

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛАКОЗАМ®

(LACOSAM)

Склад:

діюча речовина: lacosamide;

1 таблетка містить лакосаміду 50 мг або 100 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, кросповідон, гідроксипропілцелюлоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

оболонка: спирт полівініловий, титану діоксид (E 171), макрогол 3350, тальк, заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид чорний (E 172), FD&C синій #2/індигокармін алюмінієвий лак (E 132) (для дозування 50 мг);

оболонка: спирт полівініловий, титану діоксид (E 171), макрогол 3350, тальк, заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид чорний (E 172) (для дозування 100 мг).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 50 мг: рожеві продовгуваті двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «50» з одного боку та гладенькі з іншого боку;

таблетки по 100 мг: жовті продовгуваті двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «100» з одного боку та гладенькі з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Інші протиепілептичні засоби.

Код АТХ N03A X18.

Фармакологічні властивості.

Механізм дії

Діюча речовина лакосамід (R-2-ацетамідо-N-бензил-3-метоксипропіонамід) – це функціоналізована амінокислота.

Точний механізм протиепілептичної дії лакосаміду не встановлений. В електрофізіологічних дослідженнях *in vitro* було показано, що лакосамід селективно посилює повільну інактивацію вольтажзалежних натрієвих каналів, що призводить до стабілізації гіперзбудливих мембран нейронів.

Фармакодинаміка.

Протисудомна ефективність лакосаміду встановлена у різних дослідах на тваринах з парціальними і первинними генералізованими судомами та затримкою розвитку кіндлінгу (епілептогенний ефект у експериментальних тварин). У ході доклінічних досліджень лакосамід спричиняв синергетичну або адитивну протисудомну дію у комбінації з леветирацетамом, карбамазепіном, фенітоїном, вальпроатом, ламотриджином, топіраматом або габапентином.

-

Клінічна ефективність та безпека

Ефективність лакосаміду як додаткової терапії у рекомендованих дозах (200 мг на добу, 400 мг на добу) була встановлена у ході трьох багатоцентрових рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень з підтримувальним періодом 12 тижнів. Ефективність 600 мг лакосаміду на добу також була встановлена у ході контрольованих досліджень додаткової терапії, хоча ефективність цієї дози була такою ж, як і 400 мг на добу, та пацієнти краще переносили меншу дозу, оскільки при застосуванні 600 мг на добу виникали побічні реакції з боку центральної нервової системи та шлунково-кишкового тракту. Таким чином, не рекомендовано призначати дозу 600 мг на добу. Максимальна рекомендована доза становить 400 мг на добу. Метою цих досліджень, у яких брали участь 1308 пацієнтів, з парціальними нападами у середньому протягом 23 років в анамнезі, було оцінити ефективність та безпеку лакосаміду при одночасному застосуванні з 1–3 іншими протиепілептичними препаратами у пацієнтів із неконтрольованими парціальними нападами як із вторинною генералізацією, так і без неї. Загалом відсоток пацієнтів, у яких на 50 % зменшилася частота появи нападів, становив 23 %, 34 % та 40 % при застосуванні плацебо, 200 мг та 400 мг лакосаміду на добу відповідно.

Достатніх даних щодо відміни супутнього протиепілептичного медикаментозного лікування з метою досягнення успіху завдяки монотерапії лакосамідом немає.

Фармакокінетику та безпеку застосування одноразової навантажувальної дози лакосаміду внутрішньовенно було визначено у багатоцентровому відкритому дослідженні з метою оцінки безпеки і переносимості раптового початку застосування лакосаміду за допомогою однієї навантажувальної дози внутрішньовенно (200 мг включно), а надалі 2 рази на добу внутрішньо (що еквівалентно внутрішньовенній дозі) як додаткової терапії у дорослих пацієнтів віком від 16 до 60 років із парціальними судомами.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Лакосамід швидко і повністю всмоктується після прийому внутрішньо. Біодоступність

лакосаміду у таблетках становить приблизно 100 %. Після прийому внутрішньо концентрація незміненого лакосаміду у плазмі крові швидко збільшується, $C_{\max}$

досягається через 0,5–4 години. Лікарські форми лакосаміду таблетки, вкриті плівковою оболонкою, і сироп оральний є біоеквівалентними. Їжа не впливає на швидкість і ступінь всмоктування.

Розподіл

Об'єм розподілу становить приблизно 0,6 л/кг, ступінь зв'язування з білками плазми крові – менше 15 %.

Біотрансформація

95 % дози виводиться з сечею у вигляді лакосаміду і метаболітів. Метаболізм лакосаміду вивчений не повністю.

Основні сполуки, що виводяться з сечею, – це незмінений лакосамід (приблизно 40 % від дози) і його О-десметиловий метаболіт (менше 30 %).

Частка полярної фракції у сечі (імовірно, похідні серину) становила приблизно 20 %, проте її виявляли тільки у невеликих кількостях (0–2 %) у плазмі крові деяких пацієнтів. Невелика кількість інших метаболітів, виявлених у сечі, становить 0,5–2 %.

In vitro дані показують, що CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4 здатні каталізувати утворення О-десметилметаболіту, але роль основного задіяного ізоферменту не була підтверджена *in vivo*. Клінічно значущих відмінностей в експозиції лакосаміду при порівнянні його фармакокінетики в екстенсивних метаболізаторів (ЕМ осіб із функціональним CYP2C19) та повільних метаболізаторів (ПМ осіб із недостатністю функціонального CYP2C19) не спостерігалось. Більше того, дослідження взаємодії з омепразолом (інгібітором CYP2C19) довели відсутність клінічно значущих змін плазмової концентрації лакосаміду, що вказує на мінімальне значення цього метаболічного шляху.

Концентрація О-десметилового метаболіту у плазмі крові становить приблизно 15 % від концентрації лакосаміду. Цей основний метаболіт не має відомої фармакологічної активності.

Виведення

Лакосамід головним чином виводиться із системного кровотоку шляхом ниркової екскреції і біотрансформації. Після перорального та внутрішньовенного введення радіоактивно міченого лакосаміду приблизно 95 % радіоактивності було виявлено у сечі та менше 0,5 % – у калі. Період напіввиведення незміненого лікарського засобу становить приблизно

13 годин. Фармакокінетика пропорційна до дози, не змінюється з часом і характеризується низькою між- та інтраіндивідуальною варіабельністю. При застосуванні 2 рази на добу рівноважні концентрації у плазмі крові досягаються протягом 3 днів. Кумуляція супроводжується збільшенням концентрації у плазмі крові приблизно у 2 рази.

Застосування одноразової навантажувальної дози 200 мг наближає рівноважну концентрацію лікарського засобу у плазмі крові до такої, яку можна порівняти із застосуванням лікарського засобу внутрішньо у дозі 100 мг 2 рази на добу.

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів

Стать

Клінічні дослідження показали, що стать не має клінічно значущого впливу на концентрацію лакосаміду у плазмі крові.

Порушення функції нирок

Значення AUC для лакосаміду збільшувалося приблизно на 30 % у пацієнтів із порушенням функції нирок слабкого та середнього ступеня, на 60 % у пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок та у пацієнтів у термінальній стадії ниркових захворювань, що потребують гемодіалізу. Проте ці захворювання не впливають на C_{max} .

Лакосамід ефективно виводиться з плазми крові при проведенні гемодіалізу. Через 4 години гемодіалізу AUC лакосаміду знижується приблизно на 50 %. Тому після проведення гемодіалізу рекомендовано збільшити дозу лікарського засобу. Вплив О-десметилового метаболіту зростає у кілька разів у пацієнтів із середнім та тяжким порушенням функції нирок. Якщо гемодіаліз у пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності не проводився, ці значення були підвищеними і безперервно зростали, що видно з аналізів, які проводили протягом 24 годин. Невідомо, чи збільшення впливу метаболіту лікарського засобу у пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності може спричинити появу побічних реакцій, проте не була виявлена жодна фармакологічна активність цього метаболіту.

Порушення функції печінки

У пацієнтів із порушенням функції печінки середнього ступеня (клас В за шкалою Чайлда-П'ю) було виявлено підвищену концентрацію лакосаміду (приблизно на 50 % вище AUC_{norm}). Підвищений вплив лікарського засобу частково спричинений зниженою функцією нирок у пацієнтів, які брали участь у дослідженні. Зниження ниркового кліренсу у пацієнтів, які брали участь у дослідженні, спричинило збільшення значень AUC лакосаміду на 20 %. Фармакокінетика лакосаміду у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки не вивчалася.

Пацієнти літнього віку (від 65 років)

У ході досліджень, що проводилися з участю жінок та чоловіків літнього віку та включали 4 пацієнтів віком від 75 років, рівень AUC відповідно був приблизно на 30 та 50 % вищим порівняно з такими пацієнтами молодого віку. Такий результат частково спричинений низькою масою тіла. Ця різниця становить 26 % та 23 % відповідно при зведеній різниці маси тіла. Також спостерігалася зростання варіабельності впливу лікарського засобу на пацієнта. У ході цього дослідження було встановлено, що у пацієнтів літнього віку нирковий кліренс лакосаміду був лише трохи зниженим.

Загальну дозу лікарського засобу не слід зменшувати, окрім випадків, коли це показано через зниження функції нирок.

Клінічні характеристики.

Показання.

Як допоміжна терапія для лікування парціальних судом, що супроводжуються або не супроводжуються вторинною генералізацією, у пацієнтів віком від 16 років з епілепсією.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до допоміжних речовин.

Атріовентрикулярна блокада II або III ступеня в анамнезі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лакосамід слід застосовувати обережно пацієнтам, які отримують лікарські засоби, що спричиняють подовження інтервалу PR (включаючи протиепілептичні лікарські засоби – блокатори натрієвих каналів), та пацієнтам, які отримують антиаритмічні лікарські засоби I класу. Проте при аналізі у підгрупах у ході клінічних досліджень не було відзначено додаткового подовження інтервалу PR у хворих, які одночасно приймали лакосамід у комбінації з карбамазепіном або ламотриджином.

Дані *in vitro*

Загальні результати досліджень свідчать про низьку вірогідність взаємодії лакосаміду з іншими лікарськими засобами. Дослідження *in vitro* показують, що лакосамід не індукує ферменти CYP1A2, 2B6 та 2C9 та не пригнічує CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 та 2E1 при таких концентраціях у плазмі крові, що застосовували у ході клінічних досліджень. Дослідження *in vitro* показали, що лакосамід не транспортується Р-глікопротеїном у кишечнику. *In vitro* дані свідчать, що CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4 здатні каталізувати утворення О-десметилметаболіту.

Дані *in vivo*

In vivo лакосамід не пригнічує та не індукує ферменти CYP2C19 та 3A4 клінічно значущим чином.

Лакосамід не впливав на AUC мідазоламу (метаболізується з участю CYP3A4, лакосамід застосовували у дозі 200 мг 2 рази на добу), але $C_{\max}$ мідазоламу була дещо підвищеною (30 %). Лакосамід не впливав на фармакокінетику омепразолу (метаболізується з участю CYP2C19 та 3A4, лакосамід приймали у дозі 300 мг 2 рази на добу).

Інгібітор CYP2C19, омепразол (40 мг 1 раз на добу), не зумовлював клінічно значущих змін експозиції лакосаміду. Таким чином, малоймовірно, що помірно потужні інгібітори CYP2C19 клінічно значуще впливатимуть на системну експозицію лакосаміду.

Рекомендується з обережністю одночасно застосовувати потужні інгібітори CYP2C9 (наприклад, флуконазол) та CYP3A4 (наприклад, ітраконазол, кетоконазол, ритонавір, кларитроміцин), що може призводити до зростання системної експозиції лакосаміду. Такі взаємодії не встановлено *in vivo*, але їхня імовірність ґрунтується на *in vitro* даних.

Потужні індуктори ферментів, такі як рифампіцин або звіробій (*Hypericum perforatum*), можуть спричинити помірне зниження системної експозиції лакосаміду. У зв'язку з цим при призначенні подібних лікарських засобів або їх відміні слід бути обережними.

Протиепілептичні лікарські засоби

Лакосамід не спричиняв істотних змін концентрацій карбамазепіну та вальпроєвої кислоти у плазмі крові. У свою чергу, карбамазепін та вальпроєва кислота не впливали на рівень лакосаміду у плазмі крові. За даними фармакокінетичного аналізу популяції, супутня терапія іншими протиепілептичними засобами, що індукують ферменти (карбамазепіном, фенітоїном, фенобарбіталом у різних дозах), знижувала загальну системну експозицію лакосаміду на 25 %.

Пероральні контрацептиви

У дослідженні взаємодії не виявлено ознак клінічно значущої взаємодії між лакосамідом і пероральними контрацептивами етинілестрадіолом і левоноргестрелом. Концентрації прогестерону не змінювалися при сумісному застосуванні лікарських засобів.

Інші

Лакосамід не впливав на фармакокінетику дигоксину. Клінічно значущої взаємодії лакосаміду та метформіну не виявлено.

Одночасне застосування варфарину з лакосамідом не виявило клінічно значущих результатів у фармакокінетиці та фармакодинаміці варфарину.

Хоча фармакокінетичні дані щодо взаємодії лакосаміду з алкоголем відсутні, не можна виключити фармакодинамічний ефект.

Ступінь зв'язування лакосаміду з білками низька і становить менше 15 %. У зв'язку з цим клінічно значуща взаємодія з іншими лікарськими засобами, що зв'язуються з білками крові, малоймовірна.

Особливості застосування.

Запаморочення

Лікування лакосамідом супроводжується запамороченням, що може призвести до збільшення частоти випадкових ушкоджень та падіння. Тому пацієнтів слід попередити про можливий вплив препарату, рекомендувати бути обережними та ознайомитися з потенційними небажаними ефектами лікарського засобу, зазначеними у розділі «Побічні реакції».

Серцевий ритм та провідність

У ході клінічних досліджень відзначали дозозалежну пролонгацію інтервалу PR під час прийому лакосаміду. Лакосамід слід застосовувати з обережністю пацієнтам із відомими проаритмічними станами, такими як порушення серцевої провідності або серйозні серцеві захворювання (наприклад, з ішемією/інфарктом міокарда, серцевою недостатністю, структурними захворюваннями серця або патологією серцевих натрієвих каналів), та

пацієнтам, які приймають лікарські засоби, що впливають на серцеву провідність, включаючи антиаритмічні засоби та протиепілептичні засоби – блокатори натрієвих каналів, (див розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), а також пацієнтам літнього віку.

У плацебо-контрольованих дослідженнях лакосаміду з участю пацієнтів з епілепсією не повідомлялося про фібриляцію або тріпотіння передсердь, однак такі повідомлення надходили під час відкритих досліджень при епілепсії та у ході постреєстраційного моніторингу.

Під час постреєстраційного моніторингу побічних явищ надходили повідомлення про атріовентрикулярну блокаду другого або вищого ступеня. У пацієнтів з проаритмічними станами повідомлялося про шлуночкову тахіаритмію. Зрідка ці випадки призводили до асистолії, зупинки серця або летального наслідку у пацієнтів з відомими проаритмічними станами.

Пацієнтів необхідно ознайомити із симптомами серцевої аритмії (наприклад, повільний, швидкий або нерегулярний пульс, прискорене серцебиття, задишка, сплутаність або втрата свідомості). Пацієнтам слід негайно звернутися за медичною допомогою у разі появи таких симптомів.

Суїцидальне мислення та поведінка

Суїцидальне мислення та поведінка спостерігалися у пацієнтів, які отримували протиепілептичні лікарські засоби при різних захворюваннях. Метааналіз рандомізованих, плацебо-контрольованих клінічних досліджень протиепілептичних лікарських засобів також продемонстрував незначне збільшення ризику появи суїцидального мислення та поведінки. Механізм цього ризику невідомий, а наявні дані не виключають можливості збільшення ризику при застосуванні лакосаміду.

Таким чином, слід контролювати появу у пацієнтів ознак суїцидального мислення та поведінки та призначати, у разі необхідності, відповідне лікування. Слід рекомендувати пацієнтам (та особам, які здійснюють нагляд за ними) у разі появи ознак суїцидального мислення та поведінки звертатися за порадою до лікаря.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку

Лікарям слід обговорити планування сім'ї та засоби контрацепції із жінками репродуктивного віку, які приймають лакосамід (див. «Вагітність» нижче).

Якщо жінка планує завагітніти, доцільність застосування лакосаміду слід повторно оцінити.

Вагітність

Ризик, пов'язаний з епілепсією і застосуванням протиепілептичних засобів загалом: у новонароджених дітей, матері яких отримують лікування від епілепсії, частота вроджених вад у 2–3 рази вища, ніж у загальній популяції (приблизно 3 %). Політерапія вагітних жінок супроводжувалася збільшенням частоти вроджених вад у дітей, проте залишається незрозумілим, якою мірою це пов'язано з лікуванням та/або з самим захворюванням.

Більше того, у період вагітності не слід переривати ефективну протиепілептичну терапію, оскільки погіршення хвороби може мати серйозні наслідки як для матері, так і для плода.

Ризик, пов'язаний із застосуванням лакосаміду: немає відповідних даних щодо застосування лакосаміду вагітним жінкам. Дослідження на тваринах (щурах та кролях) не виявили тератогенних ефектів препарату, але спостерігалась ембріотоксичність при введенні препарату у токсичних для матері дозах. Можливість ризику для людини невідома. Лакосамід не слід застосовувати вагітним жінкам, за винятком тих випадків, коли лікування необхідне (якщо користь для вагітної явно перевищує можливий ризик для плода). Якщо жінка планує вагітність, то необхідно ретельно зважити доцільність застосування цього препарату.

Годування груддю

Лакосамід екскретується у грудне молоко людини. Ризик для новонароджених/дітей грудного віку не може бути виключений. Рекомендується припинити годування груддю на період лікування лакосамідом.

Фертильність

Небажані явища щодо фертильності та репродуктивної функції самок та самців щурів не спостерігалися при дозах, коли вміст речовини у плазмі крові (AUC) приблизно у 2 рази більший, ніж AUC плазми крові людини при застосуванні максимальної рекомендованої дози.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Лакосамід незначним або помірним чином впливає на здатність керувати автомобілем або користуватися складною технікою. Лікування цим препаратом супроводжувалося розвитком запаморочення або затуманення зору. Відповідно, пацієнтам не рекомендується керувати автомобілем або працювати з потенційно небезпечними механізмами, доки не буде з'ясована індивідуальна реакція пацієнта на прийом лакосаміду.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб Лакозам® застосовувати 2 рази на добу (зазвичай 1 раз вранці та 1 раз ввечері). Якщо доза пропущена, пацієнтові слід рекомендувати прийняти пропущену дозу невідкладно, а надалі приймати наступну дозу лакосаміду відповідно до режиму застосування. Якщо пацієнт помітив, що доза пропущена, протягом 6 годин до застосування наступної дози, йому/їй слід рекомендувати зачекати і прийняти наступну дозу лакосаміду відповідно до режиму застосування. Пацієнти не повинні приймати подвійну дозу.

Рекомендована початкова доза становить 50 мг 2 рази на добу. Через 1 тиждень дозу слід збільшити до початкової терапевтичної дози 100 мг 2 рази на добу.

Залежно від терапевтичної відповіді та переносимості підтримувальну дозу можна додатково підвищити з тижневим інтервалом по 50 мг двічі на добу (100 мг на добу) до максимальної

рекомендованої добової дози 400 мг (200 мг двічі на добу).

Початок лікування лакосамідом з навантажувальної дози

Застосування препарату також можна розпочати з одноразової навантажувальної дози – 200 мг, надалі, приблизно через 12 годин, застосовувати підтримувальну дозу по 100 мг 2 рази на добу (200 мг/добу). Подальшу корекцію дози слід проводити відповідно до індивідуальної відповіді та переносимості, як описано вище. Навантажувальну дозу можна застосовувати пацієнтам у випадках, коли лікар вважає, що швидке досягнення стійкої концентрації лакосаміду у плазмі крові та терапевтичний ефект обґрунтовані. Введення препарату необхідно здійснювати під наглядом лікаря з урахуванням можливості підвищення частоти серйозних серцевих аритмій та побічних реакцій з боку центральної нервової системи (див. розділ «Побічні реакції»). Введення навантажувальної дози не було вивчено при гострих станах, таких як епілептичний статус.

Припинення застосування

Відповідно до сучасної клінічної практики відмінити лікарський засіб Лакозам® рекомендується поступово (знижуючи дозу на 200 мг на тиждень).

У пацієнтів, у яких розвивається серйозна серцева аритмія, слід виконати клінічну оцінку користі/ризиків та у разі необхідності відмінити лакосамід.

Особливі популяції

Застосування пацієнтам літнього віку (від 65 років)

Пацієнтам літнього віку зниження дози не потрібно. Досвід застосування лакосаміду пацієнтам літнього віку з епілепсією обмежений. Для пацієнтів літнього віку необхідно враховувати можливість вікового зниження ниркового кліренсу і підвищення рівня AUC (див. розділи «Застосування пацієнтам із порушенням функції нирок» та «Фармакокінетика»).

Застосування пацієнтам із порушенням функції нирок

Пацієнтам із легким порушенням функції нирок або помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну > 30 мл/хв) корекція дози не потрібна.

Для пацієнтів із легким або помірним порушенням функції нирок можливе застосування навантажувальної дози (200 мг), але надалі титрування дози (> 200 мг на добу) слід проводити з обережністю. Для хворих із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) та для пацієнтів із термінальною стадією ниркової хвороби рекомендується максимальна доза 250 мг/добу. Таким пацієнтам титрування дози слід проводити з обережністю. Якщо призначено навантажувальну дозу, одноразову початкову дозу – 100 мг на добу, з наступним застосуванням по 50 мг 2 рази на добу слід застосовувати протягом першого тижня.

Пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі, рекомендується ввести додатково до 50 % розподіленої добової дози безпосередньо у кінці процедури. Лікування хворих із термінальною хворобою нирок слід проводити обережно, оскільки клінічний досвід застосування препарату таким пацієнтам невеликий і можливе накопичення метаболіту, що не має відомої фармакологічної активності.

Застосування пацієнтам із порушенням функції печінки

Пацієнтам із легким або помірним порушенням функції печінки рекомендується максимальна доза 300 мг/добу.

Титрувати дозу таким пацієнтам слід з обережністю, враховуючи можливість супутнього порушення функції нирок. Застосування навантажувальної дози (200 мг) можливе, але надалі титрування дози (> 200 мг на добу) слід проводити з обережністю. Фармакокінетику лакосаміду не вивчали у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки. Лакосамід слід призначати пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки лише у разі, якщо очікувана терапевтична користь перевищуватиме можливі ризики. Може виникнути необхідність у корекції дози за результатами ретельного спостереження за активністю захворювання та з огляду на потенційні побічні ефекти у пацієнта.

Застосування дітям

Препарат не рекомендується призначати дітям віком до 16 років, оскільки безпеку та ефективність препарату у цих вікових групах не вивчали.

Спосіб застосування

Лакосамід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, призначені для перорального застосування. Лакосамід можна приймати незалежно від прийому їжі.

Діти.

Застосовувати препарат дітям віком до 16 років не рекомендується, оскільки безпеку та ефективність препарату у цих вікових групах не вивчали.

Передозування.

Симптоми

Симптоми, які спостерігаються після випадкового або навмисного передозування лакосаміду, в першу чергу пов'язані з ЦНС та шлунково-кишковим трактом.

- Клінічно значущих відмінностей між типом побічних реакцій, що спостерігалися у пацієнтів у ході застосування доз понад 400 мг і до 800 мг, та побічних реакцій у пацієнтів, які застосовували терапевтичні дози лакосаміду, не відзначалося.
- Реакції, про які повідомлялося після прийому понад 800 мг, – запаморочення, нудота, блювання, судоми (генералізовані тоніко-клонічні судоми, епілептичний статус). Також спостерігалися порушення серцевої провідності, шок та кома. Повідомлялося про летальні випадки у пацієнтів після гострого одноразового передозування (прийом декількох грамів лакосаміду).

Лікування

Специфічного антидоту при передозуванні лакосаміду не існує. Лікування передозування включає загальні підтримувальні заходи і, якщо необхідно, гемодіаліз.

Побічні реакції.

З огляду на узагальнені результати плацебо-контрольованих клінічних досліджень як допоміжної терапії, в яких брали участь 1308 пацієнтів з парціальними нападами, було встановлено, що 61,9 % пацієнтів, рандомізованих у групу лакосаміду, та 35,2 % пацієнтів, рандомізованих у групу плацебо, мали щонайменше 1 побічну реакцію. Найчастішими побічними реакціями (≥ 10 %) при застосуванні лакосаміду були запаморочення, головний біль, нудота та диплопія. Вони зазвичай були незначними або помірно вираженими. Поява деяких з них була дозозалежною і зменшення дози препарату призводило до їхнього полегшення. Частота та тяжкість побічних реакцій з боку центральної нервової системи та шлунково-кишкового тракту загалом зменшувалися через деякий час.

У клінічних дослідженнях при появі побічних ефектів застосування препарату було припинено у 12,2 % пацієнтів групи лакосаміду порівняно з 1,6 % пацієнтів групи плацебо. Найчастіше причиною припинення курсу лікування лакосамідом було запаморочення.

Частота побічних реакцій з боку ЦНС (таких як запаморочення) може підвищуватися після застосування навантажувальної дози.

Нижче наведені побічні реакції, що були виявлені у ході клінічних досліджень та постреєстраційного моніторингу побічних реакцій. Частоту побічних реакцій оцінювали таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), невідома частота (не може бути оцінена за наявними даними). У кожній групі побічні реакції наведені у порядку зменшення їхньої серйозності.

З боку крові та лімфатичної системи: невідома частота – агранулоцитоз¹.

З боку імунної системи: нечасто – медикаментозна гіперчутливість¹; невідома частота – медикаментозна реакція з еозинофілією та симптомами ураження різних систем органів, (DRESS)^{1,2}.

З боку нервової системи: дуже часто – запаморочення, головний біль; часто – порушення рівноваги, порушення пам'яті, когнітивний розлад, сонливість, тремор, ністагм, гіпостезія, дизартрія, порушення уваги, парестезія; нечасто – непритомність², порушення координації, дискінезія; невідома частота – судоми.

З боку психіки: часто – депресія, стан сплутаної свідомості, безсоння¹; нечасто – агресія, ажитація¹, ейфоричний настрій¹, психотичний розлад¹, спроба самогубства¹, суїцидальне мислення, галюцинації¹.

З боку органів зору: дуже часто – диплопія; часто – затуманення зору.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: часто – вертиго, шум у вухах.

З боку серця: нечасто – атріовентрикулярна блокада^{1,2}, брадикардія^{1,2}, фібриляція передсердь^{1,2}, тріпотіння передсердь^{1,2}; невідома частота – шлуночкова тахіаритмія¹.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто – нудота; часто – блювання, запор, метеоризм, диспепсія, сухість у роті, діарея.

З боку гепатобіліарної системи: нечасто – відхилення від норми функціональних показників печінки¹, підвищення печінкових ферментів ($> 2 \times \text{ВМН}$)¹.

З боку шкіри і підшкірних тканин: часто – свербіж, висипання¹; нечасто – ангіоневротичний набряк¹, кропив'янка¹; невідома частота – синдром Стівенса-Джонсона¹, токсичний епідермальний некроліз¹.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: часто – м'язовий спазм.

Загальні порушення: часто – порушення ходи, астенія, підвищена втомлюваність, дратівливість, відчуття сп'яніння.

Травми, отруєння та ускладнення процедур: часто – падіння, тріщини шкіри, контузія.

Примітки:

¹ побічні реакції, про які повідомляли у постмаркетинговий період;

² див. Опис окремих побічних реакцій.

-

Окремі побічні реакції.

Застосування лакосаміду супроводжується дозозалежним подовженням інтервалу PR. Можливі небажані реакції, пов'язані з подовженням цього інтервалу (атріовентрикулярна блокада, непритомність, брадикардія).

У додаткових клінічних дослідженнях пацієнтів з епілепсією атріовентрикулярна блокада I ступеня спостерігається нечасто – у 0,7 % та 0,5 % при дозі лакосаміду 200 мг та 600 мг відповідно та не спостерігається при дозі лакосаміду 400 мг та плацебо, у пацієнтів, які приймали лакосамід, атріовентрикулярна блокада II або вищого ступеня не спостерігалася. Однак про випадки атріовентрикулярної блокади II та III ступенів, асоційованих з лікуванням лакосамідом, повідомляли під час постреєстраційного нагляду.

У клінічних дослідженнях втрата свідомості виникала нечасто, а її частота не відрізнялась у пацієнтів з епілепсією ($n = 944$), які отримували лакосамід (0,1 %), та у пацієнтів з епілепсією ($n = 364$), які отримували плацебо (0,3 %).

Протягом короткочасних клінічних досліджень про фібриляцію або тріпотіння передсердь не повідомлялося; однак обидва явища спостерігалися у відкритих дослідженнях при епілепсії та у ході післяреєстраційного моніторингу.

Відхилення від норми лабораторних показників.

Відхилення від норми показників печінкової функції спостерігалися під час плацебо-контрольованих досліджень лакосаміду з участю дорослих пацієнтів з нападами парціальних судом, які одночасно приймали від 1 до 3 протиепілептичних лікарських засобів. Підвищення

рівня АЛТ до $\geq 3 \times \text{ВМН}$ (верхня межа норми) розвинулося у 0,7 % (7/935) пацієнтів, які приймали лакосамід, та у 0 % (0/356) пацієнтів групи плацебо.

Поліорганні реакції гіперчутливості.

Повідомляли про поліорганні реакції гіперчутливості (також відомі як медикаментозні реакції з еозинофілією та симптомами ураження різних систем органів, DRESS) у пацієнтів, які приймали деякі протиепілептичні лікарські засоби. Ці реакції різнилися за проявами, але у типових випадках супроводжувалися гарячкою та висипаннями та асоціювалися з ураженням різних систем органів. Якщо існує підозра на поліорганну реакцію гіперчутливості, прийом лакосаміду слід припинити.

Діти.

Частота, тип та тяжкість побічних реакцій у дітей віком від 16 років очікуються подібними до таких у дорослих. Безпеку застосування препарату дітям віком до 16 років не вивчали. Даних не існує.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці. Не потребує особливих умов зберігання.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері; по 4 блістери у картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Дженефарм СА.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

18-й км Маратонос Аве, Палліні Аттікі, 15351, Греція.

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: 38 044 281 2333.