

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВИМПАТ®

VIMPAT®

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛСР-009187/09-040820

СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: ЛСР-009187/09

Торговое наименование: Вимпат®

Международное непатентованное наименование: лакосамид

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит:

активное вещество: лакосамид 50 мг, 100 мг, 150 мг или 200 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 14,0 мг/28,0 мг/ 42,0 мг/56,0 мг, гипролоза низкозамещенная 12,5 мг/25,0 мг/37,5 мг/50,0 мг, просолв HD 90 [целлюлоза микрокристаллическая и кремния диоксид коллоидный безводный] 31,3 мг/62,6 мг/93,9 мг/125,2 мг, кросповидон 10,0 мг/20,0 мг/30,0 мг/40,0 мг, магния стеарат 1,2 мг/2,4 мг/3,6 мг/4,8 мг, гипролоза 1,0 мг/2,0 мг/3,0 мг/4,0 мг.

Оболочка: опадрай II (цветной) 4,8 мг/9,6 мг/14,4 мг/19,2 мг.

Состав опадрая II (цветного):

Компоненты	85F20249	85F38040	85F27043	85F30675
Опадрая II (цветного)	Пурпурный	Желтый	Золотистый	Синий
<i>Дозировка таблетки</i>	<i>50 мг</i>	<i>100 мг</i>	<i>150 мг</i>	<i>200 мг</i>
Поливиниловый спирт	40 %	40 %	40 %	40 %
Тальк	14,8 %	14,8 %	14,8 %	14,8 %
Макрогол 3350	20,2 %	20,2 %	20,2 %	20,2 %
Титана диоксид, Е 171	24,07 %	19,17 %	23,09 %	20,00 %
Краситель железа оксид желтый, Е 172	-	5,83 %	1,39 %	-
Краситель железа оксид красный, Е 172	0,22 %	-	0,42 %	-
Краситель железа оксид черный	0,02 %	-	0,10 %	-
Краситель индиго кармин FD&C синий 2	0,69 %	-	-	5,00 %

Описание

Таблетки 50 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розоватого цвета. На одной стороне таблетки выдавлена маркировка «50», а на другой «SP».

Таблетки 100 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-желтого цвета. На одной стороне таблетки выдавлена маркировка «100», а на другой «SP».

Таблетки 150 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледно-оранжевого цвета. На одной стороне таблетки выдавлена маркировка «150», а на другой «SP».

Таблетки 200 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой синего цвета. На одной стороне таблетки выдавлена маркировка «200», а на другой «SP».

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство, прочие противоэпилептические средства.

Код АТХ: N03AX18

Фармакологические свойства

Фармакодинамические свойства

Механизм действия

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

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.

Фармакодинамика

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

Клиническая эффективность и безопасность

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

Переход на монотерапию

Эффективность и безопасность лакосамида при переходе на монотерапию была изучена в мультицентровом, двойном слепом рандомизированном исследовании с ретроспективным контролем. В данном исследовании 425 пациентов в возрасте от 16 до 70 лет с парциальными приступами, принимающие стабильные дозы одного или двух противоэпилептических препаратов были рандомизированы в 2 группы для перехода на монотерапию лакосамидом в соотношении 3:1, получавшие соответственно по 400 мг или 300 мг лакосамида в сутки. Стартовая доза составляла 200 мг в сутки (100 мг два раза в день). Поддерживающую дозу принимали как минимум в течении 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 течении 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%-ным снижением частоты припадков в группах плацебо, лакосамида 200 мг/сут и лакосамида 400 мг/сут составила 23%, 34% и 40% соответственно.

Фармакокинетика и безопасность разовой насыщающей дозы инфузионного лакосамида определялась в многоцентровом открытом исследовании безопасности и переносимости быстрого начала терапии лакосамидом с использованием разовой внутривенной насыщающей дозы (200 мг), с последующим пероральным приемом препарата 2 раза в

сутки (в дозировке, эквивалентной внутривенной дозе) в качестве дополнительной терапии у взрослых пациентов от 16 до 60 лет с парциальными приступами.

Фармакокинетика

Всасывание

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%.

Метаболизм

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

Данные *in vitro* показывают, что изоферменты CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 способны катализировать образование О-дезметилметаболита, однако действие основного изофермента не подтверждено *in vivo*. При сравнении фармакокинетики лакосамида в экстенсивных метаболизаторах (с функциональным изоферментом цитохрома CYP2C19) и медленных метаболизаторах (с недостатком функционального изофермента цитохрома CYP2C19) клинически значимой разницы выделения лакосамида отмечено не было. Кроме того, исследования по взаимодействию с омепразолом (ингибитором изофермента CYP2C19) показали отсутствие клинически значимых изменений концентрации лакосамида в плазме, что свидетельствует о низкой значимости этого пути.

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

Выведение

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 неизменного 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 2 раза в сутки.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пол

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

Раса

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

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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

Пожилые (старше 65 лет)

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

Показания к применению

В качестве монотерапии или дополнительной терапии парциальных судорожных приступов, сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией, у взрослых и подростков (16-18 лет) с эпилепсией.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из компонентов препарата.

Атриовентрикулярная блокада II или III степени.

Возраст до 16 лет.

С осторожностью

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин).

У пациентов с нарушением проводимости в анамнезе или тяжелыми заболеваниями сердца, такие как сердечная недостаточность и инфаркт миокарда в анамнезе.

Пожилые пациенты с повышенным риском заболеваний сердца.

В комбинации с препаратами, которые вызывают удлинение интервала PR.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Общий риск, связанный с эпилепсией и противоэпилептическими лекарственными препаратами

В отношении всех противоэпилептических препаратов было показано, что частота врожденных пороков развития у детей женщин с эпилепсией, получающих такую терапию, в 2-3 раза выше по сравнению с общей популяцией (в последнем случае этот показатель составляет 3%). У пациентов, получающих лечение, было отмечено увеличение частоты врожденных пороков развития у детей на фоне политерапии, однако

степень влияния лечения и/или заболевания на увеличение этого риска до настоящего времени неизвестна.

Кроме того, эффективное противоэпилептическое лечение прекращать не следует, поскольку ухудшение течения заболевания оказывает отрицательное влияние на мать и на плод.

Риск, связанный с применением лакосамида

Клинических данных о применении лакосамида у беременных 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 Вимпат® у беременных женщин врачам рекомендуется регистрировать данных пациентов в Европейском и Международном Регистре по противоэпилептическим препаратам и беременности (EURAP).

Период лактации

Данные об экскреции лакосамида с грудным молоком отсутствуют.

В исследованиях на животных отмечена экскреция лакосамида с молоком.

Во время лечения лакосамидом следует 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.

Способ применения и дозы

Внутрь. Суточную дозу делят на 2 приема – обычно утром и вечером, вне зависимости от приема пищи.

Монотерапия

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

Лечение лакосамидом может быть также начато с дозы 100 мг 2 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

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

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.

Прекращение терапии

В соответствии с текущей клинической практикой, в случае если лакосамид должен быть отменен, отмену рекомендуется проводить постепенно, снижая дозу на 200 мг в неделю.

В случаях развития тяжелой сердечной аритмии, необходимо провести анализ польза/риск и, при необходимости, прекратить прием лакосамида.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

Больным с легким и умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина >30 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Больным с легким и умеренным нарушением функции почек возможно рассмотрение назначения насыщающей дозы 200 мг, но дальнейшее титрование дозы (> 200 мг/сут) должно проводиться с осторожностью. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) и больных с терминальной стадией почечной недостаточности максимальная доза составляет 250 мг/сут. У этих пациентов титрование дозы должно проводиться с осторожностью. Если показано назначение насыщающей дозы, начальная доза составляет 100 мг с последующим назначением 50 мг два раза в день в течение первой недели. Пациентам, находящимся на гемодиализе, может быть назначено дополнительно до 50% разовой дозы сразу после окончания процедуры. Лечение больных с терминальной стадией почечной недостаточности следует проводить с осторожностью, так как клинический опыт применения препарата у таких пациентов небольшой, и возможно накопление метаболита, не обладающего известной фармакологической активностью.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

У взрослых пациентов 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. Возможно назначение насыщающей дозы 200 мг, но дальнейшее титрование дозы (>200 мг/сут) рекомендуется проводить с осторожностью.

Фармакокинетика лакосамида у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалась. Лакосамид следует вводить взрослым пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью только тогда, когда ожидаемая терапевтическая польза препарата превышает вероятные риски при его приеме. Может потребоваться корректировка дозы с учетом активности заболевания и появления потенциальных побочных эффектов у пациента.

Применение у пожилых людей (старше 65 лет)

Пожилым людям снижение дозы не требуется. У пожилых людей необходимо учитывать возможность возрастного снижения почечного клиренса и, как следствие, повышения концентрации лакосамида в плазме крови. Данные о применении лакосамида у пожилых пациентов с эпилепсией, особенно в дозировке более 400 мг/сут, ограничены (см. разделы Клиническая эффективность и безопасность, Особые указания, Побочные реакции).

Применение у детей

Лакосамид не рекомендуется назначать детям и подросткам в возрасте до 16 лет, так как безопасность и эффективность препарата в этих возрастных группах не изучались.

Побочное действие

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 ($\geq 10\%$) 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 ($\geq 10\%$) при приеме лакосамида были головная боль и головокружение. Частота отмены терапии из-за побочных реакций составила 10,6% для пациентов, принимавших лакосамид, и 15,6% для пациентов, принимавших карбамазепин (контролируемого высвобождения).

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

Органы, системы	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота 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 симптомами, (DRESS-синдром)) ¹
Психические расстройства		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	Нарушение равновесия, нарушение памяти, когнитивные нарушения, сонливость, тремор, нистагм, гипестезия, дизартрия, нарушение внимания, парестезии	Обморок ² , нарушение координации движений	Судороги ³
Нарушения со стороны органа зрения	Диплопия	Нечеткость зрения		
Нарушения со		Вертиго,		

стороны органа слуха и лабиринта		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 подкожной клетчатки		Зуд, Сыпь ¹	Ангioneвротический отек (отек Квинке) ¹ , крапивница ¹	Синдром Стивенса – Джонсона ¹ , токсический эпидермальный некролиз ¹
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Мышечный спазм		
Общие нарушения и реакции в месте введения		Нарушение походки, астения, утомляемость, раздражительность, ощущение опьянения		
Травмы, интоксикации и		Падения, повреждения кожи,		

осложнения процедур		ушибы		
------------------------	--	-------	--	--

1- побочные реакции, выявленные в пострегистрационной практике

2- см. раздел Описание избранных нежелательных реакций

3- По данным открытых проспективных исследований

Описание избранных 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

В контролируемых исследованиях наблюдалось изменение печеночных проб отмечались в плацебо- контролируемых исследованиях лакосамида у взрослых пациентов с парциальными судорожными приступами при применении у них от 1 до 3 противосудорожных препаратов одновременно. Повышение АЛТ в 3 раза и более

наблюдалось у 0,7% (7/935) пациентов, принимавших Вимпат, и у 0% (0/356), 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) у пациентов, получавших некоторые противоэпилептические препараты. Данные реакции различны в проявлении, но чаще всего проявляются в виде жара и сыпи и могут затрагивать другие системы. Если есть подозрение на реакцию гиперчувствительности с поражением различных органов и систем, то прием лакосамида следует прекратить.

Дети и подростки

Частота, тип и тяжесть нежелательных реакций у подростков в возрасте 16-18 предполагаются такими же, как у взрослых. Безопасность лакосамида у детей младше 16 лет не установлена (нет данных).

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 $\geq 5\%$) для следующих нежелательных реакций: падение, диарея и тремор. Наиболее частой нежелательной реакцией со стороны сердечно-сосудистой системы у пожилых пациентов, в сравнении с более молодыми, была артериовентрикулярная 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% (5/385) 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.

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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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, фенобарбиталом в различных дозах), снижала общую системную экспозицию лакосамида на 25%.

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.

Особые указания

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.

Суицидальные мысли и поведение

У пациентов, получавших противозепептические препараты по нескольким показаниям, были отмечены суицидальные мысли и поведение. Мета-анализ рандомизированных плацебо контролируемых клинических исследований противозепептических 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг, 100 мг, 150 мг или 200 мг.

По 14 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ – алюминиевой фольги.

По 1 или 4 блистера в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не использовать препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ЮСБ Фарма СА,

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

Производитель

Эйсика Фармасьютикалз ГмбХ

Галилейштрассе 6, 08056 Цвиккау, Германия.

Выпускающий контроль качества

Эйсика Фармасьютикалз ГмбХ

Альфред-Нобель-Штрассе 10

40789 Монхайм на Рейне, Германия.

Вопросы и претензии потребителей направлять по адресу:

123100 г. Москва, 1-ый Красногвардейский проезд, стр.15,

Бизнес-центр «Меркурий-Сити»

Тел. (495) 644-33-22, факс: (495) 644-33-29

Менеджер по регистрации



Д.А.Бондарь

