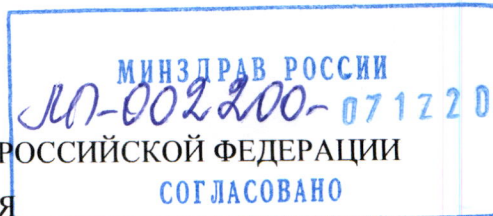


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ИНСТРУКЦИЯ



ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
**Файкомпа® (Фусопра®)**

**Регистрационный номер:** ЛП-002200

**Торговое наименование:** Файкомпа®

**Международное непатентованное наименование:** перампанел

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав:**

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, дозировкой 2/4/6/8/10/12 мг содержит:

*Действующее вещество:* перампанел 2,0/4,0/6,0/8,0/10,0/12,0 мг (в пересчете на безводное вещество).

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат 78,5/157,0/151,0/149,0/147,0/145,0 мг, гипролоза низкозамещенная, повидон К29/32, целлюлоза микрокристаллическая (для дозировок 6/8/10/12 мг), магния стеарат.

Оболочка пленочная: гипромеллоза 2910, тальк, макрогол-8000, титана диоксид, краситель железа оксид желтый (для дозировок 2/10 мг), краситель железа оксид красный (для дозировок 2/4/6/8 мг), краситель железа оксид черный (для дозировки 8 мг), индигокармин (для дозировок 10/12 мг).

**Описание**

Дозировка 2 мг: оранжевые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «С 275» на одной стороне и «2» на другой стороне. На поперечном срезе ядро таблетки белого цвета.

Дозировка 4 мг: красно-оранжевые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «С 277» на одной стороне и «4» на другой стороне. На поперечном срезе ядро таблетки белого цвета.

Дозировка 6 мг: розовые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «С 294» на одной стороне и «6» на другой стороне. На поперечном срезе ядро таблетки белого цвета.

Дозировка 8 мг: серо-розовые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «С 295» на одной стороне и «8» на другой стороне. На поперечном срезе ядро таблетки белого цвета.

Дозировка 10 мг: серо-зеленые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «С 296» на одной стороне и «10» на другой стороне. На поперечном срезе ядро таблетки белого цвета.

Дозировка 12 мг: голубые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «С 297» на одной стороне и «12» на другой стороне. На поперечном срезе ядро таблетки белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противоэпилептическое средство

**Код АТХ:** N03AX22

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

Механизм действия

Перампанел является первым в своем классе селективным неконкурентным антагонистом ионотропных  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионат-(AMPA) глутаматных рецепторов на постсинаптических нейронах. Глутамат – главный возбуждающий нейромедиатор в центральной нервной системе (ЦНС), играющий важную роль в патогенезе ряда неврологических заболеваний, вызванных перевозбуждением нейронов. Предполагается, что активация AMPA-рецепторов глутаматом отвечает за наиболее быструю возбуждающую синаптическую передачу в головном мозге. В исследованиях *in vitro*, перампанел не конкурировал с AMPA за связывание с рецептором AMPA, однако он вытеснялся из связывания неконкурентными антагонистами AMPA рецепторов. Это указывает на то, что перампанел является неконкурентным антагонистом AMPA рецепторов. В исследованиях *in vitro* перампанел ингибировал AMPA-индуцированное (но не N-метил-D-аспартат (NMDA) индуцированное) повышение внутриклеточной концентрации кальция. *In vivo* перампанел значительно увеличивал латентный период

в АМРА-индуцированной модели эпилептического приступа.

Точный механизм развития противосудорожного эффекта перампанела у человека подлежит дальнейшему изучению.

#### Фармакодинамические эффекты

На основе сводных данных трех проведенных исследований эффективности при парциальных эпилептических приступах был проведен анализ фармакокинетики и фармакодинамики (эффективности) перампанела. Также был проведен анализ фармакокинетики и фармакодинамики (эффективности) перампанела на основе данных исследования эффективности при первично-генерализованных тонико-клонических приступах. Согласно результатам двух анализов, величина воздействия перампанела коррелировала с выраженностью снижения частоты приступов.

#### *Воздействие на психомоторные функции*

В дозах 8 и 12 мг перампанел при однократном и многократном приеме дозозависимо ухудшал психомоторные функции у здоровых добровольцев. Эффект, оказываемый перампанелом на сложные психомоторные функции, такие как управление автомобилем, усиливался приемом алкоголя. Характеристики психомоторных функций возвращались к исходным значениям в течение 2 недель после прекращения приема перампанела.

#### *Воздействие на когнитивную функцию*

При оценке в серии стандартных тестов воздействия перампанела на внимательность и память у здоровых добровольцев какого-либо влияния, как при однократном, так и при многократном приеме препарата в дозах до 12 мг/сутки отмечено не было.

В плацебо контролируемом исследовании, проведенном у пациентов подросткового возраста, не было выявлено существенных изменений когнитивных функций в группе перампанела по сравнению с плацебо при оценке с помощью системы автоматизированных тестов когнитивных функций, названной Когнитивной Системой Исследования Лекарств (Cognitive Drug Research System, сокращенно - система CDR). В открытом продолженном исследовании также не наблюдалось существенных изменений по общему баллу системы CDR после 52 недель терапии перампанелом (см. подраздел «Применение в педиатрии» данного раздела).

В открытом, без группы контроля, исследовании дополнительной терапии



перампанелом, проведенном у пациентов детского возраста, не наблюдалось клинически значимых изменений когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем, измеренным с помощью Графика нейропсихологической оценки Альденкамп-Бейкер (ABNAS, Aldenkamp-Baker neuropsychological assessment schedule) (см. подраздел «Применение в педиатрии»).

#### *Влияние на настроение и скорость реакции на внешнее воздействие*

Скорость реакции на внешнее воздействие (возбудимость) у здоровых добровольцев, получавших перампанел в дозах от 4 мг до 12 мг в сутки, дозозависимо снижалась. Ухудшение настроения у добровольцев отмечалось только на фоне приема 12 мг/сутки, изменения настроения были незначительными и отражали общее снижение скорости реакции на внешнее воздействие. Многократный прием перампанела в суточной дозе 12 мг усиливал ухудшающий эффект алкоголя на бдительность и скорость реакции на внешнее воздействие и повышал выраженность раздраженности, спутанности сознания и депрессии по результатам 5-ти балльной шкалы оценки профиля эмоционального состояния.

#### *Влияние на электрофизиологические параметры сердца*

Перампанел в суточных дозах до 12 мг не удлинял интервал QTc и не оказывал какого-либо дозозависимого или клинически значимого воздействия на длительность комплексов QRS.

#### Клиническая эффективность и безопасность

##### *Парциальные эпилептические приступы*

Эффективность перампанела при парциальных приступах была установлена в ходе трех 19-недельных рандомизированных двойных-слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследований у взрослых и подростков с парциальными приступами. У пациентов отмечались парциальные приступы при наличии или отсутствии вторичной генерализации, адекватно не контролируемые другими (от одного до комбинации из трех) противоэпилептическими препаратами (ПЭП). В первых двух исследованиях перампанел в суточных дозах 8 и 12 мг, а в третьем — в суточных дозах 2, 4 и 8 мг сравнивали с плацебо.

Согласно объединенным результатам трех исследований доля 50 %-го ответа составила соответственно 19 % для группы плацебо, 29 % для дозировки 4 мг, 35 %



для 8 мг и 35 % для 12 мг. Статистически значимое снижение частоты приступов за 28 дней в сравнении с плацебо было показано для дозировок от 4 до 12 мг в сутки при однократном приеме. Доля 50 %-го ответа в комбинации с фермент-индуцирующими ПЭП в группах 4 мг, 8 мг и 12 мг составила соответственно 23,0 %, 31,5 % и 30,0 %, а в комбинации с ПЭП, не являющимися индукторами ферментов – 33,3 %, 46,5 % и 50,0 % соответственно.

Эти результаты показывают, что прием перампанела в дозах от 4 до 12 мг 1 раз в сутки в качестве дополнительной терапии в данной группе пациентов значительно более эффективен по сравнению с плацебо.

Данные плацебо-контролируемых исследований показали, что улучшение контроля над приступами наблюдалось при однократном приеме 4 мг перампанела в сутки, и увеличивалось при повышении суточной дозы до 8 мг. При увеличении суточной дозы до 12 мг не наблюдалось дополнительного повышения эффективности препарата по сравнению с дозой 8 мг в отношении всей популяции пациентов. Повышение эффективности перампанела в дозе 12 мг отмечалось у некоторых пациентов, хорошо переносящих дозу 8 мг, при недостаточном клиническом ответе на эту дозу. Клинически значимое снижение частоты приступов относительно плацебо достигалось уже на второй неделе после достижения суточной дозы 4 мг.

От 1,7 до 5,8 % пациентов, принимавших перампанел в клинических исследованиях, имели свободу от приступов в течение 3-месячного поддерживающего периода по сравнению с 0-1,0 % в группе плацебо.

#### *Открытое продленное исследование*

97 % (1186) пациентов, завершивших рандомизированные исследования применения перампанела при парциальных приступах, в течение 16 недель были переведены на прием перампанела в открытом продленном исследовании, за которым последовал длительный период поддержания дозы, в котором они принимали перампанел не менее 1 года в средней суточной дозе 10,05 мг.

#### *Первично-генерализованные тонико-клонические приступы*

Эффективность перампанела в качестве дополнительной терапии первично-генерализованных тонико-клонических приступов (ПГТКП) у 164 пациентов в возрасте 12 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией была установлена в ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-

контролируемого исследования.

Доля 50 %-го ответа при первично-генерализованных тонико-клонических приступах составила 58,0 % в группе перампанела и 35,8 % в группе плацебо. Доля 50 %-го ответа в комбинации с фермент-индуцирующими ПЭП составила 22,2 %, а в комбинации с ПЭП, не являющимися индукторами ферментов – 69,4 %. Число пациентов, принимающих перампанел в комбинации с фермент-индуцирующими ПЭП, было небольшим ( $n = 9$ ).

Медиана снижения медианы частоты первично-генерализованных тонико-клонических приступов за 28 дней в течение периода титрования и поддержания (вместе) по сравнению с периодом до рандомизации была выше в группе перампанела (76,5 %), чем в группе плацебо (38,4 %),  $P < 0,0001$ . 30,9 % пациентов в группе перампанела не были свободны от ПГТКП в течение 3-месячного поддерживающего периода в сравнении с 12,3 % (10/81) пациентов в группе плацебо.

#### *Другие подтипы идиопатических генерализованных приступов*

Эффективность и безопасность перампанела у пациентов с миоклоническими приступами не установлены. Имеющихся данных недостаточно, чтобы прийти к какому-либо заключению.

Перампанел не продемонстрировал эффективность при лечении абсансов.

В исследовании перампанела у пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами, которые также имели миоклонические приступы, отсутствие приступов было достигнуто у 16,7 % (4/24) пациентов из группы перампанела в сравнении с 13,0 % (3/23) - из группы плацебо. У пациентов с сопутствующими абсансами отсутствие приступов было достигнуто у 22,2 % (6/27) пациентов из группы перампанела в сравнении с 12,1 % (4/33) - из группы плацебо. Отсутствие всех видов приступов было достигнуто у 23,5 % (19/81) пациентов из группы перампанела в сравнении с 4,9 % (4/81) - из группы плацебо.

#### *Открытое продленное исследование*

Из 140 пациентов, завершивших основное исследование, 114 (81,4 %) в течение 6 недель были переведены на прием перампанела в суточной дозе более 4-8 мг (73,7 % пациентов) либо более 8-12 мг (16,7 % пациентов) в течение не менее 1 года. В продленном исследовании у 73,7 % субъектов модальная суточная доза перампанела



составляла более 4-8 мг/сутки, а у 16,7 % - более 8-12 мг/сутки. Снижение частоты первично-генерализованных тонико-клонических приступов (ПГТКП) по меньшей мере на 50 % наблюдалось у 65,9 % пациентов после 1 года лечения в течение продленного исследования (относительно частоты приступов до начала терапии перампанелом). Эти данные согласуются с данными для процентного изменения частоты приступов и показали, что доля 50 %-го ответа при ПГТКП была стабильной во времени примерно с 26 недели до конца года 2. Аналогичные результаты были получены при сравнительном анализе всех приступов и абсансов с миоклоническими приступами с течением времени.

#### *Переход на монотерапию*

В ретроспективном исследовании клинической практики 51 пациент с эпилепсией, получавший перампанел в качестве дополнительного лечения, перешел на монотерапию перампанелом. Большинство из этих пациентов имели в анамнезе парциальные приступы. Из них 14 пациентов (27%) вернулись к дополнительной терапии в последующие месяцы. Тридцать четыре (34) пациента находились под наблюдением в течение по меньшей мере 6 месяцев, и из них 24 пациента (71%) оставались на монотерапии перампанелом в течение по меньшей мере 6 месяцев. Десять (10) пациентов находились под наблюдением в течение не менее 18 месяцев, и из них 3 пациента (30%) оставались на монотерапии перампанелом в течение не менее 18 месяцев.

#### Применение в педиатрии

В трех базовых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях III фазы принимало участие 143 подростка в возрасте от 12 до 18 лет. Результаты, полученные у подростков, были схожи с результатами у взрослых пациентов.

В исследовании у пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами участвовали 22 подростка в возрасте от 12 до 18 лет. Результаты, полученные у подростков, были схожи с результатами у взрослых пациентов.

Было проведено 19-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с открытой продленной фазой для оценки краткосрочного влияния перампанела на когнитивные функции (в дозах от 8 до 12 мг один раз в сутки) в качестве дополнительной терапии у 133 подростков в возрасте от 12 до 18 лет с адекватно неконтролируемыми парциальными приступами.



Когнитивные функции оценивались с помощью системы автоматизированных тестов когнитивных функций, названной Когнитивной Системой Исследования Лекарств (система CDR). Исследование состоит из нескольких тестов и оценивает следующие показатели: внимание, обработку информации и уровень бдительности (или настороженности, перевод с англ. *vigilance*), эпизодическую вербальную память, артикуляционную и пространственную рабочую память, невербальную эпизодическую память (узнавание картинок). Статистически значимых различий между группами терапии не обнаружено.

После 52 недель терапии перампанелом у 114 пациентов влияния на рост костной ткани не наблюдалось.

Влияния на вес, рост и половое развитие после 104 недель лечения у 114 пациентов также не наблюдалось.

Было проведено открытое неконтролируемое исследование для оценки соотношения воздействия и эффективности перампанела в качестве дополнительной терапии у 180 детей (в возрасте от 4 до 11 лет) с неадекватно контролируруемыми парциальными или первично-генерализованными тонико-клоническими приступами. Пациентам повышали дозу перампанела в течение 11 недель до целевой дозы 8 мг/сут или максимально переносимой дозы (не более 12 мг/сут) для пациентов, не принимающих сопутствующие СУРЗА-индуцирующие противоэпилептические препараты (карбамазепин, окскарбазепин, эсликарбазепин и фенитоин) или 12 мг/сут (максимально переносимая доза не более 16 мг/сут) для пациентов, принимающих сопутствующие противоэпилептические препараты, индуцирующие СУРЗА. Доза перампанела, достигнутая в конце титрования, сохранялась в течение 12 недель (всего 23 недели воздействия).

По завершении основной фазы исследования пациенты, вступившие в продленную фазу, получали лечение в течение дополнительных 29 недель с общей продолжительностью воздействия 52 недели.

У пациентов с парциальными приступами (148 пациентов) медиана изменения частоты приступов за 28 дней, доля 50 %-го или выше ответа и частота свободы от приступов после 23 недель лечения перампанелом составили 40,1 %, 46,6 % и 11,5 % соответственно для общего числа парциальных приступов. Влияние терапии на медиану снижения частоты приступов (недели 40-52: всего 108 пациентов, - 69,4 %), долю 50 %-го ответа (недели 40-52: 62,0 %) и частоту отсутствия приступов (недели

40-52: 13,0 %) сохранялось после 52 недель лечения перампанелом.

В подгруппе пациентов с парциальными приступами с вторичной генерализацией (54 пациента) эти значения составили 58,7 %, 64,8 % и 18,5 % соответственно для вторично-генерализованных тонико-клонических приступов. Влияние терапии на медиану снижения частоты приступов (недели 40-52: всего 41 пациент, - 73,8 %), долю 50 %-го ответа (недели 40-52: 80,5 %) и частоту отсутствия приступов (недели 40-52: 24,4 %) сохранялось после 52 недель лечения перампанелом.

У пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами (22 пациента, из которых 19 в возрасте от 7 до 12 лет и 3 – в возрасте от 4 до 7 лет) медиана изменения частоты приступов за 28 дней, доля 50 %-го или выше ответа и частота свободы от приступов составили 69,2 %, 63,6 % и 54,5 % соответственно. Влияние терапии на медиану снижения частоты приступов (недели 40-52: всего 13 пациентов, - 100,0 %), долю 50 %-го ответа (недели 40-52: 61,5 %) и частоту отсутствия приступов (недели 40-52: 38,5 %) сохранялось после 52 недель лечения перампанелом. К данным результатам следует относиться с осторожностью ввиду небольшого количества пациентов.

Аналогичные результаты были получены в подгруппе пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) (19 пациентов, из которых 17 в возрасте от 7 до 12 лет и 2 – в возрасте от 4 до 7 лет): соответствующие значения составили 56,5 %, 63,2 % и 52,6 %. Влияние терапии на медиану снижения частоты приступов (недели 40-52: всего 11 пациентов, - 100,0 %), долю 50 %-го ответа (недели 40-52: 54,5 %) и частоту отсутствия приступов (недели 40-52: 36,4 %) сохранялось после 52 недель лечения перампанелом. К данным результатам следует относиться с осторожностью ввиду небольшого количества пациентов.

### ***Фармакокинетика***

Фармакокинетику перампанела изучали у здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 79 лет, у взрослых, подростков и детей с парциальными эпилептическими приступами и первично-генерализованными тонико-клоническими приступами, у взрослых с болезнью Паркинсона, взрослых с диабетической нейропатией, взрослых с рассеянным склерозом, и пациентов с печеночной недостаточностью.

Перампанел имеет сходную фармакокинетику при применении в режиме монотерапии



или в составе дополнительной терапии для лечения парциальных приступов (при отсутствии сопутствующих умеренных или сильных индукторов СYP3A4).

### Всасывание

При приеме внутрь перампанел быстро и полностью всасывается, эффект «первого прохождения» через печень незначителен. Прием пищи с повышенным содержанием жиров не оказывал влияния на максимальную концентрацию перампанела в плазме крови ( $C_{\max}$ ) и площадь под кривой «концентрация-время» ( $AUC_{0-\text{inf}}$ ). Время достижения максимальной концентрации ( $T_{\max}$ ) увеличивалось примерно на 1 час по сравнению с приемом натощак.

### Распределение

Данные исследований *in vitro* указывают на то, что перампанел примерно на 95 % связывается с белками плазмы.

*In vitro* было показано, что перампанел не является ни субстратом, ни значимым ингибитором транспортных полипептидов органических анионов (OATP) 1B1 и 1B3, переносчиков органических анионов (OAT) 1, 2, 3 и 4, переносчиков органических катионов (OCT) 1, 2 и 3, а также эффлюксных переносчиков Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

### Метаболизм

Перампанел в значительной степени метаболизируется путем первичного окисления и последующего глюкуронирования. Согласно результатам клинических исследований у здоровых добровольцев, принимавших перампанел с радиоактивной меткой, поддерживаемым результатами исследований *in vitro* с рекомбинантным цитохромом P450 и в микросомах печени человека, метаболизм перампанела первично опосредуется изоферментами СYP3A.

После применения перампанела с радиоактивной меткой в плазме определяются лишь следовые количества его метаболитов.

### Выведение

После приема перампанела с радиоактивной меткой восемью здоровыми взрослыми или пожилыми добровольцами, около 30 % радиоактивной метки обнаруживали в моче и 70 % — в кале. Выделенная радиоактивная метка, представляла собой, главным



образом, смесь окисленных и конъюгированных метаболитов. В популяционном фармакокинетическом анализе сводных данных 19 клинических исследований I фазы, средний период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) перампанела составил 105 ч. При одновременном применении с карбамазепином, являющимся мощным индуктором изофермента СУР3А, средний  $T_{1/2}$  перампанела составлял 25 ч.

#### Линейность/Нелинейность

В популяционном фармакокинетическом анализе объединенных данных из двадцати исследований Фазы I на здоровых добровольцах, получавших перампанел в дозе от 0,2 до 36 мг в виде однократной или многократной дозы, одного исследования Фазы II и пяти исследований Фазы III у пациентов с парциальными приступами, получавших перампанел в дозе от 2 до 16 мг/сутки, а также двух исследований Фазы III у пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами, получающих перампанел в дозе от 2 до 14 мг/сутки, между величиной дозы и концентрацией перампанела в плазме была установлена линейная зависимость.

#### Применение в особых группах пациентов

##### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Фармакокинетику перампанела после приема однократной дозы 1 мг оценивали у 12 пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени (классы А и В по шкале Чайлд-Пью) и демографически соответствующих им 12 здоровых добровольцев. Средний кажущийся клиренс несвязанного перампанела при печеночной недостаточности легкой степени составил 188 мл/мин против 338 мл/мин у здоровых добровольцев, и 120 мл/мин (против 392 мл/мин) — при умеренной ее степени.  $T_{1/2}$  у пациентов с печеночной недостаточностью был удлинен: при легкой степени – до 306 ч против 125 ч у здоровых добровольцев, при умеренной степени – до 295 ч против 139 ч.

##### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Фармакокинетику перампанела у пациентов с почечной недостаточностью отдельно не изучали. Элиминация перампанела осуществляется почти исключительно путем образования метаболитов с последующей их быстрой экскрецией. В плазме обнаруживают только следовые количества метаболитов перампанела. В популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с парциальными приступами и клиренсе креатинина 39–160 мл/мин, получавших в ходе плацебо-

контролируемых исследований перампанел в дозах до 12 мг/сутки, зависимости между клиренсом перампанела и клиренсом креатинина отмечено не было. В популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами, получавших перампанел в дозах до 8 мг/сутки в ходе плацебо-контролируемых исследований зависимости между клиренсом перампанела и первоначальным клиренсом креатинина отмечено не было.

#### *Влияние пола*

В популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с парциальными приступами, получавших перампанел в дозах до 12 мг/сутки и у пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами, получавших перампанел в дозах до 8 мг/сутки, в ходе плацебо-контролируемых исследований клиренс перампанела у женщин (0,54 л/ч) был на 18 % ниже, чем у мужчин (0,66 л/ч).

#### *Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)*

В популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов в возрасте от 12 до 74 лет с парциальными приступами, получавших в ходе плацебо-контролируемых исследований перампанел в дозах до 12 мг и у пациентов в возрасте от 12 до 58 лет с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами, получавших перампанел до 8 мг в сутки, не было обнаружено существенного влияния возраста на клиренс перампанела. Коррекция дозы у пожилых пациентов не требуется (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### *Пациенты детского возраста*

В популяционном фармакокинетическом анализе сводных данных у детей в возрасте от 4 до 11 лет, подростков в возрасте 12 лет и старше и взрослых клиренс перампанела увеличивался с увеличением массы тела. Следовательно, необходима коррекция дозы для детей в возрасте от 4 до 11 лет с массой тела менее 30 кг (см. раздел «Способ применения и дозы»).

### Исследования лекарственного взаимодействия

#### *Оценка лекарственного взаимодействия in vitro*

#### *Ингибирование ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств*

В микросомах печени человека перампанел (в концентрации 30 мкмоль/л) оказывал

слабое ингибирующее воздействие на CYP2C8 и UGT1A9 среди прочих печеночных ферментов и УДФ-глюкуронилтрансфераз (УГТ).

#### *Индукция ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств*

В сравнении с контрольными препаратами (включая фенобарбитал и рифампицин), перампанел оказывал слабое индуцирующее воздействие на CYP2B6 (в концентрации 30 мкмоль/л) CYP3A4/5 (в концентрации не менее 3 мкмоль/л) среди основных печеночных ферментов и УГТ в культивированных человеческих гепатоцитах.

#### **Показания к применению**

Препарат Файкомпа® показан:

- для дополнительного лечения парциальных приступов с вторично-генерализованными приступами или без них у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет с эпилепсией;
- для дополнительного лечения парциальных приступов с вторично-генерализованными приступами или без них у детей в возрасте от 4 до 11 лет с эпилепсией;
- для дополнительного лечения первично-генерализованных тонико-клонических приступов у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией в возрасте от 12 лет;
- для дополнительного лечения первично-генерализованных тонико-клонических приступов у детей в возрасте от 7 до 11 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией.

#### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к перампанелу или любому из вспомогательных веществ препарата.

Тяжелая почечная или печеночная недостаточность; пациенты, находящиеся на гемодиализе.

Дети младше 4 лет с парциальными приступами при наличии или отсутствии вторично-генерализованных приступов (данные по эффективности и безопасности отсутствуют).



Дети младше 7 лет с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами идиопатической генерализованной эпилепсии (данные по эффективности и безопасности отсутствуют).

Дети в возрасте от 4 до 11 лет с массой тела менее 30 кг (для данной лекарственной формы).

Непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### Женщины с сохраненным детородным потенциалом и контрацепция

Женщинам с сохраненным детородным потенциалом, не использующим методы контрацепции, прием препарата Файкомпа® рекомендуется только в случае крайней необходимости. Препарат Файкомпа® может снижать эффективность прогестаген-содержащей гормональной контрацепции. Поэтому рекомендуется дополнительная негормональная форма контрацепции (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

#### Беременность

Данные по применению перампанела у беременных существенно ограничены (менее 300 случаев). Исследования на животных не выявили тератогенного эффекта, но показали эмбриотоксичность в дозах, токсичных для материнского организма. Не рекомендуется применять препарат Файкомпа® при беременности.

#### Период грудного вскармливания

В исследованиях на животных было показано, что перампанел и/или его метаболиты выделяются с грудным молоком. Неизвестно, выделяется ли перампанел с грудным молоком у человека, поэтому риск для ребенка нельзя исключить.

Учитывая преимущества как грудного вскармливания для ребенка, так и терапии для женщины, необходимо либо прекратить грудное вскармливание, либо воздержаться от приема/прекратить прием препарата Файкомпа® в период грудного вскармливания.

#### Влияние на фертильность

В исследованиях на животных было показано, что в высоких дозах (30 мг/кг) перампанел продлевает и нарушает регулярность эстрального цикла, однако эти

изменения не влияли на фертильность и раннее развитие плода. Влияния на мужскую фертильность не обнаружено. Эффект перампанела на фертильность человека не изучался.

## **Способ применения и дозы**

### Способы введения и применения

Перампанел принимают внутрь 1 раз в день **перед сном** независимо от приема пищи. Таблетку необходимо проглатывать **целиком**, запивая стаканом воды. Таблетку нельзя жевать, крошить или разламывать. Таблетка не может быть аккуратно разделена, так как на ней нет риски.

### Режим дозирования

Дозу препарата Файкомпа® подбирают в зависимости от индивидуального клинического ответа, чтобы достичь оптимального баланса между эффективностью и переносимостью.

Перампанел принимают внутрь 1 раз в день **перед сном**.

Врач должен выписать наиболее подходящую дозировку препарата в зависимости от массы тела и рекомендуемой ежедневной дозы.

### *Парциальные приступы*

Было показано, что перампанел в суточных дозах от 4 до 12 мг эффективен при лечении парциальных эпилептических приступов.

В следующей таблице приведены рекомендуемые дозы для взрослых, подростков и детей от 4 лет. Более подробная информация представлена под таблицей.

	Взрослые и подростки (от 12 лет)	Дети (от 4 до 11 лет) с массой тела $\geq 30$ кг
Рекомендуемая начальная доза	2 мг/сутки	2 мг/сутки
Титрация (шаг)	2 мг/сутки (не чаще 1 раза в неделю)	2 мг/сутки (не чаще 1 раза в неделю)
Рекомендуемая поддерживающая доза	4 – 8 мг/сутки	4 – 8 мг/сутки
Титрация (шаг)	2 мг/сутки (не чаще 1 раза в неделю)	2 мг/сутки (не чаще 1 раза в неделю)
Рекомендуемая максимальная доза	12 мг/сутки	12 мг/сутки

### Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше

Прием препарата Файкомпа® следует начинать с дозы 2 мг/сутки. Доза может быть увеличена в зависимости от клинического ответа и переносимости с шагом 2 мг (один раз в неделю либо один раз в две недели с учетом периода полувыведения препарата) до поддерживающей дозы от 4 до 8 мг/сутки. В зависимости от индивидуального клинического ответа и переносимости препарата в дозе 8 мг/сутки, возможно дальнейшее повышение дозы до 12 мг/сутки с шагом 2 мг.

У пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, не уменьшающие период полувыведения перампанела, титрация дозы перампанела должна происходить не чаще, чем с двухнедельными интервалами. У пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, уменьшающие период полувыведения перампанела, следует титровать (увеличивать) дозу перампанела не чаще, чем один раз в неделю (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

### Дети в возрасте от 4 до 11 лет с массой тела $\geq 30$ кг

Прием препарата Файкомпа® следует начинать с дозы 2 мг/сутки. Доза может быть увеличена в зависимости от клинического ответа и переносимости с шагом 2 мг (один раз в неделю либо один раз в две недели с учетом периода полувыведения препарата) до поддерживающей дозы от 4 до 8 мг/сутки. В зависимости от индивидуального клинического ответа и переносимости препарата в дозе 8 мг/сутки, возможно дальнейшее повышение дозы до 12 мг/сутки с шагом 2 мг.

У пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, не уменьшающие период полувыведения перампанела, титрация дозы перампанела должна происходить не чаще, чем с двухнедельными интервалами. У пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, уменьшающие период полувыведения перампанела, следует титровать (увеличивать) дозу перампанела не чаще, чем один раз в неделю (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

### Первично-генерализованные тонико-клонические приступы (ПГТКП)

Было показано, что перампанел в суточных дозах до 8 мг эффективен при лечении первично-генерализованных тонико-клонических приступов.

В следующей таблице приведены рекомендуемые дозы для взрослых, подростков и детей от 7 лет. Более подробная информация представлена под таблицей.



	Взрослые и подростки (от 12 лет)	Дети (от 7 до 11 лет) с массой тела $\geq 30$ кг
Рекомендуемая начальная доза	2 мг/сутки	2 мг/сутки
Титрация (шаг)	2 мг/сутки (не чаще 1 раза в неделю)	2 мг/сутки (не чаще 1 раза в неделю)
Рекомендуемая поддерживающая доза	До 8 мг/сутки	4 – 8 мг/сутки
Титрация (шаг)	2 мг/сутки (не чаще 1 раза в неделю)	2 мг/сутки (не чаще 1 раза в неделю)
Рекомендуемая максимальная доза	12 мг/сутки	12 мг/сутки

#### Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше

Прием препарата следует начинать с дозы 2 мг/сутки. Доза может быть увеличена в зависимости от клинического ответа и переносимости с шагом 2 мг (один раз в неделю либо один раз в две недели с учетом периода полувыведения препарата) до поддерживающей дозы до 8 мг/сутки. В зависимости от индивидуального клинического ответа и переносимости препарата в дозе 8 мг/сутки, возможно дальнейшее повышение дозы до 12 мг/сутки, которая может быть эффективна у некоторых пациентов.

У пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, не уменьшающие период полувыведения перампанела, титрация дозы перампанела должна происходить не чаще, чем с двухнедельными интервалами. У пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, уменьшающие период полувыведения перампанела, следует титровать (увеличивать) дозу перампанела не чаще, чем один раз в неделю (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

#### Дети в возрасте от 7 до 11 лет с массой тела $\geq 30$ кг

Прием препарата следует начинать с дозы 2 мг/сутки. Доза может быть увеличена в зависимости от клинического ответа и переносимости с шагом 2 мг (один раз в неделю либо один раз в две недели с учетом периода полувыведения препарата) до поддерживающей дозы от 4 до 8 мг/сутки. В зависимости от индивидуального клинического ответа и переносимости препарата в дозе 8 мг/сутки, возможно дальнейшее повышение дозы до 12 мг/сутки с шагом 2 мг.

У пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, не уменьшающие период полувыведения перампанела, титрация дозы перампанела должна происходить

не чаще, чем с двухнедельными интервалами. У пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, уменьшающие период полувыведения перампанела, следует титровать (увеличивать) дозу перампанела не чаще, чем один раз в неделю (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

#### *Отмена*

Рекомендуется отменять перампанел постепенно, чтобы минимизировать вероятность повышения частоты приступов. Однако так как перампанел обладает длительным периодом полувыведения и соответственно, происходит медленное понижение его концентрации в плазме, в случае крайней необходимости возможна резкая отмена перампанела.

#### *Пропуск приема очередной дозы*

Однократный пропуск: в связи с тем, что перампанел имеет достаточно длительный период полувыведения, пациент должен выждать и принять следующую запланированную дозу в соответствии с согласованной схемой приема препарата.

В случае если пропущен прием более 1 дозы, но общая продолжительность без препарата менее чем 5 периодов полувыведения (3 недели для пациентов, не получающих противосудорожные препараты (ПЭП), изменяющих метаболизм перампанела и 1 неделя для пациентов, получающих ПЭП, изменяющих метаболизм перампанела) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), следует рассмотреть вопрос о возобновлении приема препарата в последней принимаемой дозе.

Если пациент прервал прием препарата на срок более чем 5 периодов полувыведения, необходимо следовать рекомендациям как при инициации лечения.

#### *Применение у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет)*

В клинических исследованиях препарата Файкомпа<sup>®</sup> участвовало недостаточное количество пациентов с эпилепсией старше 65 лет для оценки различий с более молодыми пациентами. Анализ информации по безопасности у 905 пожилых пациентов, принимавших перампанел (в двойных слепых исследованиях, проводившихся по неэпилептическим показаниям), не выявил различий в профиле безопасности в зависимости от возраста. В комбинации с отсутствием различий в экспозиции перампанела, эти данные подтверждают, что коррекция дозы перампанела



у пожилых пациентов не требуется. У пожилых пациентов перампанел нужно применять с осторожностью, принимая во внимание возможные взаимодействия у пациентов, принимающих одновременно несколько лекарственных препаратов (см. раздел «Особые указания»).

#### *Применение у пациентов с почечной недостаточностью*

При почечной недостаточности легкой степени коррекция дозы перампанела не требуется. Применение у пациентов со среднетяжелой и тяжелой почечной недостаточностью или пациентов, находящихся на гемодиализе, не рекомендуется.

#### *Применение у пациентов с печеночной недостаточностью*

Повышение дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести производится в зависимости от клинического ответа и переносимости. Прием препарата следует начинать с дозы 2 мг/сутки. Доза может быть увеличена в зависимости от клинического ответа и переносимости с шагом 2 мг не чаще чем раз в две недели в зависимости от переносимости и эффективности.

Максимальная доза у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не должна превышать 8 мг/сутки.

Применение при тяжелой печеночной недостаточности не рекомендуется.

#### Применение у детей

Безопасность и эффективность перампанела на настоящий момент не установлена у детей младше 4 лет по показанию «парциальные приступы» и у детей младше 7 лет по показанию «ПГТКП».

#### **Побочное действие**

##### Сводная информация по безопасности

Среди 1639 пациентов с парциальными приступами, получавших перампанел во всех проведенных клинических исследованиях, 1147 принимали препарат в течение 6 мес. и 703 – более 12 мес.

В контролируемых и неконтролируемых исследованиях с участием пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами (ПГТКП), 114 пациентов принимали перампанел, из них 68 пациентов принимали перампанел в

течение 6 месяцев и 36 пациентов – на протяжении более 12 месяцев.

*Нежелательные реакции, приводившие к выходу пациентов из исследований:*

Нежелательные реакции, приводившие к выходу пациентов с парциальными приступами из контролируемых исследований III фазы, отмечались в 1,7 % (3 из 172), 4,2 % (18 из 431) и 13,7 % (35 из 255) у пациентов, получавших перампанел, соответственно, в дозах 4 мг, 8 мг и 12 мг в сутки, и в 1,4 % (6 из 442) — у пациентов, получавших плацебо. Чаще всего причинами выхода из исследований являлись головокружение и сонливость (с частотой  $\geq 1\%$  и чаще, чем в группе плацебо).

В контролируемом клиническом исследовании III фазы с участием пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами нежелательные реакции, приводившие к выходу пациентов из исследования, отмечались у 4,9 % (4 из 81) пациентов, получавших перампанел в дозе 8 мг, и у 1,2 % (1 из 82) в группе плацебо. Нежелательной реакцией, наиболее часто приводившей к выходу из исследования, было головокружение (с частотой  $\geq 2\%$  и чаще, чем в группе плацебо).

Пострегистрационное применение

На фоне лечения перампанелом сообщалось о тяжелых кожных реакциях, включая лекарственно-обусловленную эозинофилию с системными симптомами (DRESS-синдром) (см. раздел «Особые указания»).

Список нежелательных реакций

В таблице ниже перечислены нежелательные реакции, отмечавшиеся при применении препарата Файкомпа® в клинических исследованиях, согласно системно-органным классам и частоте их встречаемости. Для оценки частоты возникновения нежелательных явлений применяется следующая классификация: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

В пределах каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности.

Класс систем и органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Снижение аппетита Повышение аппетита		



Класс систем и органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
Нарушения психики		Агрессия Гнев Беспокойство Спутанность сознания	Суицидальное мышление Попытка суицида	
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение Сонливость	Атаксия Дизартрия Нарушение равновесия Повышенная раздражительность		
Нарушения со стороны органа зрения		Диплопия Нечеткость зрения		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		Центральное головокружение		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Тошнота		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				Лекарственно-обусловленная эозинофилия с системными симптомами (DRESS-синдром)* Синдром Стивенса-Джонсона*
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Боль в спине		
Общие расстройства		Нарушение походки Утомляемость		
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение массы тела		
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций		Падения		

\* см. раздел «Особые указания»

### Применение в педиатрии

Данные клинических исследований у 196 подростков с парциальными и первично-генерализованными тонико-клоническими приступами показали, что профиль безопасности перампанела у них тот же, что и у взрослых, за исключением агрессии, которая чаще проявлялась у подростков, чем у взрослых.

Данные клинических исследований у 180 педиатрических пациентов, подвергшихся воздействию перампанела в многоцентровом открытом исследовании, общий профиль безопасности у детей был аналогичен тому, который был установлен для подростков и взрослых, за исключением сонливости, раздражительности, агрессии и ажитации, которые чаще встречались в педиатрическом исследовании по сравнению с исследованиями у подростков и взрослых.

Имеющиеся данные о применении у детей не позволяют предположить каких-либо клинически значимых эффектов перампанела на параметры роста и развития, включая массу тела, рост, функцию щитовидной железы, уровень инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF 1), когнитивные способности (при оценке по графику нейропсихологической оценки Альденкампа-Бейкера [ABNAS]), поведение (по оценке согласно оценочному списку поведения ребенка [CBCL]) и ловкость (по оценкам теста Лафайета с канавками на пегборде [LGPT]). Однако долгосрочные последствия (более 1 года) на обучаемость, интеллект, рост, эндокринную функцию и половое созревание у детей остаются неизвестными.

#### Извещение о нежелательных реакциях

Крайне важно извещать о нежелательных реакциях, возникших во время пострегистрационного применения лекарственного препарата. Это позволит контролировать соотношение пользы и риска при его применении. Просьба к медицинским работникам сообщать о возникновении любых нежелательных реакций по адресу, указанному в данной инструкции.

### **Передозировка**

#### Симптомы

Клинический опыт передозировки перампанелом у человека ограничен. В отчете о преднамеренной передозировке, которая могла привести к получению дозы до 264 мг, у пациента наблюдалось изменение сознания, ажитация и агрессивное поведение; восстановление прошло без последствий.

#### Лечение

Специфического антидота не существует. Показана общая поддерживающая терапия, включающая мониторинг жизненных показателей и клинического статуса пациента. Учитывая длительный период полувыведения перампанела, его эффекты могут иметь



большую продолжительность по времени. Из-за низкого почечного клиренса перампанела проведение специальных процедур, таких как форсированный диурез, гемодиализ или гемоперфузия, малоэффективно.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Перампанел не является мощным индуктором или ингибитором цитохрома P450 или УГТ (см. подраздел «Фармакокинетика» раздела «Фармакологические свойства»).

#### Гормональные контрацептивные средства

У здоровых женщин, получавших перампанел в дозе 12 мг (но не 4 или 8 мг) в сутки в течение 21 дня наблюдалось снижение экспозиции левоноргестрела (средняя  $C_{max}$  и AUC были снижены на 40 %). Прием перампанела в суточной дозе 12 мг не оказывает влияния на AUC этинилэстрадиола, но снижает его  $C_{max}$  на 18 %. Поэтому пациенткам, принимающим перампанел в суточной дозе 12 мг, следует учитывать вероятность снижения эффективности гормональных прогестаген-содержащих контрацептивных средств и использовать дополнительные методы контрацепции (внутриматочные средства или презервативы) (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

#### Взаимодействие с другими ПЭП

Потенциальное взаимодействие перампанела и других противосудорожных препаратов (ПЭП) было оценено на основе данных клинических исследований. Популяционный фармакокинетический анализ сводных данных трех исследований III фазы у взрослых и подростков с парциальными приступами позволили дать оценку действия препарата Файкомпа® (при однократном приеме суточной дозы до 12 мг) на фармакокинетику других ПЭП. В другом популяционном фармакокинетическом анализ сводных данных из двадцати исследований фазы I на здоровых добровольцах при приеме препарата Файкомпа® в дозе до 36 мг, а также одного исследования фазы II и шести – фазы III у детей, подростков и взрослых пациентов с парциальными или первично-генерализованными тонико-клоническими приступами при приеме препарата Файкомпа® в однократной суточной дозе до 16 мг, оценивали влияние сопутствующих ПЭП на клиренс перампанела. Эффект данного взаимодействия на равновесные концентрации приведен в таблице:

Совместно применяемый ПЭП	Влияние ПЭП на концентрацию препарата Файкомпа®	Влияние препарата Файкомпа® на концентрацию ПЭП
Карбамазепин	Снижение в 3 раза	Снижение менее чем на 10 %
Клобазам	Не влияет	Снижение менее чем на 10 %
Клоназепам	Не влияет	Не влияет
Ламотриджин	Не влияет	Снижение менее чем на 10 %
Леветирацетам	Не влияет	Не влияет
Окскарбазепин	Снижение в 2 раза	Увеличение на 35 % *
Фенобарбитал	Снижение на 20 %	Не влияет
Фенитоин	Снижение в 2 раза	Не влияет
Топирамат	Снижение на 20 %	Не влияет
Вальпроевая кислота	Не влияет	Снижение менее чем на 10 %
Зонисамид	Не влияет	Не влияет

\* Без учета активного метаболита моногидроксикарбазепина.

На основе результатов популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с парциальными приступами и у пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами, полный клиренс перампанела повышался при одновременном приеме с карбамазепином (в 3 раза) и фенитоином или окскарбазепином (в 2 раза), которые являются индукторами метаболизма ферментов печени (см. подраздел «Фармакокинетика» раздела «Фармакологические свойства»). Данный эффект следует принимать во внимание при назначении или отмене данных противоэпилептических препаратов. Клоназепам, леветирацетам, фенобарбитал, топирамат, зонисамид, клобазам, ламотриджин и вальпроевая кислота не оказывали клинически значимого влияния на клиренс перампанела.

В популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с парциальными приступами, прием перампанела клинически значимо не влиял на клиренс клоназепама, леветирацетама, фенобарбитала, фенитоина, топирамата, зонисамида, карбамазепина, клобазамы, ламотриджина и вальпроевой кислоты, при самой высокой дозе перампанела (12 мг в сутки).

Обнаружено, что перампанел снижает клиренс окскарбазепина на 26 %. Окскарбазепин быстро метаболизируется с участием цитозольной редуктазы до активного метаболита моногидроксикарбазепина. Эффект перампанела на концентрацию моногидроксикарбазепина неизвестен.

Перампанел титруют до достижения клинического эффекта вне зависимости от сопутствующих ПЭП.



### Влияние перампанела на субстраты CYP3A

У здоровых добровольцев перампанел (в суточной дозе 6 мг в течение 20 дней) снижал AUC мидазолама на 13 %. Нельзя исключать более значительное снижение экспозиции мидазолама (и других чувствительных субстратов CYP3A) при приеме более высоких доз перампанела.

### Влияние индукторов цитохрома P450 на фармакокинетику перампанела

Ожидается, что мощные индукторы изоферментов цитохрома P450, такие как рифампицин и зверобой продырявленный, также могут снижать концентрацию перампанела в плазме. Нельзя исключать возможность повышения концентрации в плазме реактивных метаболитов перампанела в их присутствии. Фелбамат также может уменьшать концентрацию перампанела в плазме.

### Влияние ингибиторов цитохрома P450 на фармакокинетику перампанела

У здоровых добровольцев прием кетоконазола (в суточной дозе 400 мг в течение 10 дней), являющегося ингибитором изофермента CYP3A4, увеличивал AUC перампанела на 20 % и продлевал его  $t_{1/2}$  на 15 % (67,8 ч против 58,4 ч). При комбинации перампанела с другим ингибитором изофермента CYP3A4 с периодом полувыведения большим, чем у кетоконазола или при более длительном приеме ингибитора нельзя исключать усиления эффекта.

### *Взаимодействие с леводопой*

У здоровых добровольцев прием перампанела (в суточной дозе 4 мг в течение 19 дней) не оказывал влияния на AUC или  $C_{max}$  леводопы.

### Взаимодействие с алкоголем

В исследовании фармакодинамического взаимодействия на здоровых добровольцах эффект, оказываемый перампанелом на выполнение действий, требующих внимательности и быстроты реакции, такие как управление автомобилем, усиливался приемом алкоголя. Многократный прием перампанела в суточной дозе 12 мг повышал выраженность раздраженности, спутанности сознания и депрессии по результатам 5-ти балльной шкалы оценки Профиля эмоционального состояния. Этот эффект также наблюдается при приеме перампанела в комбинации с другими депрессантами центральной нервной системы (ЦНС).

## Применение в педиатрии

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только у взрослых.

В популяционном фармакокинетическом анализе у подростков в возрасте 12 лет и старше и детей в возрасте от 4 до 11 лет, не отмечалось заметных отличий от взрослой популяции.

## **Особые указания**

### Суицидальное мышление

У пациентов, принимающих ПЭП по различным показаниям, отмечались случаи суицидального мышления и поведения. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ПЭП также показал небольшое увеличение риска суицидального мышления и поведения. Механизм повышения риска неизвестен, в настоящее время нельзя исключить вероятность повышения данного риска и при применении перампанела.

Вследствие этого пациенты (дети, подростки и взрослые) должны находиться под наблюдением с целью выявления симптомов суицидального мышления и поведения; должно быть назначено соответствующее лечение. Пациенты или лица, осуществляющие уход за ними, должны быть проинформированы о необходимости обращения за медицинской помощью при появлении признаков суицидального мышления или поведения.

### Тяжелые кожные реакции

На фоне лечения перампанелом сообщалось о тяжелых кожных реакциях, включая лекарственно-обусловленную эозинофилию с системными симптомами (DRESS-синдром), и синдром Стивенса-Джонсона, которые могут быть опасными для жизни или смертельными (частота неизвестна, см. раздел «Побочное действие»).

При иницировании лечения пациента следует предупредить о признаках и симптомах, а также и внимательно следить за кожными реакциями.

Симптомы DRESS-синдрома включают, как правило, хотя и не исключительно, лихорадку, сыпь, связанную с вовлечением других органов, лимфаденопатию, аномалии функций печени и эозинофилию. Важно отметить, что ранние проявления гиперчувствительности, такие как лихорадка или лимфаденопатия, могут присутствовать,



при неочевидной сыпи.

Симптомы синдрома Стивенса-Джонсона включают, как правило, хотя и не исключительно, отслоение кожи (эпидермальный некроз / волдырь) <10 %, эритематозную кожу (слияния), быстро прогрессирующие болезненные атипичные мишеневидные очаговые поражения и / или пурпурные пятна при широком распространении, либо большую эритему (слияние), буллезное / эрозивное поражение более двух слизистых оболочек.

Если появляются признаки и симптомы, указывающие на эти реакции, перампанел следует немедленно отменить и рассмотреть альтернативную терапию (при необходимости).

Если у пациента развилась серьезная реакция, такая как синдром Стивенса-Джонсона или DRESS-синдром при терапии перампанелом, применение перампанела у такого пациента не должно быть возобновлено ни при каких обстоятельствах.

#### Абсансы и миоклонические приступы

Абсансы и миоклонические приступы являются распространенными типами генерализованных приступов, которые часто возникают у пациентов с ИГЭ. Известно, что другие ПЭП могут вызывать или усугублять данные типы приступов. Пациенты с миоклоническими приступами и абсансами должны находиться под наблюдением во время приема препарата Файкомпа®.

#### Нарушения со стороны нервной системы

Перампанел может вызывать головокружение и сонливость и, тем самым, влиять на способность управлять транспортом и использовать механизмы (см. раздел «Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами»).

#### Гормональная контрацепция

На фоне приема препарата Файкомпа® в дозе 12 мг/сутки эффективность гормональных прогестаген-содержащих контрацептивных средств может быть снижена. В этих случаях необходимо предусмотреть применение дополнительных негормональных методов контрацепции (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

#### Падения

Отмечена тенденция к увеличению числа падений, особенно у пожилых пациентов,

причина которой неизвестна и частично может быть связана с основным заболеванием.

### Агрессия

Зарегистрированы случаи агрессивного и враждебного поведения у пациентов, получающих терапию перампанелом. В клинических исследованиях перампанела агрессия, гнев и раздражительность встречались чаще при применении его в более высоких дозах. Большинство этих нежелательных явлений были легкой или средней тяжести и проходили как самостоятельно, так и при снижении дозы. Тем не менее, мысли о причинении вреда окружающим, физические нападения или угрожающее поведение наблюдались у некоторых пациентов (<1 % в клинических исследованиях перампанела). Сообщалось о возникновении гомицидальных идей у пациентов. Пациентам и лицам, осуществляющим уход за ними, следует рекомендовать немедленно сообщать врачу при существенных изменениях в настроении или поведении. Доза перампанела должна быть снижена, при появлении таких симптомов и лечение должно быть немедленно прекращено, если симптомы являются серьезными.

### Развитие зависимости

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Файкомпа® пациентам, имеющим в анамнезе случаи развития лекарственной зависимости. Таких пациентов нужно наблюдать для своевременного выявления развития возможной зависимости к перампанелу.

### Сопутствующая терапия СУРЗА-индуцирующими противоэпилептическими препаратами (ПЭП)

Эффективность перампанела в фиксированных дозах была меньше у тех пациентов, которые получали сопутствующую противоэпилептическую терапию индукторами СУРЗА (карбамазепин, фенитоин, окскарбазепин), чем у пациентов, получавших не влияющие на активность ферментов ПЭП. Эффект терапии перампанелом должен тщательно мониторироваться при замене или добавлении сопутствующих ПЭП. В зависимости от индивидуального клинического ответа на лечение и переносимости препарата, доза может быть увеличена или уменьшена с шагом 2 мг (см. раздел «Способ применения и дозы»).

### Сопутствующая терапия другими индукторами или ингибиторами цитохрома P450

Переносимость и эффект терапии перампанелом должен тщательно мониторироваться при



добавлении или отмене индукторов или ингибиторов цитохрома Р450, т.к. это может изменять концентрацию перампанела в плазме и может потребоваться коррекция его дозы.

#### Гепатотоксичность

Сообщалось о случаях гепатотоксичности (в основном увеличение печеночных ферментов) при приеме перампанела в комбинации с другими ПЭП. Если наблюдается повышение уровня печеночных ферментов, следует рассмотреть мониторинг функции печени.

#### Вспомогательные вещества

##### *Непереносимость лактозы*

Препарат Файкомпа® содержит лактозу, поэтому его не следует применять пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Файкомпа® обладает умеренным воздействием на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Перампанел может вызывать головокружение и сонливость и, тем самым, влиять на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Пациентам не рекомендуется управлять транспортными средствами, работать со сложным оборудованием или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности до тех пор, пока не выяснится, влияет ли перампанел на их способность выполнять эти действия (см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие»).

#### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг, 4 мг, 6 мг, 8 мг, 10 мг, 12 мг.

Дозировка 2 мг: по 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из ПВХ/фольги алюминиевой. По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Дозировки 4 мг, 6 мг, 8 мг, 10 мг, 12 мг: по 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку

(блистер) из ПВХ/фольги алюминиевой. По 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Места вскрытия картонной пачки заклеены двумя прозрачными защитными стикерами.

#### **Условия хранения**

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

#### **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:**

Эйсай Юроп Лимитед, Соединенное Королевство.

Eisai Europe Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, United Kingdom.

#### **Производство готовой лекарственной формы:**

Завод Кавашима компании Эйсай Ко., Лтд., Япония.

Kawashima Plant of Eisai Co., Ltd., 1, Kawashimatakehaya-machi, Kakamigahara, Gifu 501-6195, Japan.

или

Эйсай Мануфэкчуринг Лимитед, Соединенное Королевство.

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, United Kingdom.

#### **Фасовка (первичная упаковка):**

Эйсай Мануфэкчуринг Лимитед, Соединенное Королевство.

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, United Kingdom.



**Вторичная упаковка и выпускающий контроль качества:**

Эйсай Мануфэкчуринг Лимитед, Соединенное Королевство.

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield,  
Hertfordshire AL10 9SN, United Kingdom.

или

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия.

Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28.

**Организация, уполномоченная принимать претензии на территории Российской Федерации:**

ООО «Эйсай».

117342, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 65, к. 1, этаж 21, комн. 5.02.

Телефон: +7 (495) 580 70 26.

+7 (495) 580 70 27.

Электронная почта: info\_russia@eisai.net.

Специалист по регистрации  
ООО «Эйсай»



Макарова А. Г.  
(ФИО)