достигается через 0,5–4 ч. Прием пищи не влияет на скорость и степень всасывания.

Распределение

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

Биотрансформация

95 % лакосамида выводится через почки в неизменном виде (около 40 %) и в виде *O*-дезметилметаболита (менее 30 %). Полярная фракция (предположительно, производные серина) составляет примерно 20 % в моче и лишь в небольших количествах (0–2 %) обнаруживается в плазме крови. Другие метаболиты определяются в моче в количестве 0,5–2 %.

Данные *in vitro* показывают, что изоферменты CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 способны катализировать образование *O*-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 цитохрома

СУР2С19) клинически значимой разницы выделения лакосамида отмечено не было.

Кроме того, исследования по взаимодействию с омепразолом (ингибитором изофермента СУР2С19) показали отсутствие клинически значимых изменений концентрации лакосамида в плазме, что свидетельствует о низкой значимости этого пути.

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

Элиминация

Лакосамид выводится путем почечной экскреции и биотрансформации. После перорального приема и внутривенного введения лакосамида, помеченного радиоактивным изотопом, около 95 % радиоактивности отмечалось в моче и менее 0,5 % в кале. Период полувыведения неизмененного лакосамида составляет примерно 13 ч.

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

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

Пол

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

Раса

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

Почечная недостаточность

Величина показателя «площадь под кривой соотношения концентрация – время» (AUC) увеличивается приблизительно до 30 % при легкой и умеренной почечной недостаточности и до 60 % при тяжелой и терминальной стадии почечной недостаточности, требующей гемодиализа, по сравнению со здоровыми пациентами, в то время как C_{max} не изменяется. Лакосамид эффективно удаляется из плазмы при гемодиализе. В течение 4 часов процедуры гемодиализа площадь под кривой «концентрация-время» снижается приблизительно на 50 %. Поэтому после процедуры гемодиализа рекомендуется принятие дополнительной дозы. У пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью выделение *O*-дезметилметаболита увеличивалось в несколько раз. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности при отсутствии гемодиализа уровни были увеличены и непрерывно возрастали в течение 24-

часового наблюдения. До конца не изучено, может ли повышенное выделение метаболита у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности приводить к увеличению числа побочных эффектов, но было подтверждено, что фармакологической активностью О-дезметилметаболит не обладает.

Печеночная недостаточность

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

Лица пожилого возраста

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

Дети и подростки

Фармакокинетический профиль лакосамида у детей и подростков был определен с помощью популяционного фармакокинетического анализа с использованием результатов отдельных определений концентраций вещества в плазме, полученных в КИ у 414 детей с эпилепсией в возрасте от 6 месяцев до 17 лет. Лакосамид назначали в дозах от 2 до 17,8 мг/кг/сут два раза в день. Максимальная доза для детей с массой тела 50 кг и выше составляла 600 мг/сут. Типичный плазменный клиренс был равен 1,04 л/ч, 1,32 л/ч и 1,86 л/ч у детей с массой тела 20 кг, 30 кг и 50 кг, соответственно. Для сравнения, плазменный клиренс 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

ЛАКСОВЕЛ, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Гипролоза низкозамещенная

Целлюлоза микрокристаллическая силифицированная

Кросповидон

Магния стеарат

Гипролоза

Пленочная оболочка таблетки:

Сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол, тальк, кармин (E120), краситель железа оксид желтый (E172), или поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000, полиэтиленоксид 4000), тальк, кармин (E120), краситель железа оксид желтый (E172).

ЛАКСОВЕЛ, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Гипролоза низкозамещенная

Целлюлоза микрокристаллическая силифицированная

Кросповидон

Магния стеарат

Гипролоза

Пленочная оболочка таблетки:

Сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол, тальк, краситель железа оксид желтый (E172), или поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000, полиэтиленоксид 4000), тальк, краситель железа оксид желтый (E172).

ЛАКСОВЕЛ, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Гипролоза низкозамещенная

Целлюлоза микрокристаллическая силифицированная

Кросповидон

Магния стеарат

Гипролоза

Пленочная оболочка таблетки:

Сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол, тальк, краситель солнечный закат желтый с лаком алюминиевым

(E110), краситель железа оксид красный (E172), или поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000, полиэтиленоксид 4000), тальк, краситель солнечный закат желтый с лаком алюминиевым (E110), краситель железа оксид красный (E172).

ЛАКСОВЕЛ, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Гипролоза низкозамещенная

Целлюлоза микрокристаллическая силифицированная

Кросповидон

Магния стеарат

Гипролоза

Пленочная оболочка таблетки:

Сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая поливиниловый спирт, макрогол, тальк, титана диоксид, или поливиниловый спирт, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000, полиэтиленоксид 4000), тальк, титана диоксид.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

По 10, 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной/поливинилхлоридной (ПВХ/ПВДХ/ ПВХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 таблеток в банку полимерную из полипропилена или полиэтилена, укупоренную натягиваемой или навинчиваемой крышкой полимерной для лекарственных средств из полипропилена или полиэтилена с контролем первого вскрытия или без контроля, с уплотняющим элементом или без него, или в банку из темного стекла с навинчиваемой крышкой.

Дополнительно банка может быть укомплектована осушителем-влагопоглотителем в нетканном материале и неразделяемым фольгированным вкладышем.

При отсутствии уплотнителя пробки свободное пространство в банке заполняют ватой

медицинской гигроскопической или амортизатором.

На банку наклеивают этикетку самоклеящуюся.

Каждую банку, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 контурных ячейковых упаковок с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «ЭЛЗАФАРМ» (ООО «ЭЛЗАФАРМ»)

124460, г. Москва, г. Зеленоград, пр-кт Генерала Алексеева, д. 42, стр. 1, этаж 3, пом. 1, комната 19.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»)

640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 11

Тел.: +7 (3522) 48-60-00, 55-51-80

E-mail: fsk@velpharm.ru

Адрес интернет-сайта www.brwaygroup.ru, в разделе «ПРОДУКЦИЯ» – «Фармаконадзор».

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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