

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВИМПАТ®

VIMPAT®

Регистрационный номер: ЛСР-009147/09

Торговое наименование: Вимпат®

Международное непатентованное наименование: лакосамид

Лекарственная форма: раствор для инфузий

Состав

1 мл раствора содержит:

активное вещество: лакосамид 10,0 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид 7,62 мг, хлористоводородная кислота разведенная (10,0 %) до pH 4,0, вода для инъекций до 1,0 мл.

Описание

Прозрачный бесцветный раствор.

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 аминокислотой.

Точный механизм противоэпилептического действия лакосамида не установлен. В электрофизиологических исследованиях *in vitro* лакосамид избирательно усиливает медленную инактивацию потенциал-зависимых 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. У пациентов, которые закончили титрацию и начали отмену противоэпилептических препаратов (284 и 99 соответственно), монотерапию поддерживали 71,5% и 70,7% пациентов соответственно в течение 57-105 дней (в среднем 71 дней), при целевом периоде наблюдения 70 дней.

Дополнительная терапия

Эффективность лакосамида в качестве 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 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

Максимальная концентрация (C_{max}) достигается к моменту окончания инфузии. Концентрация лакосамида в плазме увеличивается пропорционально дозе после внутривенного (50-300 мг) введения.

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 and 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-дезметилметаболита 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 лакосамида два раза в день равновесные концентрации в плазме достигаются в течение

3 дней. Кумуляция сопровождается увеличением концентрации в плазме примерно в 2 раза.

Равновесная концентрация при применении разовой нагрузочной 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 припадков, 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 или тяжелыми заболеваниями сердца в анамнезе, такими как сердечная недостаточность и инфаркт миокарда.

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 людей 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

Терапия лакосамидом может быть начата как с приема таблеток, так и с внутривенного введения. Вимпат® раствор для инфузий назначают в тех случаях, когда временно невозможна пероральная терапия. Общая продолжительность лечения внутривенной формой лакосамида находится на усмотрении врача; есть опыт клинического применения внутривенной формы лакосамида в течение до 5 дней при введении два раза в сутки при дополнительной терапии. В случаях, когда дозировка лакосамида превышает 400 мг/сут, необходимо тщательно контролировать состояние следующих групп пациентов: с нарушениями сердечной проводимости в анамнезе; принимающих

препараты, удлиняющие интервал PR; с тяжелыми заболеваниями сердца (ишемия миокарда, сердечная недостаточность). См. раздел «Особые указания».

Лакосамид следует применять 2 раза в день (обычно утром и вечером).

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 противоэпилептических 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 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 часов после применения насыщающей дозы. 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 вероятность развития тяжелой сердечной аритмии и нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы. Назначение

насыщающей дозы не изучалось при острых состояниях, таких как эпилептический статус.

Прекращение терапии

Отменять Вимпат® рекомендуется постепенно, снижая дозу на 200 мг в неделю.

При необходимости можно заменять прием таблеток внутривенным введением без повторного титрования дозы и наоборот. При этом не следует менять суточную дозу и кратность применения (два раза в день).

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

Раствор для инфузий вводится капельно в течение от 15 мин до 60 мин два раза в день. Предпочтительная продолжительность инфузии разовой дозы свыше 200 мг (>400 мг/сут) – не менее 30 мин.

Инструкция по приготовлению раствора

Перед введением препарата убедитесь, что раствор во флаконе прозрачный и бесцветный, и не содержит посторонних примесей. В противном случае не используйте данный флакон.

Вимпат® раствор для инфузий совместим со следующими растворителями:

- 0,9% раствор натрия хлорида,
- 5% раствор декстрозы,
- Раствор Рингера лактат.

Приготовленный раствор следует использовать в течение 24 ч после растворения при хранении во флаконах из стекла или поливинилхлорида при температуре не выше 25°C. Неиспользованный раствор должен быть утилизирован в соответствии с существующими правилами.

Применение у больных 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, рекомендуется дополнительно ввести 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 больных с нарушением функции печени

У взрослых пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени максимальная доза составляет 300 мг/сут.

Подбор дозы у таких пациентов следует проводить с осторожностью, принимая во внимание сопутствующее нарушение функции почек. У подростков и взрослых пациентов с массой тела 50 кг или более следует назначать насыщающую дозу 200 мг, однако дальнейший подбор дозы (> 200 мг ежедневно) следует 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. раздел клиническая эффективность и безопасность).

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

Краткое описание профиля безопасности

Основываясь на анализе объединенных плацебо-контролируемых клинических исследований дополнительной терапии, включавших 1308 пациентов с парциальными

судорожными приступами, 61,9% рандомизированных в группу лакосамида и 35,2% пациентов, рандомизированных в группу плацебо, сообщали, по крайней мере, об 1 побочной реакции. Наиболее частыми побочными реакциями ($\geq 10\%$) 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.

Частота 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).

Таблица, данные о нежелательных реакциях

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 неизвестна
-----------------	-------------	-------	---------	--------------------

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	Судороги ³
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	
Нарушения со стороны органа зрения	Диплопия	Нечеткость зрения		
Нарушения со стороны органа		Вертиго, шум в ушах		

слуха и лабиринта				
Нарушения со стороны сердца			Атриовентрикулярная блокада ^{1,2} , брадикардия ^{1,2} , фибриляция 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, боль или дискомфорт в месте введения ³ ,	Эритема ⁴	

		раздражение ³		
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		Падения, повреждения кожи, ушибы		

1- *побочные реакции, выявленные в пострегистрационной практике*

2- *см. раздел Описание избранных нежелательных реакций*

3- *По данным открытых проспективных исследований*

4- *местные нежелательные реакции, связанные с внутривенным введением*

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 пациентов с эпилепсией, получавших лакосамид (n=944) (0,1%) и получавших плацебо (0,3%). В клинических исследованиях эффективности монотерапии лакосамидом по сравнению с карбамазепином (контролируемого высвобождения), обмороки наблюдались у 7 из 444 (1,6%) пациентов, получавших лакосамид, и у 1 из 442 (0,2%) пациентов, получавших карбамазепин (контролируемого высвобождения).

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

Отклонения лабораторных показателей

В контролируемых исследованиях наблюдалось изменение печеночных проб наблюдались в плацебо-контролируемых исследованиях 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 (включая лекарственную реакцию с эозинофилией и системными проявлениями, DRESS) у пациентов, получавших некоторые противосудорожные 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, младше 65 лет. Однако у пожилых пациентов, в сравнении с более молодыми взрослыми, наблюдалась более высокая частота (различия $\geq 5\%$) 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, у пожилых пациентов 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

При передозировке лакосамидом специфического антидота нет. Лечение передозировки лакосамидом должно включать общие поддерживающие меры и, при необходимости, проведение 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 у пациентов, получающих антиаритмические препараты I класса. Однако в подгрупповом анализе в клинических исследованиях 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 подобных препаратов или их отмене 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 с осторожностью использовать у пациентов с 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.

У этих пациентов следует провести ЭКГ перед увеличением дозы лакосамида выше 400 мг/сут, а также после достижения стабильной концентрации.

В пострегистрационной практике наблюдались атриовентрикулярная блокада второй или более высокой степени. 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, ускоренном или нерегулярном пульсе, ощущении сердцебиения, 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 противоэпилептические препараты по нескольким показаниям, были отмечены суицидальные мысли и поведение. Мета-анализ рандомизированных плацебо контролируемых клинических исследований противоэпилептических препаратов свидетельствует о небольшом увеличении риска возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения. Механизм повышения риска не ясен, существующие данные не позволяют отрицать существование такого риска при приеме лакосамида. Таким образом, у пациентов следует проводить мониторинг признаков суицидных 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.

Данный препарат содержит 2,6 ммоль (или 59,8 мг) натрия/флакон. Этот факт следует учитывать у пациентов, получающих диету с контролем содержания натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Лакосамид может оказывать влияние на способность управлять автомобилем или пользоваться сложной техникой. Лечение лакосамидом может сопровождаться развитием головокружения или нечеткостью зрения. Соответственно, пациентам не рекомендуется водить автомобиль или управлять сложной техникой.

Форма выпуска

Раствор для инфузий 10 мг/мл.

По 20,0 мл препарата во флаконах из бесцветного прозрачного стекла (тип I, Евр. Ф.) вместимостью 20 мл, укупоренных хлорбутиловой резиновой пробкой с покрытием из фторполимера и закатанных алюминиевым колпачком, снабженным отрывной пластиковой пломбой серого цвета.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ЮСБ Фарма СА

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

Производитель

ЮСБ Фарма СА

Шемин дю Форе, Б-1420 Брэйн-л'Аллю, Бельгия

Выпускающий контроль качества

ЮСБ Фарма СА

Шемин дю Форе, Б-1420 Брэйн-л'Аллю, Бельгия

или

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